

2 (66) ■ 2015

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

JUBILEU

ANNIVERSARY

AN ANIVERSAR PENTRU DOAMNA
PROFESOR LUDMILA EȚCO

3

JUBILEE OF MRS PROFESSOR
LUDMILA EȚCO

MATERIALELE CONFERINȚEI NAȚIONALE: "PATOLOGIA EXTRAGENITALĂ ASOCIATĂ ȘARCINEI, NAȘTERII ȘI LĂUZIEI"

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL PAPAERS

Iu. Carauș, Șt. Gațcan

5

MANAGEMENTUL PATOLOGIEI EXTRAGENITALE
ÎN OBSTETRICĂ

Iu. Carauș, Șt. Gațcan

MANAGEMENT OF EXTRA-GENITAL PATHOLOGY
IN OBSTETRICS

Zinaida Sârbu, Olga Cernetchi, C. Ostrofeț, Silvia Agop
INFECTIA CAILOR URINARE LA GRAVIDE.

10

Zinaida Sârbu, Olga Cernetchi, C. Ostrofeț, Silvia Agop
UROLOGICAL INFECTION IN PREGNANCY

Viorica Coșpormac, Șt. Gațcan, Ionela Jovmir, Doriana Cojocar
ASISTENȚA MEDICALĂ ACORDATĂ
PACIENTELOR CU PATOLOGIE EXTRAGENITALĂ
SEVERĂ ÎN SECȚIA RTIF

16

Viorica Coșpormac, Șt. Gațcan, Ionela Jovmir, Doriana Cojocar
HEALTHCARE PROVIDED TO PATIENTS WITH SEVERE
EXTRAGENITAL PATHOLOGY
IN INTENSIVE THERAPY UNIT FOR WOMEN

Mariana Sprincean, Ludmila Ețco, Ala Curteanu, V. Petrov,
I. Opalco, Ala Burlacu, Elena Paladi
DEREGLĂRILE NEUROLOGICE ALE COPIILOR PREMATURI
EXPUȘI NEUROPROTECȚIEI ANTENATALE
CU SULFAT DE MAGNEZIU

21

Mariana Sprincean, Ludmila Ețco, Ala Curteanu, V. Petrov,
I. Opalco, Ala Burlacu, Elena Paladi
NEUROLOGICAL DISORDERS OF PREMATURE CHILDREN
EXPOSED TO ANTENATAL NEUROPROTECTION WITH
MAGNESIUM SULPHATE.

Ala Jitarciuc

27

PARTICULARITĂȚILE ADAPTĂRII CLINICE
A NOU-NĂSCUȚILOR MVG
ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Ala Jitarciuc

PECULIARITIES OF CLINICAL ADAPTATION
OF SMALL GESTATIONAL AGE (SGA) NEWBORNS
IN NEONATAL PERIOD

Ludmila Ețco

34

REVISTA TEZELOR DE DOCTORAT, SUSȚINUTE DE
CERCETĂTORII DEPARTAMENTULUI ȘTIINȚIFIC AL IMSP
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
LA SPECIALITATEA 321.15 (14.00.01) „OBSTETRICĂ ȘI
GINECOLOGIE” (1994-2014)

Ludmila Ețco

THE ESSENTIAL RESULTS OF DEFENDED
DISSERTATIONS IN „OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY” BETWEEN 1994-2014

A.Serbenco, Șt. Gațcan, Daniela Roșca

41

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI ȘARCINII ȘI NAȘTERII LA
FEMEILE CU DIABET ZAHARAT

A.Serbenco, Șt. Gațcan, Daniela Roșca

PARTICULARITIES OF PREGNANCY EVOLUTION AND
DELIVERY IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Șt. Gațcan, Olesia Zagaevschi, Maria Croitor
PATOLOGIA BRONHOPULMONARA ȘI SARCINA

48

Șt. Gațcan, Olesia Zagaevschi, Maria Croitor
BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY AND PREGNANCY

Hodovanets Yulia, Babintseva Anastasiya
STATUTUL SISTEMELOR PRO-OXIDANT ȘI ANTIOXIDANT
DE PROTECȚIE LA NOU-NĂSCUȚII CRITIC BOLNAVI:
UN STUDIU PRELIMINAR

52

Hodovanets Yulia, Babintseva Anastasiya
THE STATUS OF THE PRO-OXIDANT SYSTEM AND
ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM
IN CRITICALLY ILL NEWBORNS: A PRELIMINARY STUDY

Maria Timoșco, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
ELUCIDAREA OPORTUNITĂȚII INCLUDERII
ENTEROCOCILOR AUTOHTONI
ÎN COMPONENTA PREPARATELOR MICROBIENE
DESTINATE FORTIFICĂRII SĂNĂTĂȚII

60

Maria Timoșco, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
ELUCIDATION OF RATIONALITY TO BE INCLUSION THE
AUTOHTONS ENTEROCOCCI
IN COMPOUND OF MICROBS PREPARATION INTENDING
FOR FORTIFICATION OF HEALTH

Liuba Neamțu, Svetlana Șciuca
SINDROAME CLINICE ÎN PNEUMONII
CU MYCOPLASMA LA COPII

65

Liuba Neamțu, Svetlana Șciuca
CLINICAL SYNDROMES OF MYCOPLASMA INFECTION
IN PNEUMONIA IN CHILDREN.

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc, D. Harea
EVOLUȚIA NATURALĂ A DIABETULUI GESTAȚIONAL

70

Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc, D. Harea
THE NATURAL HISTORY OF GESTATIONAL DIABETES

Zinaida Alexa, Veronica Cernelev, Aristia Șeremet
PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI
ÎN TIMPUL SARCINII

74

Zinaida Alexa, Veronica Cernelev, Aristia Șeremet
PREVENTING AND TREATING HYPOTHYROIDISM
DURING PREGNANCY



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

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavril, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mișu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Donduc Iurii, Sinițina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhii 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 Efir (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstaclis 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.



AN ANIVERSAR PENTRU DOAMNA PROFESOR LUDMILA EȚCO

Distinsa doamnă Ludmila Ețco, prima doamnă profesor în domeniul obstetrică și ginecologie din Republica Moldova, profesor-cercetător, doctor habilitat în științe medicale la 20 iunie sărbătorește onorabila vârstă de 70 de ani de viață. Omagiem un destin împlinit prin împletirea fericită a realizărilor personale și ale discipolilor săi. E demnă de admirație și respect pentru responsabilitate, pentru tot ce a realizat pe parcursul vieții. Doamna Ețco este descendentă dintr-o familie de buni gospodari. Doamna profesor este originară din locurile pitorești ale raionului Hîncești. Hărnicia, dragostea de muncă, respectul pentru oameni le-a moștenit de la tatăl Anton Bunduchi, fost director de școală (care în prezent îi poartă numele) și maicăsa Ana. Se consideră pe bună dreptate o norocoasă pentru că Dumnezeu a blagoslovit-o și cu cel mai bun soț din lume, dl profesor Constantin Ețco, cu principii de viață bine stabilite și dragoste profundă în tot ceea ce realizează. Mamă iubitoare, soție grijulie, a educat împreună cu soțul o fiică responsabilă, cultă, inteligentă ale cărei succese sînt cea mai mare mândrie a părinților. Nespuse de mândră și fericită se consideră bunica în sânul familiei avînd în jur trei nepoțele.

Ludmila Ețco a sfințit locul de muncă prin felul său de a fi, prin faptele și verticalitatea sa în postură de profesor cercetător, a semănat în sufletul generației tinere noțiunea de neam, cultură, civilizație. Aceasta este formula armoniei și împlinirii la cei 70 de ani. Până în prezent este pilon de nădejde al colegilor. Din spectrul calităților umane o caracterizează în primul rînd exigența și principialitatea. Ne-a cucerit chiar de la început prin modul său de a fi, prin capacitatea de a ne motiva, prin dorința de a munci și a realiza lucruri mari, dăruindu-ne fiecăruia un zâmbet plin de seninătate și afecțiune.

Doamna Ețco este de o inteligență rară, cu o responsabilitate de cel mai înalt grad, e un manager excelent, cu acuratețe și punctualitate în lucru, un speci-



alist erudit, un Om cu inimă mare și o femeie frumoasă la chip și la suflet.

În activitatea zilnică o caracterizează cultul muncii, asiduitatea, devotamentul, corectitudinea în tot ceea ce face.

După absolvirea școlii medii a ales să-și închine viața profesiei nobile de medic. În anul 1968 a absolvit cu mențiune Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În 1969 începe activitatea profesională ca obstetrician-ginecolog în Spitalul central raional din Nisporeni. Chiar de la debutul carierei sale a înțeles că pentru a fi medic, contează cel mai mult să simți durerea altuia. A activat ca medic de sector la Consultația nr.2 pentru femei,

apoi urmează internatura la specialitatea „Obstetrică și Ginecologie” la Maternitatea republicană din Chișinău. În perioada 1977-1986 este medic-șef adjunct pe problemele curative la Maternitatea nr.1, iar în 1986-1988 – medic-șef adjunct al Spitalului Clinic Republican nr.2 din Chișinău (Centrul Mamei și Copilului).

În 1984 susține teza de doctor în științe medicale, avîndu-l coordonator științific pe regretatul profesor Eugen Gladun, la Institutul de Obstetrică și Ginecologie „D.O.Ott” din Sankt-Petersburg (Rusia) cu tema „Evaluarea comparativă a operației cezariene intra- și extraperitoneale”.

Din 1988 Ludmila Ețco-Bunduchi ocupă, prin concurs, postul de șef al Departamentului științific Obstetrică al Institutului mamei și copilului, pe atunci Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Ascensiunea doamnei profesor Ludmila Ețco a culminat cu numirea sa în funcție de director a Centrului Mamei și Copilului la cârma căruia s-a aflat timp de 8 ani, reușind să asigure o ambianță în care sarcinile colectivului să coincidă cu aspirațiile individuale ale membrilor lui.

În perioada 2003-2010 este director, iar din 2010 pînă în prezent cercetător științific principal în laboratorul obstetrică, al institutului nominalizat. Susține în 1995, teza de doctor habilitat în medicină intitu-

lată „Metodele nemedicamentoase de profilaxie și tratament al afecțiunilor septicopurulente în nașterea prin cezariană”, devenind prima femeie-obstetrician din Republica Moldova careia i s-a conferit titlul de doctor habilitat.

Activitatea didactică o începe în 1986 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în calitate de asistent universitar, ulterior profesor universitar la Catedra de obstetrică și ginecologie.

Preocupările științifice și activitatea științifico-practică a doamnei Ludmila Ețco se axează pe următoarele direcții prioritare:

- Reorganizarea asistenței medicale perinatale în baza modelelor occidentale înalt efective, cu respectarea regionalizării, etapizării asistenței perinatale;

- Elaborarea și perfectarea continuă a măsurilor nemedicamentoase, cost-efective, de profilaxie și tratament al infecției în perioada perinatală, implementarea tehnologiilor contemporane;

- Evaluarea factorilor nocivi ai mediului ambiant asupra sănătății mamei și copilului;

- Reducerea morbidității, mortalității infantile și materne și reducerea invalidității mamei și copiilor în republică;

Participă la numeroase saloane de invenție, expoziții și forumuri din România, Rusia, Ucraina, China în cadrul cărora a fost menționată cu 5 medalii de aur, 2 de argint, 5 de bronz. Deține Diplome de excelență și Ordinul tehnico-științific și cultural „Leonardo da Vinci”. În anul 2000 i-a fost decernată Medalia de aur a OMPI „Inventator remarcabil”.

Este membru al asambleei AȘM, președintele Consiliului Specializat pentru susținerea tezelor DA-14.00.01 Comitetului Executiv al Asociației Naționale a Femeilor Inventatoare din Republica Moldova (ANFIRM), membru al Consiliului Național pentru coordonarea și monitorizarea realizărilor Programului Național de promovare a modului sănătos de viață, membru al Seminarului de Profil „Obstetrică și Ginecologie”, al Consiliului Științific IMSP IMȘIC, membru al Comisiei de experți și Comisiei de atestare a MS pentru obstetrică și ginecologie, voluntar al Fundației „Ecoul Cernobălului” din Republica Moldova.

Domnia sa a contribuit semnificativ la organizarea procesului educațional al tinerilor medici, fiind

preocupată de pregătirea cadrelor. Mulți dintre discipolii Dumneaei au devenit specialiști remarcabili în domeniul obstetricii și ginecologiei, doctori în științe medicale.

Rezultatele obținute în domeniul cercetării-dezvoltării și-au găsit expresie în 272 de lucrări științifice, inclusiv 14 ghiduri naționale, 8 monografii, 27 de invenții brevetate și 30 inovații implementate în practică. Ludmila EȚCO-BUNDUCHI face parte din colegiile de redacție ale revistelor științifico-practice „Buletin de perinatologie”, „Sănătatea publică și managementul în medicină”, „Curierul medical”. Este conducătorul științific a 11 teze de doctorat (inclusiv 2 doctoranzi din România, 1 din Ucraina), dintre care 6 susținute deja. În 2004 i-a fost conferită Diploma Academiei de Științe pentru un ciclu de lucrări științifice, Diploma de recunoștință a Academiei de Științe pentru merite deosebite în dezvoltarea și organizarea științei, pregătirea cadrelor de înaltă calificare, în 2005 – Diploma Guvernului RM pentru activitate fructuoasă în domeniul ocrotirii sănătății, 2006 – medalia „60 ani ai AȘM”, 2010 – Medalia „Dimitrie Cantemir”.

Trecerea timpului n-a afectat-o, anii remarcabili i-au împletit doar în cununa destinului calități inconfundabile rămânând elegantă, elevată în acțiuni și exprimare. Până în prezent impune celor din jur norme de conduită. Este fără exagerare un mare patriot, apărătoarea demnității naționale, mereu deschisă pentru comunicare, pentru o povară, fapt pentru care colegii o stimează foarte mult. În diferite situații este sprijinul și generatorul voii bune. Îndeamnă pe toți la studiu, căutări și perfecțiune. Dă mereu dovadă de integritate morală. Unitatea gândului, cuvântului și faptei sunt doar câteva dintre calitățile ce o caracterizează în decursul întregii sale activități fiind un model de erudiție și devotament în muncă, de profesionalism, perseverență, cumsecădenie, bunăvoință, prietenie sinceră. Toate realizările, tot rodul muncii sale vin s-o încununeze la această vîrstă respectabilă o fac să se simtă un om împlinit. Felicitări, multă sănătate și noi realizări, stimată doamnă profesor.

Suntem în preajmă pentru a Vă dori mulți ani fericiți, susținere și a ne exprima grațitudinea și recunoștința.

**Cu aleasă considerațiune din partea colegilor
Institutului Mamei și Copilului**



Iu. Carauș, Șt. Gațcan

MANAGEMENTUL PATOLOGIEI EXTRAGENITALE ÎN OBSTETRICĂ*IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gațcan)***SUMMARY****MANAGEMENT OF EXTRA-GENITAL PATHOLOGY IN OBSTETRICS**

One of the problematic and complex indexes of population's reproductive health is maternal mortality, which is still the cutest problem for the Republic of Moldova, as the figure 60% exceeds the one in the European countries. Heaviness of the situation is aggravated by increase of women's mortality frequency from extra-genital pathology.

For the last years, it has reached 62% among the women of fertile age, being the threat to life to 2/3 from the total number of the pregnant.

The detailed analysis of solving the problems, connected with organizing medical aid on the national level for women in childbirth and women recently confined, is presented in this article. Data have shown that giving obstetric aid in this situation undergoes a number of mistakes and defects while doing itinerary transportation of the sick pregnant, women in childbirth and women recently confined to the appropriate medical institutions. Finally, concrete recommendations to optimal decisions of organizing issues, linked to the given problem, have been worked out.

РЕЗЮМЕ**МЕНЕДЖМЕНТ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В АКУШЕРСТВЕ**

Одним из самых чувствительных и комплексных показателей репродуктивного здоровья населения - является материнская смертность, которая все еще остается острой проблемой для Республики Молдова, так как на 60% превышает таковую в европейских странах. Тяжесть данной ситуации усугубляется с возрастанием частоты смертности женщин от экстрагенитальной патологии.

В последние годы она достигла 62%, среди женщин фертильного возраста, вызвав угрозу жизни 2/3 из общего числа беременных.

В данной статье представлен подробный анализ решения вопросов связанных с организацией медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с экстрагенитальной патологией на национальном уровне. Данные показали, что оказание акушерской помощи в данной ситуации, претерпевает ряд организационных ошибок и недочетов в ходе транспортировки больных беременных, рожениц и родильниц в соответствующие медицинские учреждения. В конечном итоге были выработаны конкретные рекомендации для более оптимального решения организационных вопросов связанных с данной проблемой.

Îmbunătățirea stării de sănătate a mamelor este unul dintre Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului (ODM), pe care Republica Moldova (RM), alături de alte 188 țări s-a angajat să le îndeplinească până în anul 2015.

Calitatea sistemului de ocrotire a sănătății acestui contingent de femei, accesul lor la asistența medicală, sănătatea și statutul social-economic precum și dezvoltarea societății în ansamblu sunt factorice reflectat veridic unul din cei mai sensibili și integri indicatori ai sănătății reproductive- cel al mortalității materne (MM). Spre regret, rata deceselor materne în RM (2012-30,4; 2013-15,8; 2014-15,5) mai este cu mult departe de indicatorul așteptat 13,3/100000 nou-născuți vii.

Această rată a decesului matern (ce se menține de prin anii 1980) cu o dinamică ondulatorie ne atestă

un proces instabil și nu îndeajuns supravegheat, fiind la momentul actual un domeniu- țintă pentru sistemul de sănătate, mai ales în contextul reformelor actuale la nivelul asistenței primare. În Republica Moldova, această problemă este deosebit de acută, deoarece rata MM e cu 60/100 mai mare decât în țările europene.

Ca dovadă a acestei stări de lucruri ne servește și sporirea până la 62% în ultimii ani a ponderii patologiei extragenitale (PE) la femeile de vârstă fertilă cu diagnosticarea ei primară ante-intra-postnatal în 42% cazuri, fapt ce a pus în pericol viața a 2/3 din numărul total de gravide care au dus sarcina până la capăt având o maladie extragenitală depistată tardiv și netratată la timp.

Strigența problemei date este și mai mare având în vedere că ponderea covârșitoare a femeilor decedate

le revine celor din localitățile rurale unde nivelul social-economic și de trai în asociere cu lipsa unei asistențe medicale calificate diminuează drastic accesul gravidelor, parturientelor și lăuzelor la tehnologiile perinatale moderne.

Sistemul de sănătate maternă în țară, în opinia evaluatorilor organismelor internaționale oferă serviciu la nivel substandard. Iar pentru a putea atinge ținta stabilită în ODM, sănătatea maternă trebuie abordată ca parte a unui set de îngrijiri ce ar integra serviciile medicale de bază adresate mamelor cu multiplicarea și diversificarea acestora. Astfel, după părerea experților majoritatea deceselor materne ar putea fi prevenite chiar și în cele mai sărace țări în cazul în care tehnologiile perinatale ar fi utilizate în timp util pentru toate femeile însărcinate.

Legislația RM definește clar regulile de aplicare a tehnologiilor costeficiente recomandate de OMS în scopul reducerii mortalității materno-fetale.

Aceste tehnologii sunt grupate în pachete de intervenții două dintre care (Sănătatea maternă și Asistența antenatală) sunt menite să amelioreze indicatorii sănătății reproductive în cadrul unui serviciu perinatal regionalizat și integrat. Numai astfel devine posibilă o repartizare rațională pe întreg teritoriul RM a serviciilor medicale perinatale ce ar permite o abordare complexă în identificarea, trierea și rezolvarea cazurilor de PE în domeniul obstetricii.

Practica medicală din ultimii ani ne demonstrează că rezolvarea problemei în cauză se poate realiza numai dacă vom asigura o organizare corectă a asistenței medicale specializate în diferite discipline clinice.

În acest context este deja cunoscut faptul că cea mai efektivă asistență obstetricală specializată ce poate fi oferită numai în maternități specializate, comasate cu alte instituții medicale sau amplasate în cadrul spitalelor de profil larg și la bazele clinice ale catedrelor și instituțiilor științifice, medicale.

Anume un astfel de model de management cu un ajutor medical diferențiat asigură o calitate maximă a serviciilor prin folosirea întregului potențial uman și laborator de diagnostic pentru diferite categorii de paciente cu PE asociată sarcinii.

Organizarea asistenței medicale prin comasarea maternităților la rețeaua medicală generală, ținând cont de experiența internațională, este oportună și deosebit de importantă pentru gravidele cu următoarele maladii extragenitale:

- cardiovasculare; -hepatogastrointestinale
- renale; -respiratorii
- endocrine -neurologice
- oncologice -dermatologice
- oculare -locomotorii

Maternitățile ce activează separat de spitalele polifuncționale nu au întruniți toți specialiștii de profil necesar ceea ce duce la întârzierea asistenței medicale specializate în caz de agravare a sănătății gravidelor.

În lipsa specialiștilor de profil, medicii obstetricieni sunt nevoiți să acorde ei servicii medicale multidisciplinare care nu ating însă calitatea necesară și sunt până la urmă departe de nivelul contemporan.

Cu regret, acest lucru se întâmplă la noi în țară unde centrele perinatologice, chiar dacă și sunt amplasate pe teritoriile spitalelor de profil larg, continuă să activeze în regim de autoizolare iar centrul perinatalogic republican încă și într-un regim autoîndepărtat. Actualmente, astfel de instituții obstetricale, în opinia experților, sunt catalogate ca unele arhaice. Se impune necesitatea lichidării lor cu reorganizarea maternităților la nivelul necesar.

Numai o abordare managerială de acest gen ne poate asigura:

- argumentarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru continuarea gravidității la femeile cu PE;
- elaborarea principiilor de supraveghere continuă a gravidelor bolnave;
- pregătirea antenatală și aprecierea termenului oportun de rezolvare a sarcinii;
- succesivitatea îngrijirilor curativ-profilactice între sectorul primar, secundar și cel terțiar cu depistarea PE încă din perioada preconcepțională;
- necesitatea internării gravidelor, parturientelor și lăuzelor în centrele și instituțiile medico-sanitare publice republicane specializate în conformitate cu criteriile de risc și lipsa complicațiilor ce pot pune în pericol sarcina(ord. MS RM nr.327 din 04.10.2005).
- direcționarea după terminarea gravidității a informației despre lăuzele bolnave la nivelul de referire corespunzător pentru o supraveghere și reabilitare ulterioară conformă (ord. MS RM nr. 500 din 05.12.2006).

În urma celor expuse vom observa că în RM avem o aceeași atitudine față de organizare la fel ca și în țările europene, numai că la noi ea este realizată de facto și nu și de jure.

O analiză detaliată a ponderii PE în structura cazurilor morbidității și MM pe parcursul anilor 1990-2012 ne arată că odată cu scăderea natalității în RM și cu micșorarea numărului nașterilor de 3 ori, comparativ cu perioada exsovietică, cel mai mare progres în reducerea cazurilor de deces matern a fost atins ca urmare a diminuării cazurilor de avort, eclampsie și sarcini extrauterine. Pe când rata deceselor în urma PE se mai menține la nivel înalt 21,6%=1990-1994; 18,7% =2010-2012 (Feredația Rusă=38%; America de Nord, Europa=20,3%. Australia=43%)ca urmare a unui management sanitar insuficient.

La nivel mondial, PE alături de complicațiile tromboembolice se consideră o cauză a MM greu de dirijat. Totodată, în opinia medicală internațională, PE severă nu prezintă dificultăți la diagnosticarea acesteia și, chiar și în cazul că gravidelor bolnave care nu se pot împăca cu gândul imposibilității de a avea o sarcină ar fi real de a obține rezultate scontate, dar numai în cazul unei asistențe medicale adecvate.

Pentru comparație vom analiza datele privind bolile extragenitale la gravidele din Federația Rusă în anul 2010. Aceste boli au constituit 44,7% din numărul total al maladiilor, având în naștere o rată de 33,3/100 și următoarea frecvență: anemii 23,1%, maladii urogenitale 7,2%, boli cardiovasculare 6,3%, boala varice 2,2%; diabet zaharat 0,36%; (Maladiile cardiovasculare ce ocupă primul loc în structura cauzelor de deces matern, sunt pe locul trei în structura morbidității extragenitale). Al II loc printre maladiile extragenitale ce au dus la moartea maternă îl ocupă patologia sistemului respirator (pneumoniile, gripa cu virusul H1N1). Printre maladiile fatale ale tractului digestiv se numără pancreonecroza acută, distrofia lipidică a ficatului, ciroza hepatică, hemoragiile gastrointestinale. În instituțiile oncologice decesele materne au fost cauzate de tumorile cerebrale, renale, gastrice; leucemii și anemii hemolitice. Ultimele locuri au revenit bolnavelor cu patologia sistemului nervos, urogenital și endocrin.

Analiza datelor a demonstrat că 87,1% cazuri din decesele materne în Rusia au avut indicații medicale pentru întreruperea sarcinii, fapt ce sugerează deficiențele majore ale policlinicilor pentru femei în diagnosticarea precoce a patologiei obstetricale (cu toate că rata gravidelor examinate de medicul internist în Federația Rusă este de 98,2%, din ele până la 12 săpt. 81,1%).

Cauzele acestei situații se consideră a fi reducerea numărului de întreprinderi de stat unde se practicau examenele profilactice; neexaminarea populației neorganizată cu diminuarea educației sanitare; starea social-economică precară; nedirecționarea femeilor bolnave în instituțiile regionale din cadrul spitalelor polyvalente. Multe din aceste aspecte sunt valabile și pentru Republica Moldova.

Ne vom referi în continuare la asistența obstetricală specializată femeilor care, după datele literaturii de specialitate în 12-14% cazuri, suferă de maladii extragenitale.

Primordial, atunci când la gravide se pune diagnosticul unei boli ce nu este legată cu sarcina, este necesar de a decide dacă putem să păstrăm în continuare sarcina sau s-o întrerupem la indicații medicale având la bază o concluzie obstetricală eficientă între medicul responsabil de sănătatea reproducerii și medicii specialiști de profil. Ulterior, ca principiu secundar este obligatorie o etapizare certă în acordarea asistenței medicale ce va include procesele de investigare, tratamentul și rezolvarea sarcinii.

În opinia colegilor din străinătate, tratamentul ambulatoriu și de staționar al tuturor maladiilor extragenitale pe tot parcursul gravidității se realizează instituțiile medicale de profil de către autoritățile sanitare teritoriale (cu specificarea că în secțiile de patologie a sarcinii vor fi internate gravidele cu complicații gestaționale sau pentru declanșarea nașterii). Totodată tratamentul patologiei extragenitale a gravidelor de către obstetricieni-ginecologi este socotit ca nelegitim deoarece acești specialiști nu sunt licențiați în acor-

darea unei asistențe medicale nonprofil (cardiologică, urologică, endocrinologică etc.). Totuși participând la rezolvarea sarcinii unei gravide bolnave, medicii obstetricieni sunt nevoiți până la urmă să colaboreze cu specialiștii de alt profil pentru a rezolva toate problemele ce țin de complicațiile apărute în gestație.

Când vorbim despre patologia cardiovasculară la gravide, parturiente și lăuze, se recomandă supravegherea dinamică continuă la toate etapele de către medicul de familie, internist, cardiolog, cardiochirurg și obstetrician. Ca regulă, dacă fătul se dezvoltă normal sarcina poate fi prelungită până la termen, cu 2-3 spitalizări pe parcurs. Gravidele cu valve cardiace artificiale și patologia cardiacă gravă nasc de obicei în condițiile unui staționar cardiologic sau ale unui spital multiprofil.

În cazul patologiei tractului digestiv în cursul sarcinii, recomandarea este că toate gravidele cu icter sau hepatită manifestă trebuie să fie spitalizate de urgență în clinici multidisciplinare unde se va lua la timp decizia de întrerupere a gravidității sau de declanșare a nașterii.

La pacientele cu boli urologice este nevoie de o monitorizare urologică și obstetricală minuțioasă atât la nivel de ambulator în cât și de staționar. Dacă astfel de paciente vor avea complicații obstetricale, spitalizarea lor se va face în staționarul obstetrical, cu oferirea posibilității unui consult specializat. Decizia de a interna gravida în secția de profil obstetrical sau nonobstetrical va depinde de fiecare dată numai de considerațiunea intereselor femeii.

În patologia oculară în timpul gestației se impune o consultație obligatorie a medicului oftalmolog la termenul sarcinii 10-14 săptămâni pentru a aprecia o conduită specializată oportună și un examen la 36-37 săptămâni pentru alegerea modului de naștere la indicații oftalmologice (de comun acord cu obstetricianul) repetat apoi a doua zi și la o lună după naștere.

În sarcina asociată cu maladii endocrinologice se va întocmi obligatoriu un plan individual de conduită a gravidei cu frecventarea lunară a medicului specialist. Nu mai puțin important în succesul tratamentului a astfel de paciente, în special a celor cu diabet zaharat, este considerat autocontrolul realizat de bolnavă în condiții de domiciliu cu o școlarizare prealabilă a ei la cursurile programate anticipat (3 ori pe parcursul sarcinii: trimestru I când se va adapta insulinoterapia în condițiile secției de endocrinologie; la 19-20 săptămâni când va fi internată în staționarul obstetrical pentru profilaxia patologiei obstetricale și la 35-36 săptămâni - pentru pregătirea antenatală).

O atitudine mai specifică comparativ cu cele relatate mai sus se impune în caz de maladii infecțioase în cursul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum. Astfel, dacă ne referim la tuberculoză, spitalizările în asemenea situații se fac până la 12 săptămâni, la 32-36 săptămâni și la 36-40 săptămâni în maternități, iar pe parcursul celorlalte săptămâni în dispensarul de ftiziatrie. Întreruperea sarcinii la o tuberculoză activă

se recomandă în condițiile staționarului de profil (sala de operații), iar dacă nu sunt astfel de condiții – în secțiile de ginecologie (respectând regulile de izolare); aceleași condiții sunt necesare și pentru asistarea nașterilor gravidelor cu tuberculoză.

O tactică similară este acceptabilă și vizavi de pacientele cu hepatite virale și focare purulente extragenitale, de orice localizare, ce impune finalizarea sarcinii (de preferință) numai în clinici specializate.

În baza principiilor privind supravegherea și tratamentul gravidelor cu patologie extragenitală a fost alcătuit un algoritm unic de conduită:

- Necesitatea aflării pacientelor în centre medicale mari de larg profil ce au în structura lor tot spectrul de secții, inclusiv un centru perinatal.

- Atitudine multidisciplinară în conduita acestui contingent de gravide cu implicarea, pe lângă a obstetrician-ginecologului a tuturor specialiștilor de profilul necesar.

- Informarea pacientei și rudelor ei despre spitalizările frecvente și de durată în cursul sarcinei.

- Aprecierea la timp a posibilității de prelungire a gravidității și a riscului viciilor congenitale la făt (până la 20 săptămâni).

- Menținerea stabilă a principalilor indici ai homeostaziei.

- Monitoring fetal adecvat începând de la 26 săptămâni.

- Tarminarea tempestivă a sarcinii în caz de agravare a maladiilor, iar în lipsa acestora prelungirea ei până la termenul optim.

- Se va da prioritate nașterii pe căile naturale în lipsa indicațiilor pentru cezariană identice tuturor femeilor gravide.

Astfel, metodele actuale de diagnostic și tratament al maladiilor extragenitale în obstetrică, aprecierea promptă a stării intrauterine a fătului existența unui serviciu neonatal performant, dispensarizarea optimă a gravidelor bolnave ante și postnatal, ne permit să minimalizăm riscurile perinatale atât pentru mamă cât și pentru făt.

După datele raportului anual al CP IM și C pe 2014 din numărul total de nașteri (6490) în 1168 cazuri pacientelor le-au fost diagnosticate maladii extragenitale (1721 unități nosologice-26,5%) cu următoarea structură:

- boli cardiovasculare — 9,4%
- urogenitale — 3,4%
- endocrine — 3,1%
- infecțioase — 1,9%
- hepato-biliare — 1,8%
- oftalmologice — 1,4%
- digestive — 0,7%
- respiratorii — 0,6%

După mediul de trai 73,4/100 din femei proveneau din sectorul rural, 26,6% din urban; nașterile fiind finalizate în 51,7% pe cale naturală iar în 48,3% prin operația cezariană.

Experiența colectivului Centrului Perinatalogic

IM și C ne permite să ne expunem părerea pe marginea problemei abordate constatând unele deficiențe și expunând măsurile de redresare a lor vizavi de asistența acordată gravidelor, parturientelor și lăuzelor cu patologie extragenitală.

În primul rând, în impediment grav la acest capitol pentru RM noi considerăm aflarea acestui CP IM și C în afara unui spital multiprofil cea ce creează multiple probleme organizatorice și eventualitatea terminării sarcinii în stări de urgență

În rândul doi, cu părere de rău, majoritatea centrelor perinatologice de nivel I și II își supraapreciază posibilitățile lor profesionale și potențialul: punând astfel interesul instituției mai presus de cel al pacientului, nedepistând precoce maladiile extragenitale; evaluând superficial perioada antenatală, cu ignorarea factorilor de risc și elaborarea unei conduite tipizate, în lipsa unei conlucrări eficiente echipă în domeniul obstetricii dintre medicul de familie, medicul din cabinetul de sănătate a reproducerii și specialiștii de profil. În plus mai există cazuri de folosire a metodelor stresante când pacientele, în locul unei asistențe calificate, sunt puse în fața dilemei de a păstra sau nu sarcina.

Astfel, structura actuală a serviciului perinatalogic regionalizat, pe lângă modalitatea de referire a asistenței medicale, are nevoie de reorganizare: ajustând infrastructura la necesitățile reale ale populației; prestand servicii de triere și calitate standard; asigurând instituțiile de nivelele I și II cu tehnologiile perinatale de performanță, iar centrele perinatologice cu transport sanitar, sistem informațional, aparataj medical curativo-diagnostic contemporan.

Și nu în cele din urmă, specialiștii din întâmpin dificultăți atunci când este nevoie de a tria gravidele, parturientele și lăuzele cu PE și a le direcționa în instituția medicală NECESARĂ.

În scopul eficientizării actualului model de acordare a serviciilor perinatale performante și pentru atingerea nivelului european al calității este nevoie de:

- diagnosticul prenatal al celor mai importante boli extragenitale la gravide cu accentul pe depistarea predictorilor genetici ai maladiilor; etapizarea corectă a asistenței medicale femeilor cu factori de risc major în centrele perinatologice de nivel II-III și secțiile specializate de profil republicane;

- comasarea serviciului obstetrical cu rețeaua medicală generală sau patronarea consultativă a secțiilor obstetricale de către clinicile multidisciplinare cu statut republican;

- revederea standardelor de dotare corespunzătoare a tuturor centrelor perinatologice, de tratament și investigații la fiecare etapă, cu un control riguros asupra îndeplinirii lor;

- revizuirea protocoalelor naționale existente în perinatalogie, elaborarea de noi protocoale și îmbunătățirea folosirii lor la toate nivelele;

- revizuirea rolului și numărului de moașe din sectorul primar;
- formarea profesională medicală continuă universitară și postuniversitară cu perfecționarea cunoștințelor medicilor de familie, internștilor, cardiologilor, endocrinologilor etc. și sporirea calificării anesteziologilor-reanimatologi care lucrează în maternități;
- reevaluarea stimulentei financiare în scopul motivării personalului medical pentru sporirea calității serviciilor prestate;
- îmbunătățirea comunicării și colaborării între toate nivelele asistenței medicale;

După părerea noastră este oportună acordarea asistenței medicale gravidelor în două etape:

1) la nivel de ambulatoriu de către medicul de familie, obstetrician-ginecolog și specialistul de profil la necesitate;

2) în staționar, secția de patologie a gravidității (în caz de patologie obstetricală) și în secțiile specializate de profilul corespunzător (la o patologie extragenitală).

- Organele administrative ale serviciului medical din teritoriu vor stabili listele de marșrutizare a femeilor în caz de apariție a bolilor extragenitale.

- În caz de patologie extragenitală pacienta se va interna în secția de profil indiferent de termenul de gestație cu condiția unei supravegheri a specialistului de profil și a medicului obstetrician.

- În cazul asocierii la patologia extragenitală și a complicațiilor obstetricale gravida va fi spitalizată în instituția de profilul maladiei a cărei gravitatea va prevala.

Astfel pentru ameliorarea problemei și impactului patologiei extragenitale în obstetrică sunt necesare un șir de măsuri complexe în fortificarea serviciului perinatalogic la toate nivelurile, fără a pune miza pe sancționarea lucrătorului medical ci pe calitatea managementului sanitar (să vedem de ce azi se întâmplă așa, unde este veriga slabă, și să acționăm); cu antrenarea în rezolvarea problemelor medicale a tuturor actorilor interesați.

Bibliografie.

1. „Cu privire la implementarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală și perfecționarea măsurilor antiepidemice și de control al infecțiilor nosocomiale în Maternitățile Prietenoase Familiei”. Ordin nr.327 din 04.10.2005 MS RM.

2. „Principiile de organizare și acordare a asistenței perinatale.” Ghidul A Național de Perinatalogie, ediția a II-a. Chișinău.2006, 156 p.

3. Hodorogea S. Raport despre evaluarea calității serviciilor antenatale și postnatale ambulatorii oferite femeii și nou-născutului în RM 34p. Notă informativă Cu privire la mortalitatea maternă pe parcursul a 10 luni a. 2013 Colegiul MS.RM

4. Айламазян Э. К., Серов В.Н., Радзинский В. Е., Савельева Г. М., Акушерство. Национальное руководство. Москва. 2013. 606 с.

5. Кулаков В. И. Акушерская и гинекологическая помощь. Москва.1995. 304 с.

6. Дуда И. В., Дуда В. И. Клиническое акушерство. Минск.1997. 604 с.

7. Юсупова А. Н., Токова З.З., Фролова О. Г. Предотвратимые случаи материнской смерти. Акушерство и Гинекология. №2, 2009. стр.53-57.

8. Серов В.Н. Профилактика материнской смертности. Акушерство и Гинекология. №7. 2011. стр.4-10.

9. Баранов И. И., Токова З. З. Непрямые причины материнской смертности. Акушерство и Гинекология. № 4/2, 2012 стр 92-96.

10. Никольская И. Г., Прокопенко Е. И., Ватазин А. В., Новикова С. В., Микаелян А. В., Будникова Н. Е., Гурьева В. М., Будикина Т. С., Бочарова И. И., Крупская М. С. Тактика ведения беременности при хронической почечной недостаточности: осложнения и исходы. Акушерство и Гинекология. №3. 2013. Том 13.стр. 60-71.

11. Мравян С. Р., Петрухин В. А., Пронина В. П., Капустина М. В., Палеев Ф. Н., Вишнякова М. В.(млад.), Вишнякова М. В. Перипартальная кардиомиопатия в сочетании с формированием некомпактного миокарда у беременной. Российский вестник акушера-гинеколога. №3.2013. Том 13.стр.83-88.

12. Байбарина Е. Н., Филиппов О. С. , Гусева Е. В. Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по её совершенствованию. Российский вестник акушера-гинеколога. №4.2014.стр.4-9.

13. Мравян С. Р., Петрухин В. А., Пронина В. П., Вишнякова М. В., Абраменко А. С., Хапий Н. Х., Лысенко С. Н. Течение беременности и родоразрешение пациенток, перенесших операцию по поводу коарктации аорты. Российский вестник акушера-гинеколога. № 6. 2014. том 14, стр.49-55.

14. Никольская И. Г., Прокопенко Е. И. Беременность при терминальной стадии хронической почечной недостаточности и лечении гемодиализом. Российский вестник акушера-гинеколога. №2. 2014. Том 14. стр-29-37.

15. Никольская И. Г., Прокопенко Е. И. Течение, исходы и принципы ведения беременности у пациенток с почечным трансплантатом. Российский вестник акушера-гинеколога. №5.2014. Том 14. стр. 93-101.

16. Хорошкеева О. В., Тетруашвили Н. К., Кирсанова Т. В., Агаджанова А. А., Шарашкина Н. В., Рунихина Н. К., Сухих Г.Т. Успешный исход беременности у пациентки с болезнью Фабри.Акушерство и Гинекология. №4. 2014. стр.96-101

17. Шишкова В. Н. Сердечно-сосудистые заболевания в практике акушера-гинеколога: фокус на артериальную гипертензию. Российский вестник акушера-гинеколога. №4.2014.Том 14. стр. 107-113.

18. Цхай В. Б., Колесниченко А. П., Гарбер Ю. Г., Черданцев Д. В., Глызина Ю. Н., Распопин Ю. С., Беляев К. Ю., Владимиров Д.В., Леванова Е. А. Острая жировая дистрофия печени, осложненная панкреонекрозом. Акушерство и Гинекология. №8. 2014. стр. 143-148.

19. Шувалова М. П., Фролова О.Г., Гребенник Т.К., Ратушняк С. С., Гусева Е.В. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности. Акушерство и Гинекология. №1. 2015. стр.104-111.

Zinaida Sârbu, Olga Cernetechi, C. Ostrofeţ, Silvia Agop
INFECTIA CAILOR URINARE LA GRAVIDE.

USMF „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Şef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetechi)

SUMMARY

UROLOGICAL INFECTION IN PREGNANCY

Key words: UTIs, pyelonephritis in pregnancy, premature birth, septic complications.

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the most common medical complications of pregnancy, reaching about 10% of all pregnancy and may have an increased incidence in pregnant because anatomical and physiological changes during pregnancy facilitates the development of ITU. The importance of urinary infection in pregnant is result of pregnancy complications pathology that causes.

The goal of the study was to develop particularities of development of acute pyelonephritis and ITU infection in pregnancy, birth and postpartum period.

Methods: The retrospective study were analyzed step by step for 137 patients. Recorded data included: age; live anamnesis, somatic and gynaecological anamnesis. Physical examination. Instrumental examination - ultrasound examination. Laboratory investigations – uroculture, urinalysis, general analysis of blood biochemical analysis of blood.

Statistic analyses. Is presented as mean±SD unless otherwise stated.

Results: Evolution complicate pregnancy in women with UTIs: risk of giving premature birth imminence - 62.32% cases; early rupture of the amniotic membranes and premature birth, pre-eclampsy - 25.38%; IUGR, intrauterine fetal hypoxia - 12.40% cases. The birth „per vias naturalis” went in 87.6% of cases, and in 12.4% of cases pregnancy end caesarean section, after emergency obstetric indications. The birth was complicated by early rupture of amniotic membrane in 51.83% cases, intrauterine fetus acute hypoxia - 4.38%, discordinatory birth - 43.79% of cases. The septic complications as puerperal endometritis developed in 40.14 % and acute exacerbation of pyelonephritis cases in the first three week safer birth was found in 2014.6% cases.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Ключевые слова: Инфекции мочевыводящих путей (ИМП), пиелонефрит во время беременности.

Актуальность: Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее распространенных медицинских осложнений беременности, достигая около 10% всех беременностей из-за анатомических и физиологических изменений во время беременности. Важность ИМП у беременных является осложнения беременности, которые наступают на фоне этой патологии.

Цель исследования заключалась в определении особенности течения острого пиелонефрита на фоне беременности и определения влияния ИМП на течение беременности, родов и послеродового периода.

Методы: В данном ретроспективном исследовании были проанализированы 137 пациенток: с определением возраста анамнеза, соматический и гинекологический анамнез. Физикальное и акушерское обследование. Инструментальное обследование-УЗИ. Лабораторные исследования - общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Статистический анализ – с определением среднего значения, критерия Стьюдента, уровень значимости был установлено $p < 0,05$.

Результаты: Беременность у исследованных пациенток с ИМП осложнились в 62,32% случаях угрозой прерывания беременности; в 25.38% случаев; преждевременным разрывом околоплодных вод и преждевременных родов, преэклампсия в 12.40 % случаях, ЗВУР плода, внутриутробной гипоксии плода. Беременность закончилась естественными родами в 87,6% случаев и кесаревым сечением по ургентным акушерским показаниям в 12,4% случаев. Роды осложнились преждевременным разрывом околоплодных вод в 51.83% случаев, различные формы дискординированных родов в 43.79 % случаев. На протяжении 3 недель после родов диагностирован послеродовый эндометрит в 40,14% и обострение пиелонефрита в 14,6% случаев.

Introducere. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, infecțiile urinare se plasează pe locul II în patologia infecțioasă umană, după infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare. În funcție de vârstă și sex, morbiditatea din cauza infecțiilor urinare variază de la 0,3% la 30% cu media generală în populație de aproximativ 5-7%; pielonefrita cronică se dezvoltă la 1/3 din pacienții cu infecții urinare.^[5,6,7]

Anual pe plan global se îmbolnăvesc de PNC 1:1000 locuitori. Pielonefrita cronică (PNC) este depistată la fiecare al 10-12 caz de necropsie, 1/3 din ele nefiind diagnosticate în timpul vieții.

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt cele mai frecvente complicații medicale ale sarcinii, atingând aproximativ 10% din toate sarcinile și pot avea o incidență sporită în perioada gestației deoarece, modificările fiziologice și anatomice din timpul sarcinii facilitează dezvoltarea ITU.^[17,18,19,20,28]

Importanța infecției urinare la gravidă depinde de complicațiile sarcinii pe care le provoacă această patologie.

Scopul studiului: evaluarea particularităților de evoluție a pielonefritei acute în sarcină și a influenței ITU asupra sarcinii, nașterii și perioadei de lăuzie.

Materiale și metode: Studiul se bazează pe analiza retrospectivă a datelor din fișele medicale și carnetul perinatal a 137 de gravide internate cu diagnosticul de pielonefrită acută, în IMSP IMC, în perioada lunilor noiembrie – martie 2013.

Rezultatele au fost prelucrate statistic pe baza programului SPSS 19. Analiza statistică a rezultatelor obținute. Studiul este descriptiv. Veridicitatea studiului a fost confirmată prin : - devierea medie, r – coeficientul de corelație, 2 – criteriul la pătrat după Person.

Rezultatele aprecierii cantitative a valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor lor. Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională cu aprecierea mărimii aritmetice ponderate (M), deviației standard (σ), erorii medii a mărimii aritmetice (m).

Pentru aprecierea gradului și caracterului modificărilor parametrilor studiați a fost utilizată metoda calculării valorilor medii relative și a erorilor lor. Valoarea medie relativă s-a apreciat după metoda tradițională.

În scopul aprecierii diferenței autentice între rezultatele comparativ alese s-a folosit criteriul (t) Student. Diferența între 2 mărimi alese o considerăm esențială și statistic autentică cu probabilitatea prognozei negreșite 95%.

Rezultatele obținute. Analiza datelor obținute în studiul dat, a arătat că limita de vârstă a pacienților a fost cuprinsă între 17 și 42 ani, în medie 28,5 \pm 11,5, având următoarea structură: cu vârste sub 18 ani s-au înregistrat 12 (8,76 \pm 4,05%) cazuri; între 18

și 25 ani - 87 (63,5 \pm 1,05%) cazuri; iar peste 25 ani - 38(27,74 \pm 1,95%) cazuri.

Astfel, rezultatele obținute denotă că mai frecvent – 63,5% cazuri pielonefrita acută se întâlnește la gravidele cu vârsta cuprinsă între 18-25 ani.

Studiind termenul sarcinii când s-a instalat pielonefrita acută am constatat că în 51,83% cazuri patologia s-a atestat la termenul de 19-24 săpt. de sarcină și în 34,41% cazuri - la termenul de 25-30 săpt. de sarcină (tab. 1).

Tabelul 1

Vârsta sarcinii când s-a instalat pielonefrita acută

Termenul sarcinii (săptămâni)	Numărul de cazuri (%) \pm m
12	0 (0%)
13 – 18	1 (0,72 \pm 0,15%)
19 – 24	71 (51,83 \pm 3,51%)
25 – 30	47 (34,41 \pm 4,51%)
31 – 36	18 (13,15 \pm 2,96%)
peste 37	0 (0%)

Analiza datelor ce țin de parietatea pacientelor a evidențiat că primiparele constituiau 92 (67,16 \pm 5,32%) cazuri, la a doua sarcină erau 30(21,89 \pm 4,11%) gravide și la a treia 15 (10,95 \pm 3,61%). Concluzionăm deci că mai frecvent pielonefrita acută s-a întâlnit la primipare.

În baza datelor anamnestece despre momentul debutului pielonefritei la gravide, am constatat că în copilărie patologia s-a dezvoltat în 55 (40,28 \pm 3,11%) cazuri, în adolescență – 12(8,75 \pm 3,23%) cazuri, la vârsta reproductivă – 17 (12,40 \pm 9,81%) cazuri și pielonefrită gestațională s-a depistat în 53 (38,70 \pm 3,87%) cazuri. Astfel, analizând datele obținute am stabilit că pielonefrita apare mai frecvent în copilărie - 40,28% cazuri și în timpul gravidității - 38,7% cazuri.

Datele despre impactul pielonefritei acute asupra sarcinii au indicat constatată prezența următoarelor complicații: iminență de întrerupere a sarcinii –87 (62,32 \pm 5,32%) cazuri; ruptura precoce a membranelor amniotice și naștere prematură, preeclampsie – 33 (25,38 \pm 3,32%) cazuri; RDIU și hipoxie intrauterină a fătului –17 (12,40 \pm 5,32%) cazuri.

În tabloul clinic al pielonefritei acute a predominat durerea de intensitate mică (32,86%) și medie în ambele cazuri ultima fiind unilaterală (tab.nr.2). Totodată febra a fost prezentă în 89,77% cazuri și numai în 10,23% cazuri s-a înregistrat subfebrilitate, iar edemele au fost prezente în 59,86% cazuri.

Studiind datele privind schimbările patologice în analiza generală de urină am constatat: anemie grad I - 53(38,69 \pm 2,21%) cazuri, anemie feriprivă gradul II - 20 (14,6 \pm 4,11%) cazuri și leucocitoză cu deviere a formulei leucocitare spre stânga - 104 (75,91 \pm 1,11%) cazuri. Totodată în analiza biochimică a sângelui s-a determinat o ușoară hipoproteinemie, iar ureea și creatinina erau în limitele normei.

Tabloul clinic al pielonefritei acute

Durere lombară			
• de intensitate mică	45(32,86±2,32%)	- unilaterală	100 (73,01± 1,32%)
•de intensitate medie	55(40,14± 6,21%)	- bilaterală	37 (27,01± 5,13%)
•de intensitate mare	37(27,01± 5,13%)		
Temperatura corporală			
• pînă la 37,5° C	14 (10,23± 6,32%)		
• 37,5– 38,5° C	69 (50,36± 1,32%)		
• mai mult de 38,5° C	54 (39,41± 2,27%)		
Edeme			
• prezente	82(59,86± 4,32%)	- pe gambe, 64 (49,13±1,72%)	
• absente	55 (40,14± 6,21%)	- pe 1/2 parte inferioară a corpului, 18 (15,23± 5,34%)	

Rezultatele însămânțării urinei, primite după 7-10 zile de la internare, au evidențiat prezența următorilor germeni patologici: Escherichia coli în 130 (94,9± 4,11%) cazuri; Enterococul în 7(5,1± 4,11%) cazuri.

Evoluția nașterii la pacientele estimate a avut următoarea structură: per vias naturalis în 120 (87,6± 2,11%) cazuri și prin operația cezariană - 17 (12,40 ± 4,11%) cazuri. Cauza operației cezariene a fost: insuficiența primară a forțelor de contracție – 9 cazuri; insuficiența secundară a forțelor de contracție – 2 cazuri; hipoxie acută intrauterină a fătului – 6 cazuri.

Complicațiile postnatale au fost următoarele: endometrită puerperală - 55 (40,14± 4,71%) cazuri; acutizarea pielonefritei - 20 (14,6± 3,45%) cazuri.

Discuții. Vom menționa ca rezultatele studiului prezentat sunt asemănătoare cu datele literaturii de specialitate, confirmând încă odată în plus faptul că, ITU complică parcursul gravidității cu anemie la 30-60% paciente, iminenta de nașteri premature – 50- 70%, gestoze tardive – 40-80%, insuficiența fetoplacentară care cauzează hipoxia cronică intrauterină a fatului cu retardul dezvoltării intrauterine a fătului.^[17,18,19,20,28]

Totodată, conform datelor lui Mann JR, McDermott, Bao H., Bersabe A., constată căprezența la mame a infecției urogenitale în primele două trimestre de sarcină se asociază cu risc mărit de paralizie cerebrală, mai ales la prematuri și la copii cu masă mică la naștere. Acest aspect nu a putut fi studiat în cercetarea de față.

La fel, atât datele studiului nostru cât și cele al literaturii de specialitate evidențiază că ITU complică nașterea provocând ruperea prenatală a pungii amniotice, hipoxia intrauterină acută a fătului, patologia forțelor de contracție, patologia perioadei de delivrență și naștera copiilor cu masă mai mică de 2500 gr. Totodată, în perioada de lauzie se majorază riscul infecției puerperale cu 22-33%, iar mortalitatea perinatală crește de 3 ori (320-730%).^[17,18,19,20,28]

Acest fenomen se datorează atât schimbărilor fiziologice din timpul sarcinii ca: schimbări anatomico-functionale legate de compresiunea ureterilor de către

uterul gravid și de imunosupresia fiziologică, cât și de acțiunea hormonilor axului hipotalamus-ovare-suprarenale manifestate prin modificări ale tonusului (micșorare) și peristaltismului tractului urinar, diskinzie sau hiperkinzie, etc. și prin modificări fizico-chimice ale urinei. La gravidele din grupurile de risc - pacientele cu anomalii de dezvoltare: reflux vezico-uretral, nefroptoză, nefrolitiază; cele cu infecții genitale: colpitate, anexite; patologie reumatologică, diabet zaharat, dereglări ale urodinamicii, cele cu IRVA și prezența infecțiilor urinare în sarcinile precedente - se mărește considerabil probabilitatea acutizării ITU.

Conform datelor literaturii de specialitate ITU au următoarea epidemiologie: bacteriurie asimptomatică -6%(2-13%); cistită acută 1-2% - la 20-40% din gravidele cu infecții a căilor urinare inferioare în trimestrele II și III se dezvoltă pielonefrită acută; pielonefrită acută – 1-2,5% (la 10-30% din gravide se observă recidive).^[17,19,22,25,28]

Diagnosticul infecției tractului urinar la gravide se bazează pe anamneză care poate evidenția patologia infecțioasă a tractului urinar antecedentă sarcinii; anomalii de dezvoltare a tractului urinar și alte patologii infecțioase cronice. La fel este important de a aprecia prezența stărilor, asociate cu imunodeficiență; infecției urinare în sarcinile precedente; predispoziției ereditare; diabetului zaharat, etc.^[1, 7, 9,22, 23,28]

Diagnosticul paraclinic al patologiei tractului urinar la gravide. Prezintă mare importanță depistarea bacteriuriei asimptomatice, în care caz gravidelor le este indicată examinarea bacteriologică a urinei și identificarea sensibilității germenului la antibiotice. În acest context menționăm limetele de timp de colectare a analizei și anume faptul că microscopia urinei se efectuează timp de 4 ore după colectarea probei, iar pentru examinare se poate lua nu numai porțiunea urinei de dimineață, dar și urina care s-a aflat în vezica urinară 4-6 ore. Pentru examinare bacteriologică se colectează urina 3 zile la rând. Efectuând corect aceste investigații se asigură corectitudinea diagnosticului și a tratamentului și poate fi prevenită apariția formelor mai complicate de ITU.^[17, 18., 20, 21, 22, 25,28]

Bacteriuria asimptomatică se definește prin depistarea bacteriilor de un tip în cantitate de 100.000 în 1ml urină și practic de fiecare dată mărturisește despre maladiie infecțioasă.

Nu trebuie să uităm că bacteriuria în combinație cu piurie este semnul veridic al maladiilor infecțioase, iar pacienta gravidă necesită tratament.^[17, 18, 19, 25, 28]

În cazul când numărul bacteriilor de un tip în probă constituie 10.000- 100.000 în 1ml /u,- maladia infecțioasă e posibilă, dar tratamentul se va iniția când concentrația va fi de 100.000. Depistarea *Staphylococcus saprophyticus* chiar și în cantități mici semnifică prezența maladii infecțioase, fiind necesară însemnarea urinei cu antibioticogramă și tratament.

Piuria semnificativă recidivantă și rezultatul examenului bacteriologic negativ al urinei este suspectă la infecție cu *Chlamydia Tracomatis*, de aceea se va indica Azitromicină după schema de tratament a clamidiozei, dacă va permite termenul sarcinii.^[17, 19, 22, 25, 28]

Dacă la pacientă lipsesc manifestări clinice ale bolii și microscopia nu a evidențiat orice altă patologie decât în urocultura atestându-se culturi bacteriene de 3 și mai multe specii, este necesar de a iniția tratamentul antibacterian ținând cont de antibioticogramă și termenul de sarcină.

În hemograma pacientelor cu pielonefrită acută se apreciază leucocitoză cu devierea formulei leucocitare în stânga, IL>1, anemie hipocromă (100g/l). Tot la aceste paciente în proba Zimnițki se depistează izohipostenurie și nicturie, iar în analiza biochimică a sângelui – creștere neînsemnată a nivelului de uree și creatinină.^[17, 19, 22, 25, 28]

La pacientele cu pielonefrită acută în urogramă se depistează leucociturie, mai mult de 10 pe un câmp microscopic, iar în proba după Neciporenkomai mult de 4000 leucocite/ml, bacteriurie semnificativă, micro- mai rar macrohematurie, proteinurie < de 1,0g/l.

Tratamentul ITU acute necesită administrare de antibiotice, dar ultimele au și ele impactul lor negativ asupra fătului, de aceea înainte de tratament reamintim riscul folosirii medicamentelor în gestație.

Astfel, sulfanilamidele administrate în primul trimestru de sarcină provoacă tulburări ale embriogenezei, iar la sfârșitul trimestrului III - boala hemolitică la nou-născuți. Trimetoprimul (Co-trimazolul), pirimetadina (trat. toxoplasmozei) administrate în primul trimestru de sarcină afectează absorbția de acid folic și conduc la apariția anomaliilor a SNC și a palatului dur, moartea embrionului, a/spontan. Nitrofuranele, foarte des folosite în ITU, administrate la sfârșitul trimestrului III au efect hemolitic la nou-născut.^[17, 19, 22, 25, 28]

Totodată, aminoglicozidele sunt ototoxice (afectarea nervului auditiv) nefrotoxice, iar administrare la sfârșitul trimestrului III, fac boala hemolitică la nou-născuți. Chinolinele/fluorchinolinele – administrate la sfârșitul trimestrului III provoacă hemoliză și distrugerea cartilajelor la nou-născut. Nitroxolina

acționează negativ asupra nervului optic periferic, iar tetraciclinele produc discromii dentare și malformații scheletice. Metronidazolul are efect teratogen dacă este administrat în primul trimestru de sarcină, iar administrarea la sfârșitul trimestrului III -efect hemolitic la nou-născut.

Este importantă urocultura cu antibiospecificitate, deoarece se dezvoltă rezistența către antibiotice a tulpinelor uropatologice. Astfel, datele literaturii de specialitate au constatat rezistența microbilor patologici către următoarele medicamente: nitroxolin - 92,4%; ampicilină - 28,6%; co-trimoxazol – 17,2%; trimetoprim – 16,2%; acidul nalidixinic – 7,6%; nitrofurantoinul – 2,0%; gentamicina – 1,9%; norfloxacină – 1,9%; ciprofloxacina – 1,9%.

În tratamentul antibacterian a ITU la gravide sunt folosite următoarele scheme: **Prelungită** cu utilizarea antibioticului în funcție de termenul de gestație și în corespundere cu antibiograma, timp de 7-14 zile sub control bacteriologic a urinei. **Scurtă** cu utilizarea antibioticului în funcție de termenul de gestație și în corespundere cu antibiograma timp de 3 zile. Schema cu *o singură doză* are efecte adverse minime, lipsa apariției rezistenței la microorganism și este comodă în folosire.^[17, 19, 22, 25, 28]

Vom menționa că antibioticul trebuie ales după principiul sensibilitate și termenul de sarcină. Astfel, în bacteriuria asimptomatică în primul trimestru de sarcină se vor administra timp de 3 zile sub control bacteriologic a urinei antibiotice din grupa penicilinelor, spre exemplu amoxicilină/klavulant 1,2 g - 3-4 ori/24 ore. Se poate administra și tratament cu o singură doză: ampicilină 4,0g, sau Amoxicilină 3,0g. Ambele strategii curative au eficacitate bună.

În trimestrele II și III de sarcină se va administra timp de 3 zile sub control bacteriologic a urinei, antibiotice din grupă penicilinelor (dacă nu s-au folosit) sau cefuroxim de natrium 0,75 – 1,5 g, 3 ori/ 24 ore. Se poate administra și tratament cu o singură doză: ampicilină 4,0g, sau amoxicilină 3,0g sau cefalexină 3,0g.

Se recomandă cure antiinflamatorii profilactice (ceai din plante medicinale) la 18-20, 26-32, 39 săptămâni de gestație, cu o durată de 10-12 zile. Sanarea focarelor de infecție.

În tratamentul pielonefritei acute cura cu antibiotice poate fi începută imediat după recoltarea urinei la examen bacteriologic: În primele 13 săptămâni de gestație sunt preferabile antibioticele cu potențial teratogen minim: amoxicilină/klavulant 1,2 g - 3-4 ori/24 ore.

Între săptămânile 14 – 40 în tratament se recomandă utilizarea antibioticelor celor mai eficiente, dar cu acțiune toxică fetală și renală redusă: cefuroxim de natrium 0,75 – 1,5 g, 3 ori/ 24 ore. Durata tratamentului antibacterian este condiționată de eficacitatea acestuia, dar în mediu nu depășește 2-3 săptămâni.^[17, 19, 22, 25, 28]

Un principiu important este restabilirea pasajului urinar prin poziție genopectorală sau cateterizarea ureterelor, și asigurarea diurezei – prin administrarea soluțiilor parenterale (sol.glucoză 5%, sol.NaCl 0,9%) și folosirea de băuturi (sucuri, apă minerală, ceai din plante).

Suplimentar se indică tratament pentru sporirea rezistenței organismului la infecție (vitaminoterapie, tratament antioxidant), și sanarea focarelor de infecție.

Menționăm că în formele purulente este necesar tratamentul chirurgical.

Pielonefrita cronică în fază de acutizare și recidivele se tratează la fel ca pielonefrita acută, iar acutizările pielonefritei cronice abacteriene necomplicate se recomandă de tratat cu macrolide, care sunt eficiente și în infecțiile cu Mycoplasme și Chlamydii.

Conduita gravidelor cu ITU complicată. Dacă hipertensiunea arterială agravată de sarcină, nu răspunde la tratament timp de 6 –10 zile și la apariția preeclampsiei severe, ce sugerează eventualitatea morții intrauterine a fătului, sunt indicații pentru finalizarea sarcinii și realizarea nașterii. Și în acest caz, dacă lipsesc indicații materno-fetale pentru operația cezariană, nașterea este de preferat prin căile naturale. În caz contrar, se va da preferință operației cezariene extraperitoneale.^[17, 19,22, 25,28]

Conduita gravidelor cu pielonefrită preexistentă. Când funcția renală este păstrată (valori ale creatininei între 1,1-1,4 mg % înainte de sarcină, iar tensiunea arterială sub 140/90) sarcina nu influențiază pielonefrita preexistentă, sarcina este păstrată. Modalitatea de preferință a nașterii în acest caz este per vias naturalis.

Gravidele cu pielonefrită preexistentă sarcinii dar cu valori ale creatininei peste 1,5 mg % înainte de sarcină, tensiunea arterială peste 140/90 mmHg și filtrarea glomerulară sub 70 ml/min au un prognostic nefavorabil materno-fetal (preeclampsie supradăugată (hipertensiune arterială agravată de sarcină), care majorează incidența nașterilor premature (37%), mortalitatea perinatală (25-35%) și mortalitatea maternă determinată de riscul hemoragiilor intracraniene.^[17, 19,22, 25,28]

Măsuri profilactice pentru ITU în sarcină. Sanarea focarelor de infecție (carie dentară, amigdalită, colecistită, colită, vaginită).Sporirea rezistenței nespecifice a organismului prin:respectarea unui regim igienico-dietetic adecvat; măsuri de imunocorecție și imunomodulare (laseroterapie, baroterapie, remedii adaptogene); tratarea corectă a bolilor, care scad rezistența organismului la infecție (diabet zaharat, anemia).Depistarea precoce și aplicarea măsurilor curativo-profilactice timpurii: pacientelor cu risc de dezvoltare a infecțiilor urinare și cu pielonefrită cronică; prevenirea recidivelor infecțiilor urinare prin supraveghere în dinamică și respectarea măsurilor profilactice.^[4,5,7,17, 19,22, 25,28]

Rinichiul unic și sarcina. Sarcina la gravidele cu un singur rinichi reptezintă o sarcină cu risc major atât pentru mamă cât și pentru făt.

Cauzele care au condus la nefrectomie: tuberculoza, calculoza renală cu pionefroză, hidronefroză avansată, traumatismele renale, pielonefrită cu microabcese, *anomalie renală.*

Criteriile care trebuie respectate de către femeile cu un singur rinichi: o funcție renală stabilă peste 2-3 ani după nefrectomie; urină sterilă pentru o perioadă de minim 6 luni; un an de tratament cu tuberculostatice; eliminarea cauzelor favorizante ale litogenezei.

Transplantul renal și sarcina. Sarcina la o gravidă cu un rinichi transplantat reptezintă o sarcină cu risc major atât pentru mamă cât și pentru făt.

Complicații materne: afectarea ireversibilă a funcției renale; preeclampsia-37%; insuficiența renală; Avort spontan;Hiperglicemie; Sarcină ectopică; Ruptură uterină; Complicații septico-purulente; șoc bacterioseptic. Riscuri fetale: RDIU a fătului; prematuritatea; anomalii congenitale; insuficiență adrenocorticotropică și hepatică; trombocitopenie; Septicimie neonatală. Criteriile care trebuie respectate de către femeile cu transplant renal și care doresc o sarcină: o funcție renală stabilă pe parcursul a 3 ani; absența hipertensiunii renale; absența unei distensii a basinetului și calicelor; creatininemia mai mică de 2 mg%. Terapia cu dexametasom 15 mg/zi și azotioprină 3mg/kg/zi – pentru a preveni anomalii de dezvoltare congenitale.^[4,5,7,17, 19,22, 25,28]

Concluzii:

• Rezultatele studiului dat au arătat că: evoluției sarcinii se complică la gravidele cu ITU cu: iminență de întrerupere a sarcinii în 87 (62,32 ± 5,32%) cazuri; ruptura precoce a membranelor amniotice și naștere prematură, preeclampsie – 33 (25,38±3,32%) cazuri; RDIU și hipoxie intrauterină a fătului –17 (12,40±5,32%) cazuri.

• Nașterea a decurs per vias naturalis în 87,6% din cazuri, iar în 12,4% cazuri sarcina s-a terminat prin operație cezariană urgentă după indicații obstetricale.

• Nașterea s-a complicat cu ruperea precoce de membrane amniotice în 51,83% cazuri, hipoxie acută intrauterină a fătului în 4,38%, insuficiența forțelor de contracție primare la 6,57% de parturiente și secundare în 37,22% cazuri.

• Complicații septicopurulente, ca endometrită puerperală s-au dezvoltat în 55 (40,14%±0,95%) de cazuri și acutizarea pielonefritei în primele 3 săptămâni după naștere s-a constatat în 20 (14,6%±2,05%) cazuri.

Bibliografie

1. **Abraham E., Singer M.**,Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction // Crit. Care Med., 2007; 35 (10): 2408–16.

2. **Bojor O., Popescu O.**, „Fitoterapia tradițională

și modernă”, Ediția a 4-a, editura Fiat-Lux, București, 2005, pp.188-203.

3. Cernetchi O., Sârbu Z., Dondiuc Iu. Algoritmul de diagnostic și tratament al infecției urinare la gravide // Elaborare metodică. Centrul Editorial Poligrafic Medicina, Chișinău 2005, 45p.

4. Ciocâlțeu A., Mănescu M., Rădulescu D., „Infecțiile tractului urinar” în “Nefrologie” sub redacția A.Ciocâlțeu, Editura Infomedica, București, 2001, pp. 443-523.

5. Costica I., „Infecțiile tractului urinar” în „Medicină Internă”, bolile aparatului renal, sub redacția L. Gherasim, Editura Medicală, București, 2002, pp. 243-261.

6. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al., Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care. Med. 2008; 36:296–327.

7. Delzell J.E., Lefevre M.L., Urinary tract infections during pregnancy // Am. Fam. Physician, 2000; 61:713.

8. Foxman B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am J Med. 2002 Jul 8; 113 Suppl 1A:5S-13S.

9. Fournier A., el Esper N., Makdassi R., Hue P., Westeel P.F., Achard J.M., Lalau J.D. Hypertension and progression of renal insufficiency // Nephrol Dial Transplant 1994; 9 Suppl 3:28-34.

10. Grabe M., Bishop M., Bjerklund-Johansen T., Botto H., Cek M., Lobel B., Naber K., Tenke P., The management of urinary and male genital tract infections // European Association of Urology official guideline pp. 1-76.

11. Harney J.D., Parfrey P.S. Cardiac disease in uremia // Semin Nephrol 1994; 14:245-252.

12. Kawashima A., LeRoy A., Radiologic evaluation of patients with renal infections // Infect. Dis. Clin. N. Amer., 2003; 17: 433-456.

13. Nickel J.K., Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management. // J Urol. 2005; 173:27–32.

14. Mann JR, McDermott, Bao H., Bersabe A., Maternal genitourinary infection and risk of cerebral paralysis. // Dev. Med. Child. Neurology, 2009, p 45-51.

15. Nicolle L., Urinary tract infections: traditional pharmacologic therapies. // Am J Med. 2002; 113(1A):35S–44S.

16. Nicolle L., Bradley S., Colgan R., et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin. Infect. Dis., 2005; 40:643.

17. Sarbu Zinaida Unele infecții urologice și sarcina. // Ghidul C Național de Perinatologie. Tipografia Sirius, Chișinău, 2003, pp 20-25.

18. Suman E., Gopalkrishna Bhat K., Hegde B.M. Bacterial adherence and immune response in recurrent urinary tract infection. // Int. J. Gynaecol. Obstet., 2001, 75(3):263–268.

19. Zarboilov N. Pielonefrita la gravidă // Autoreferat, 2002, Chișinău, 26p.

20. Zarboilov N., Ețco L., Bivol Gh. Protocol Bacteriuria asimptomatică în sarcină. // Ghid practic în asistența antenatală pentru medici de familie. Chișinău, 2006, p.59-60.

21. Zarboilov N., Ețco L., Bivol Gh. Conduita sarcinii cu bacteriuria asimptomatică. // Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie. Chișinău, 2007, p.8-11.

22. Vourganti S., Agarwal P., Bodner D., et al., Ultrasonographic evaluation of renal infections // Radio. Clin. N. Amer., 2006; 44: 763-775.

23. Борисов И. А. Пилонефрит // В кн. «Нефрология» / под ред. И. Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 383–399.

24. Иремашвили В.В., Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. // Русский медицинский журнал, 2007; 15, 29: 2231–2236.

25. Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е., Использование препарата Канефрон®Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы // Проблемы беременности, 2007, №13, С. 26–31.

26. Мухин Н.А., «Клинические разборы. Внутренние болезни», Москва, 2005, издательство «Литтерра», стр. 181-208.

27. Сафронова Л.А., Пилонефрит и беременность. // Русский медицинский журнал, 2000; 8, 18: 778–781.

28. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение // Русский медицинский журнал, 2008 г, том 16, № 1 Мать и дитя. Акушерство и гинекология, стр. 10-13.

29. Шехман М. М. Пилонефрит и беременность. // Москва, 2000, 365с.

Viorica Coșpormac¹, Șt. Gațcan¹, Ionela Jovmir², Doriană Cojocaru²
**ASISTENȚA MEDICALĂ ACORDATĂ PACIENTELOR
CU PATOLOGIE EXTRAGENITALĂ SEVERĂ ÎN SECȚIA RTIF**

¹ - IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gațcan)

² - Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

**HEALTHCARE PROVIDED TO PATIENTS WITH SEVERE EXTRAGENITAL PATHOLOGY
IN INTENSIVE THERAPY UNIT FOR WOMEN**

Keywords: severe extragenital pathology, maternal mortality rate

Purpose: *In this article is addressed the problem of healthcare provided to patients with severe extragenital pathology in period of 2011-2014 in Intensive Therapy Unit for women from IMSPIM and C.*

Material and Methods: *In the reporting period in Intensive Therapy Unit for women from IMSP IM and C were treated 3599 patients obstetrical profile. It was seen an increase in cases of severe genital diseases: cardiovascular disease, hepato -renal system diseases, hematopoietic and lymphoid, diabetes, malignancy.*

Results: *In 2014 increased 1,26 times the rate of population morbidity compared with 2001. The highest increase in morbidity (from 56,7 in 2001 - from 151,5 to 100.00 inhabitants in 2014) is found in cardiovascular diseases ($p < 0,001$). Alert on growth of 2,88 times the rate of endocrine, nutritional and metabolic diseases ($p < 0,001$); 1,23 times - digestive diseases ($p < 0,001$). It is growing about 1,4 times the number of pregnant women with acute pyelonephritis ($p < 0,01$). It increased almost two times the number of patients with malignancies ($p < 0,01$), who became pregnant this background.*

Conclusions: *In the Intensive Therapy Unit for women the number of patients with malignancies has increased almost two times. The factors favoring the development of severe genital pathology at the pregnant women are the following: unfavourable social environment, lack of information in the media, unwillingness to require healthcare, lack of prenatal consultation, hidden unwanted pregnancy and migration.*

РЕЗЮМЕ

**МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТКАМ С ТЯЖЕЛОЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В
РЕАНИМАЦИОННОМ ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ ЖЕНЩИН**

Ключевые слова: беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией, материнская смертность.

Цель: *В данной статье рассматривается проблема тяжелой экстрагенитальной патологии беременных в период 2011-2014 в отделении интенсивной терапии для женщин при НИИ ЦМиР.*

Материалы и методы: *В период 2011-2014 гг. в отделении интенсивной терапии для женщин при НИИ ЦМиР прошли лечение 3599 больных акушерского профиля с тяжелой экстрагенитальной патологией.*

Результаты: *В 2014 по сравнению с 2001 годом в 1,26 раза выросла заболеваемость пациенток. Наибольший рост заболеваемости наблюдается в группе сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$). Тревожит рост в 2,88 раза эндокринных заболеваний ($p < 0,001$); в 1,23 раза возросло число заболеваний органов пищеварения ($p < 0,001$). Число беременных женщин с острым пиелонефритом увеличилось примерно в 1,4 раза ($p < 0,01$). Почти в два раза ($p < 0,01$) увеличилось число пациенток, которые забеременели на фоне злокачественных опухолей.*

Выводы: *Неблагоприятная социальная среда, недостаточная информированность населения средствами массовой информации, недостаточность пренатальной консультации, нежелательная беременность и миграция являются факторами, благоприятствующими декомпенсации тяжелой патологии во время беременности.*

Actualitate. Conform datelor statistice ale OMS, anual în lume devin gravide circa 200 milioane de femei, dintre care la 128,3 milioane sarcina se termină cu naștere, iar circa 585.000 femei decedează anual în legătură cu probleme legate de gestație și naștere. Mortalitatea maternă este unul din indicatorii cei mai sensibili și integri ai sănătății reproductive. Anual, 86% din nașteri au loc în țări-

le în curs dezvoltate. Fiind puternic influențată de factorii economici, sociali, ecologici și de nivelul culturii generale a societății, mortalitatea maternă este cea mai mare în țările în curs de dezvoltare – 480 decese la 100.000 de nou-născuți vii, ceea ce reprezintă 99% din decesele materne din lume, iar în țările dezvoltate – în medie 7-14 la 100.000 de nou-născuți vii.

Conform definiției OMS, prin „Mortalitatea maternă” se înțelege decesul matern din timpul sarcinii, nașterii și 42 zile ale lăuziei, cauzat sau agravat de sarcină, dar nefiind provocat de diverse accidente (traume, omoruri, suicid, intoxicații sau procese maligne), estimat la 100.000 nou-născuți vii. Ea poate fi cauzată prin risc obstetrical direct sau indirect. Riscul obstetrical direct este cauzat de complicații obstetricale ale sarcinii, nasterii sau lăuziei, prin intervenții sau tratament incorect. Riscul obstetrical indirect survine din cauza afecțiunilor preexistente sarcinii sau care s-au dezvoltat pe parcursul ei și au fost agravate de modificările sarcinii.

Pe perioada anilor 1990-2013, în timpul sarcinii și nașterii au decedat 289.000 gestante. Deși rata mortalității materne în lume s-a redus cu aproximativ 40%, totuși nu a fost atins al 5-lea Obiectiv de dezvoltare al Mileniului - de micșorare cu 75% acest indicator. Majoritatea acestor decese au avut loc în țările în curs de dezvoltare și majoritatea lor putea fi evitată.

Raportul „State of the World’s Mothers report” arată că Finlanda are cei mai buni indicatori în ceea ce privește îngrijirea mamelor și a copiilor, educația și statutul lor economic și politic. Somalia, afectată de război și de dezastre naturale, se află pe ultimul loc în clasament. SUA se află pe locul 31.

Conform studiilor efectuate în 115 țări, în urma analizei a 60.799 de decese materne, s-a constatat că, la nivel mondial, mortalitatea maternă în proporție de 73,5% are cauze obstetricale directe: hemoragiile – 27,1%, preeclampsia, dereglări hipertensive – 14,0%, sepsisul – 10,7%, eclampsia - 8%, complicațiile avortului – 7,9%, embolism – 3,2% și alte cauze, incluzând sarcina ectopică, accidentele anesteziei – circa 9,6% (fig.1).

Cauzele indirecte ale mortalității materne constituie circa 27,5% și, comparativ cu estimările anilor 1999 – 2003, rata lor a crescut de 1,2 ori. Cele mai frecvente fiind: anemia, afecțiunile cardiovasculare, hepatitele, diabetul zaharat, tumorile maligne.

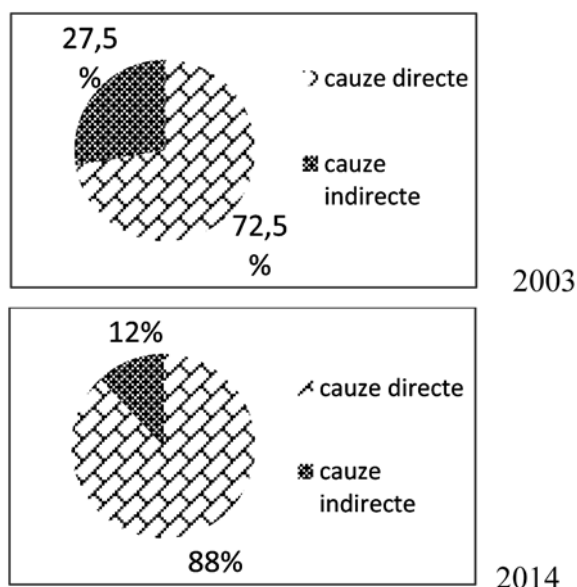


Fig.1 Structura mortalității materne după principalele cauze de deces (%)

Conform unor studii recente efectuate în SUA, a crescut numărul de sarcini cu factori de risc. Multe femei suferă deja de obezitate, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare când rămân gravide. Sunt multe femei, care au o sarcină la vârste mai înaintate și folosesc medicație pentru creșterea fertilității, având mai mulți factori de risc pentru naștere. Conform datelor statistice ale Biroului Național de statistică pe anul 2014, populația stabilă a Republicii Moldova constituie 3.551.654 de persoane, 52,01% fiind femei, dintre care 46,64% sunt de vârstă fertilă cuprinsă între 15-46 de ani. În perioada anilor 2000-2014 în țara noastră rata mortalității materne a variat în jur 24 la 100.000 de nou-născuți vii, ceea ce depășește de circa 2 ori media în Europa (fig.2).

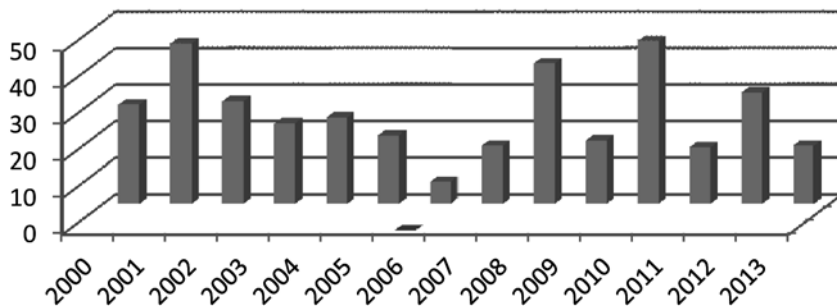


Fig.2 Coeficientul mortalității materne, la 100 mii născuți vii

Patologia extragenitală incompatibilă cu sarcina ne relevă starea generală a sănătății populației, care lasă mult de dorit. Frecvent sarcina a survenit pe fundalul multor maladii maligne, care s-au agravat pe parcursul sarcinii, patologii ale sistemului nervos ș.a. De afecțiuni extragenitale suferă 62,1% femei gravide,

acest fapt determinând și nivelul înalt de morbiditate al nou-născuților. Din cauza alimentației subnormale 62,1% femei gravide suferă de anemii.

În opinia experților OMS, există trei direcții esențiale ale acțiunilor, orientate la scăderea mortalității materne: reducerea numărului de sarcini nedorite și

cu risc major; reducerea numărului de complicații obstetricale; reducerea afecțiunilor extragenitale.

Analizând structura mortalității materne pe o perioadă mai îndelungată, și sumând toate decesele înregistrate putem constata că principalele cauze ale mortalității materne în țara noastră sunt provocate de patologii extragenitale.

În acest context, **scopul** lucrării de față este de a efectua o analiză retrospectivă a aspectelor asistenței medicale acordate pacienților cu patologie extragenitală severă în secția RTI femeii pe parcursul anilor 2011-2014 în baza datelor maternității IMSP IMȘIC, cu elucidarea celor mai importante probleme și discuții pe marginea lor. Odată inițiate aceste discuții, ar

putea duce în cele din urmă la micșorarea mortalității materne.

Material și metode. În perioada de referință în secția RTI femeii a IMSP IMȘIC s-au aflat la tratament 3599 paciente de profil obstetrical. S-a constatat o creștere a cazurilor de maladii extragenitale severe: maladii cardiovasculare, boli ale sistemului hepatorenal, hematopoietic și limfoid, diabet zaharat, tumori maligne.

Rezultate și discuții: Conform Biroului Național de Statistică, în anul 2014 a crescut de 1,26 ori rata morbidității populației, comparativ cu anul 2001, păstrându-se pozitiv trendul de agravare a stării sănătății (fig.3).

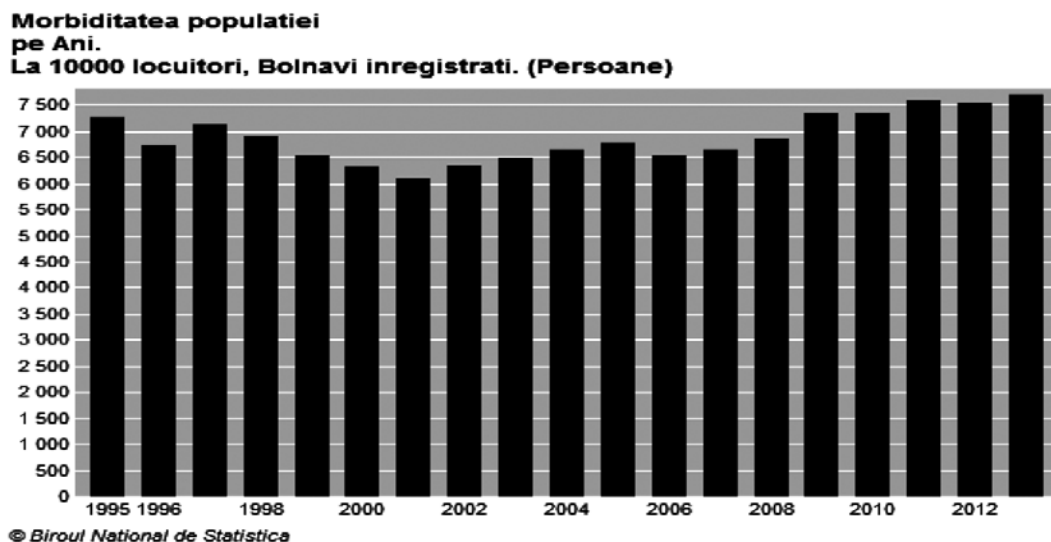


Fig. 3 Morbiditatea populației pe ani

Cea mai înaltă creștere a morbidității (de la 56,7 în 2001 - la 151,5 la 10.000 de locuitori în 2014) se referă la bolile aparatului circulator ($p < 0,001$). Atenționăm asupra creșterii de 2,88 ori a ratei îmbolnăvirilor cu boli endocrine, de nutriție și metabolism ($p < 0,001$); de 1,23 ori - a maladiilor aparatului digestiv ($p < 0,001$). La gestantele care au necesitat tratament în condițiile secției RTI femeii rata afecțiunilor cardiovasculare este înaltă, între 30,76% și 27,8% variază frecvența dereglărilor severe de ritm și conducere, precum sunt: pusee de tahicardie paroxismală supraventriculară, fibrilație atrială. A crescut de la 57,69% la 63% numărul pacienților care au devenit gravide pe fundalul patologiei cardiace înnăscute sau dobândite însoțite de insuficiență cardiacă II-III și IV NIHA, sindromul Eizenmeinger, cardiopatie dilatativă, sindromul Marfan.

Este în creștere, de aproximativ 1,4 ori, numărul gravidelor cu pielonefrită acută ($p < 0,01$), 3 din ele au suportat urosepsis. Este nefavorabilă situația și în cazul gestanțelor suferinde de epilepsie. Pe parcursul anilor de referință numărul lor s-a dublat. Rămâne îngrijorător faptul că la femeile de vârstă fertilă se

menține înaltă morbiditatea oncologică, cu cea mai frecventă localizare la organele hematopoietice; ficat și căile biliare intrahepatice; trahee, bronhii, pulmonii; glandele mamare.

În Republica Moldova în 2014, comparativ cu anul 2000, s-a majorat de 1,3 ori rata tumorilor maligne ($p < 0,001$) ale țesuturilor limfoid și hematopoietic ($p < 0,001$), de 1,88 ori - a maladiilor de ficat și ale cailor biliare intrahepatice ($p < 0,001$), de 1,16 ori - a glandelor mamare ($p < 0,001$). Cancerul glandei mamare se situează pe primul loc în mortalitatea de cancer la femeii (19-25%). E regretabil acest fapt, deoarece cancerul de sân este ușor de determinat la o investigație de rutină de către medici și, odată depistat, există posibilitatea reală de a iniția la timp terapia cuvenită cu șanse mari de tratament.

În cazul pacienților internate în secția RTI femeii, am constatat aceeași tendință. A crescut practic de 2 ori numărul pacienților cu neoplazii ($p < 0,01$), care au devenit însărcinate pe fundalul unei tumori maligne preexistente sarcinii. A fost acordată asistență medicală la 2 paciente cu cancer mamar gradul IV cu metastazare la distanță, un caz de limfogranulomatoză

Patologia extragenitală de bază la pacientele tratate în secția RTI femei

		2011 ¹		2012 ²		2013 ³		2014 ⁴		P _{1,4}
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Sistemul cardiovascular	Total	99	20,5	78	13,07	92	7,3	119	7,1	<0,01
	Insuficiență cardiacă acută	3	3,05	9	11,55	16	17,39	11	9,24	>0,5
	Aritmii	5	5,05	24	30,76	25	27,17	33	27,8	>0,5
	Valvulopatii	91	91,9	45	57,69	51	55,43	75	62,96	<000,1
Sistemul respirator	Total	91	15,24	23	4,42	19	1,88	34	2,05	<0,01
	Pneumonie	48	52,75	11	47,82	3	15,8	9	27,3	>0,05
	Mucoviscidoză	0	-	0	-	0	-	3	9,1	
	Tuberculoză	1	1,09	1	4,35	6	31,57	3	9,1	>0,05
	Astm bronșic	2	2,19	2	8,7	5	26,3	4	12	>0,05
	Altele	40	43,96	9	39,13	5	26,3	14	42,5	>0,05
Sistemul urinar	Total	90	22,22	65	12,45	93	9,21	139	8,36	p<0,01
	Pielonefrită acută	56	62,22	5	7,69	18	19,35	22	15,83	<0,01
	Glomerulonefrită	5	5,56	5	7,69	6	6,45	3	2,16	>0,05
	Pielonefrită cronică	29	30,22	55	84,61	69	74,19	114	82,01	<0,001
Tract digestiv	Total	29	7,16	11	2,11	16	1,58	51	3,07	>0,05
	Hepatită virală cr.	24	82,76	10	90,91	12	75	46	90,19	>0,05
	Pancreatită acută	1	3,45	1	9,09	2	12,5	5	9,8	>0,05
Sistemul endocrin	Gastroenterită acută	4	13,79	0	-	2	12,5	0	-	
	Diabet zaharat	62	15,31	54	9,05	78	7,7	63	3,8	<0,05
	Patologia gl. tiroide	3	0,74	3	0,5	19	1,88	19	1,14	>0,05
SNC	Total		7,7	20	3,35	22	2,17	43	1,7	>0,05
	Epilepsie		18,92	16	80	12	54,55	33	76,74	p<0,01
	Altele		81,08	10	20	10	45,45	10	23,26	<0,001
Patologia sistemului hematologic		4	0,99	3	0,58	10	0,99	6	0,36	<0,01
Tromboza venelor membr. inferior		4	0,99	7	1,34	10	0,99	9	0,54	>0,05

Legenda: P – probabilitatea statistică, ¹ – anul 2011, ² – 2012, ³ – 2013, ⁴ – 2014.

Hodjkin, un caz de limfom non-Hodjkin, un caz de mielofibroză sclerozantă.

În toate cazurile semnalate pacientele și familiile lor cunoșteau despre starea extrem de gravă a sănătății gestantelor și, deși le-a fost propusă întreruperea sarcinii, au refuzat această intervenție. Drept rezultat, a survenit un caz de deces în perioada de lăuzie tardivă.

În condițiile specifice țării noastre s-au creat premise favorabile pentru creșterea ponderii gravidelor cu patologie extragenitală: luarea tardivă în evidență a sarcinii din cauza proceselor de migrație a femeilor de vârstă fertilă, lucrul insuficient în domeniul comunicării și informării populației.

Mediul social nefavorabil, lipsa informării populației de către mijloacele de comunicare, nesolicitarea asistenței medicale, absența consultației prenatale, sarcina nedorită ascunsă și migrația sunt factori favorizanți ai evoluției severe a patologiei extragenitale la gestante. Pe de altă parte, accesibilitatea la asistență medicală la sate este limitată, la fel și cultura sanitară sunt mult sub nivelul dorit. Dar în localitățile rurale locuiesc 53,3% din populația țării.

Sănătatea populației este în relație cu evenimentele social-politice ce au loc în prezent în societatea noastră. Înfruntarea condițiilor de viață, a situației economice și ecologice au defavorizat și indicii de bază ai sănătății populației.

Migrația părinților peste hotarele țării a contribuit la faptul că a crescut numărul copiilor născuți de mame care nu au împlinit vârsta de 16 ani. În 2014 au fost aduși pe lume 60 de copii de mame minore, comparativ cu anul 2013 când s-au născut 53 de copii. În acest context, este obligatorie examinarea profilactică a adolescentelor și femeilor de vârstă reproductivă pentru prevenirea la timp a sarcinii cu riscuri mari și stabilirea precoce a tuturor riscurilor pe care le are femeia însărcinată cu patologie extragenitală.

În rezultatul decompensării maladiilor extragenitale în sarcină apar complicații care se manifestă la nivelul diferitor organe și sisteme: pulmonar, cardiovascular, neurologic, renal, hemostazic. Decompensarea rapidă a maladiilor extragenitale aduc la dereglări pulmonare, însoțite de dereglări obstructive și restrictive ale aparatului respirator. Pe fundalul afec-

tării endotelului vascular foarte rapid apar semnele detresei respiratorii, care, conform datelor de literatură [11,12], nclud: tahipnee precedată de anxietate și agitație, creșterea travaliului respirator, apariția infiltratelor difuze, inițial interstițiale, ulterior, alveolare, determinate radiologic, hiperventilație, hipercapnie, creșterea gradientului arterio-venos de oxigen, crepitații, apoi și raluri pe întregul câmp pulmonar, cianoză, dereglarea conștienței. La pacientele din acest grup au o incidență înaltă și intensitate diversă complicațiile neurologice care au și fost cea mai frecventă cauză de deces. Decompensarea funcțiilor cardiovasculare au loc pe fundalul afectării sistemice a celulei endoteliale. Suferința celulei endoteliale conduce la distrugerea endotelială și dereglarea echilibrului tonusului vascular. Drept consecință are loc agravarea funcționării celulelor miocardice. Este foarte gravă lezarea endotelială în teritoriul circulației coronariene și apariția semnelor de suferință a celulei proprii acestui țesut – fibrei miocardice. Depresia statutului imun la gestantele studiate este documentată prin scăderea numărului absolut al limfocitelor, hipoproteinemie și hipoalbuminemie, și contribuie la declanșarea complicațiilor infecțioase.

Patologia extragenitală impune conduita de tratament în comun a medicului obstetrician și a specialistului din domeniul respectiv maladiei gestantei. Fiecare gravidă, în lipsa afecțiunilor induse de sarcină, trebuie să fie tratată în condițiile secției specializate. În caz contrar, se pierde timpul valoros pentru invitația specialistului din domeniu, așteptarea momentului când se eliberează și când ajunge la destinație medicul specialist. Ca rezultat, este pierdut momentul oportun pentru manipulații, tratament. Se indică o multitudine de investigații care pot fi efectuate doar în condițiile secțiilor specializate (de ex.: testul ANCA, analiza la marcherii hepatici, fibrogastroscopia, fibrobronhoscopia, Doppler duplex la vasele sangvine ale membrilor inferioare la pacientele cu tromboză etc.). Toate acestea, pe lângă timp, necesită și supraceutuiei.

În concluzie:

- Rata maladiilor extragenitale la gestantele care au necesitat tratament în condițiile secției RTI are o tendință spre creșterea numărului gravidelor cu afecțiuni cardiovasculare însoțite de insuficiență cardiacă II-III și IV NIHA; cu pielonefrită acută; morbiditate oncologică, cu cea mai frecventă localizare la organele hematopoietice, glandele mamare; s-a dublat frecvența sarcinii la bolnavele cu epilepsie.

- Gravidele cu patologie extragenitală fără afecțiuni induse de sarcină sau patologie obstetricală necesită tratamentul adecvat de corecție a decompensării maladiei preexistente în condițiile secțiilor specializate.

- Pentru diagnosticarea bolilor concomitente și prevenirea la timp a sarcinii cu riscuri mari la femeia

însărcinată cu patologie extragenitală este nevoie de examinarea profilactică a adolescentelor și femeilor de vârstă reproductivă.

- Se impune a realiza la un nivel mai înalt comunicarea și informarea populației despre riscurile și consecințele unei sarcini cu patologie extragenitală severă, care se poate decompensa pe parcursul gestației.

Bibliografie:

1. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova <http://www.statistica.md/category.php?l=ro&idc=198&> (vizitat 9.05.2015).

2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova <http://statbank.statistica.md/pxweb/Database/RO/02%20POP/POP01/POP01.asp> (vizitat 9.05.2015).

3. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. "Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis", The Lancet "Global Health " June 2014 Volume 2, No. 6, e323–e333

4. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004. 192:342–349.

5. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Bose K, Vos T, Ferguson J, Mathers CD. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. Lancet, 2009. 374:881–892.

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

7. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. The Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and Trends in Child Mortality. Report 2013. New York, USA: UNICEF; 2013.

8. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, Creanga AA, Tunçalp O, Balsara ZP, Gupta S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. Lancet, 2011, Apr 16;377(9774):1319-30.

9. Ban K. The Global Strategy for Women's and Children's Health. New York, NY, USA: United Nations; 2010.

10. Всемирная статистика здравоохранения, 2014 г. Женева, ВОЗ.

11. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M.: Regulatory functions of the vascular endothelium [Review]. In: N. Engl. J. Med., 1990, vol. 323(1), p. 27-36.

12. Zdrenhuș C. Terapia intensivă în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS, plămânul de șoc. În: Actualități în anestezie și terapie intensivă. Târgu Mureș: 2006. p. 295-309.

Mariana Sprincean^{1,2}, Ludmila Eţco^{1,2}, Ala Curteanu¹, V. Petrov¹, I. Opalco¹,
Ala Burlacu¹, Elena Paladi¹

**DEREGLĂRILE NEUROLOGICE ALE COPIILOR PREMATURE
EXPUŞI NEUROPROTECŢIEI ANTENATALE CU SULFAT DE MAGNEZIU**

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gaţcan)

² USMF „Nicolae Testemiţanu”

SUMMARY

**NEUROLOGICAL DISORDERS OF PREMATURE CHILDREN EXPOSED
TO ANTENATAL NEUROPROTECTION WITH MAGNESIUM SULPHATE.**

Keywords: premature children, psychoneurological peculiarities, development, magnesium sulphate

Objective of the study. *Emphasizing the neurological disorders of premature children exposed to antenatal neuroprotection with magnesium sulphate.*

Material and methods. *This study has identified in retrospective and prospective analysis a sample of 291 premature children up to 34 weeks of gestation, in 2011-2014, at the Institute of Mother and Child. First study group of 122 of premature newborns (41,9%) was administrated antenatal MgSO₄ and the second placebo study group of 169 newborns (58,1%) neurologically were examined at 3, 6, 9 and 12 month of age.*

Results. *The analysis of the structure of neurologic abnormalities, identified by dynamic evaluation within 12 month of life of premature newborns with less than 34 weeks of gestation period, in the group in which was administrated magnesium sulphate as antenatal neuroprotection, stipulated: major neurologic deviations – 13,5%, moderate neurologic deviations – 12,5%; minor neurologic deviations – 28,9%; psychomotorial development related to corrected age – 45,3%. Children prematurely born from first MgSO₄ group at the age of 12 month presented high neurologic risks in 13,5% of cases and those of second placebo group: 20,8% (t-1,5; p>0,05).*

Conclusions. *The children of second control placebo study group demonstrated a higher rate of minor and major neurological deviations in comparance with the first study group in which was antenatal administrated magnesium sulphate.*

РЕЗЮМЕ

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ,
АНТЕНАТАЛЬНО ПОДВЕРГШИХСЯ НЕЙПРОТЕКЦИИ СУЛЬФАТОМ МАГНИЯ**

Ключевые слова: недоношенные дети, психоневрологические особенности, развитие, сульфат магния.

Цель. *Выявление неврологических особенностей развития преждевременно рожденных детей, подвергшихся лечению сульфатом магния, в качестве антенатального нейропротектора.*

Материалы и методы. *Данное исследование, проведенное в период 2011-2014 годов в Институте Матери и Ребенка, предусматривало ретроспективный и проспективный анализ 291 недоношенного ребенка, рожденные в сроках до 34-х недель. Первую группу составили 122 (41,9%) недоношенных детей, подвергавшихся антенатальному лечению MgSO₄. Вторая контрольная группа (плацебо) составила 169 новорожденных (58,1%), которые проходили осмотр в возрасте 3, 6, 9 и 12 месяцев жизни.*

Результаты. *Анализ структуры неврологических расстройств, определенных путем клинического обследования недоношенных детей в динамике в возрасте 12 месяцев с коррекцией, рожденных на сроке беременности менее 34 недель, которые прошли лечение сульфатом магния в целях антенатальной защиты, установил: тяжелые неврологические расстройства – 13,5%, неврологические расстройства средней тяжести – 12,5%; незначительные неврологические расстройства – 28,9; психомоторное развитие, соответствующее возрасту – 45,3%. У недоношенных детей из первой группы MgSO₄ в возрасте 12 месяцев были выявлены высокие неврологические риски в 13,5% случаев, у детей из второй группы с плацебо лечением: 20,8% (t-1,5; p<0,05).*

Заключение. *Было выявлено, что у детей из второй контрольной группы чаще выявляются умеренные и тяжелые неврологические расстройства по сравнению с детьми из первой группы, которые прошли антенатальное лечение сульфатом магния.*

Introducere. Nașterea prematură continuă să fie una din cele mai mari provocări ale medicinei perinatale și este una din cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate perinatală, producând 50% din decesele neonatale, 70-80% din decesele neonatale precoce și 65-75% din mortalitatea infantilă [11]. Ratele de morbiditate și mortalitate neonatală atribuite prematurității cresc proporțional cu scăderea vârstei gestaționale la care se produce nașterea. Aceste complicații sunt datorate gradului ridicat de imaturitate fetală și implicit cu deficiențele de adaptare la viața extrauterină. Pe termen scurt, morbiditatea neonatală respiratorie (detresa respiratorie, atelectazia pulmonară), cerebrală (hemoragie intraventriculară, convulsii neonatale), digestivă (enterocolită ulcero-necrotică), imunologică (infecții perinatale, infecții nosocomiale) sunt doar câteva din complicațiile imediate ale prematurității. La copiii născuți prematur se constată un risc sporit pentru dereglări neurologice majore cum ar fi deficiențele mentale de la stadiul moderat până la cel sever, dizabilitățile neuro-senzoriale, paralizia cerebrală și epilepsia [1].

Ocrotirea sănătății neuropsihice a copiilor, și în special a celor născuți prematur, impune o atenție deosebită în condițiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătății. Datele literaturii denotă că în etiologia dizabilităților neurologice și, în special, a paraliziei cerebrale intervin mai mulți factori care au o acțiune distructivă asupra dezvoltării creierului pe parcursul perioadelor ontogenetice timpurii [10, 2]. Principala factor de risc al dereglărilor neurologice sunt nașterile premature (vârsta gestațională mai mică de 34 săptămâni) și greutatea foarte mică la naștere (mai puțin de 1500 g), cauze care sunt responsabile pentru circa 17-32% dintre cazurile de dereglări neurologice la copii [3].

Cercetările particularităților psihoneurologice ale copiilor prematuri care au primit antenatal sulfat de magneziu cu scop de neuroprotecție prin examinarea neurologică la distanță sunt actuale și necesare pentru a evalua efectul pe termen lung a intervențiilor medicale și pentru a identifica riscurile adverse neidentificate anterior [7, 13]. Studiile timpurii și teoriile de cercetare a mecanismului acțiunii sulfatului de magneziu administrat antenatal cu țel de neuroprotecție efectuate în anii 1980 au arătat o descreștere a ratei hemoragiilor intraventriculare la copiii prematuri cu greutate foarte mică la naștere născuți de mame cu preeclampsie [5]. Astfel au apărut numeroase ipoteze și explicații în ceea ce privește expunerea la sulfatul de magneziu și rolul său ca neuroprotector antenatal. Sulfatul de magneziu administrat antenatal poate exercita un efect vasodilatator asupra vaselor cerebrale fetale diminuând hipoxia și/sau ischemia indusă de afectarea cerebrală. Alte cercetări relevă că sulfatul de magneziu posedă un efect antiinflamator, ce rezultă din diminuarea producerii citochinelor proinflamato-

rii și radicalilor liberi care ulterior duc la micșorarea morții neuronilor cerebrali ce apare secundar inflamației. De asemenea, este binecunoscut că sulfatul de magneziu reglează receptorii neurotransmițătorului glutamat (NMDA), astfel micșorând trecerea calciului intracelular și modulând aportul intracelular de cationi și apă, evitând liza celulară [6].

Unele studii observaționale realizate de către Nelson și Grether și publicate la mijlocul anilor 1990 sugerează că copiii prematuri născuți de mame care au primit MgSO₄ ca tocolitic sau pentru alte indicații obstetricale au avut o rată mai scăzută a paraliziei cerebrale, comparativ cu copiii născuți prematur de femei care nu au fost expuse terapiei magneziale [5]. Autorii menționați au fost cei care au salutat administrarea sulfatului de magneziu antenatal ca pe un progres major, ca dovadă că terapia magnezială acționează pentru a proteja creierul fetal în vederea diminuării complicațiilor neurologice ulterioare.

Diagnosticul neurologic al copiilor de 1 an vârstă corectată, cu prematuritate și, mai ales, cu dereglări neurologice minore și majore, constituie o modalitate obiectivă de punere în evidență a diagnosticării afecțiunilor neurologice însoțite de retard psihomotor și cognitiv-verbal, precum și de apreciere a rezultatelor procesului neuropsihologic de depistare timpurie a acestora, începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice [4, 8].

În condițiile diagnosticării unor stări patologice, de exemplu paralizia cerebrală infantilă, dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. Imaturitatea sistemului nervos la copiii sub trei ani poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor prematuri [9, 14]. Stimularea timpurie a copiilor cu prematuritate este hotărâtoare din motivul plasticității enorme a creierului în primii trei ani de viață. S. Beleaev susține că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă și antrenamentul înlătură semnificația fatală a patologiei neurologice [12].

Deși dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta școlară. Este extrem de dificil de a determina în perioada copilăriei fragede dacă problemele neurologice sunt tranzitorii și rezultă din recuperarea continuă a efectelor negative ale nașterii premature sau dacă acestea reflectă apariția unui handicap permanent. Situațiile descrise necesită o evaluare complexă și în dinamică în programul de evaluare neurologică la distanță. Iată de ce considerăm cu certitudine că studiile în domeniul respectiv sunt necesare și trebuie extinse în vederea diminuării morbidității neurologice la copiii născuți prematur.

Toate aceste aspecte multiple vor fi abordate în această lucrare, al cărei **scop** este de a evidenția particularitățile de dezvoltare psihoneurologică în primul an de viață a copiilor născuți prematur care au fost

expuși sulfatului de magneziu ca și neuroprotector antenatal și de a elucida importanța ameliorării timpurii a dezvoltării copiilor prematuri cu risc de realizare a dizabilităților neurologice. În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Studiarea particularităților psihoneurologice la prematurii expuși sulfatului de magneziu antenatal și caracteristica manifestărilor neurologice la distanță;
2. Diagnosticarea cât mai timpurie a dereglărilor neurologice minore și majore la prematuri corelată cu neuroprotecția antenatală;
3. Aprecierea eficacității tratamentului neuroprotector la copiii născuți prematur;
4. Evaluarea statutului neurologic la copiii cu prematuritate la vârsta de un an în funcție de factorii de risc favorizanți;

Material și metode. Studiul a constat în analiza retrospectivă și prospectivă a unui eșantion de 291 prematuri născuți la termenul de gestație de pînă la 34 s.a. în cadrul Institutului Mamei și Copilului (IMȘIC) în anii 2011-2014. Au fost formate două loturi de copii: 122 copii prematuri care au primit MgSO₄ antenatal și 169 prematuri din grupul placebo. Metodologia cercetării a inclus metode teoretice, practice și statistice de investigație. În procesul investigației s-a recurs la diagnosticul neuropsihologic prin examinarea neurologică după metoda standard a formelor de dereglări neurologice minore și majore, al familiilor din grupul de risc, la examinarea motricității, sferei socio-afective, limbajului copiilor cu dereglări de tonus muscular, tulburări de dezvoltare specifice ale funcției motorii și paralizie cerebrală infantilă la 3, 6, 9, 12 luni vîrstă corectată (v.c.) a prematurului. Diagnosticul neurologic al copiilor cu tulburări neurodevelopmentale a fost posibil de efectuat în secțiile de prematuri, psiho-neurologia nou-născuților, neurologia copiilor de vîrstă fragedă ale IMȘIC.

Rezultatele etapei de constatare, fișele individuale neurologice ale copiilor, precum și un șir de surse me-

todologice de referință ne-au permis să elaborăm metoda de organizare și desfășurare a etapei experimentale adaptată după metoda Portage. Veridicitatea rezultatelor obținute a fost determinată prin testul de semnificație (t-student) și pragul de semnificație (p). În scopul de a determina riscurile de dezvoltare a unor complicații ale prematurității s-a calculat și riscul relativ (RR).

Rezultatele. În studiu au fost incluși 291 prematuri născuți vii la termenul de gestație cuprins între 28 și 34 s.a. în anii 2011-2014. Lotul I de studiu l-au constituit 122 (41,9%) de nou-născuți prematuri care au primit MgSO₄ antenatal și lotul II – 169 (58,1%) de nou-născuți din grupul placebo examinați neurologic la 3, 6, 9, 12 luni vîrstă corectată. Loturile I și II de studiu au fost divizate în funcție de termenul de gestație: a) prematuritate gr.II (32-34 s.a.) – 67 (54,9%) nou-născuți prematuri din lotul I și 98 (57,9%) nou-născuți prematuri din lotul II; b) prematuritate gr.III (28-31 s.a.) - 55 (45,1%) nou-născuți prematuri din lotul I și 71 (42,1%) nou-născuți prematuri din lotul II.

Examinarea neurologică a eșantioanelor de prematuri s-a efectuat după metoda standard la vîrsta corijată de 3, 6, 9, 12 luni. În aprecierea statutului neurologic s-au evaluat starea generală a copilului, dezvoltarea psihomotorie și cognitiv-verbală. Volumul investigațiilor suplimentare a inclus: electroencefalografia, dar și metodelor de neurovizualizare: neurosonografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară.

Particularitățile anatomo-fiziologice ale copiilor prematuri născuți la termene de gestație sub 34 s.a. necesită condiții speciale în perioada neonatală pentru a crește rata supraviețuirii acestora și diminuarea complicațiilor neurologice. Starea copiilor prematuri în perioada neonatală era în majoritatea cazurilor gravă, cu dereglări ale funcției respiratorii, tulburări vegeto-viscerale, dereglări oculomotorii, sindroamele hipertensiv, de abolire, convulsiv. Dintre aceste stări neurologice grave au fost evaluate meningita, convulsiile neonatale și hemoragia periventriculară.

Tabelul 1

Diagnosticul neurologic în perioada neonatală (0-28 zile),%

Diagnostic neurologic	Mg SO ₄ (n=122)		Placebo (n=169)		Semnificația		
	abs.	M±m	abs.	M±m	T	P	RR
Meningită	2	1,6 ± 1,1	1	0,6 ± 0,6	t-0,8	p>0,05	0.36
Convulsii neonatale	4	3,3 ± 1,6	7	4,1 ± 1,5	t-0,4	p>0,05	1.26
Hemoragie periventr.	8	6,5 ± 2,2	18	10,6 ± 2,4	t-1,3	p>0,05	1.62

În perioada neonatală au fost înregistrate rezultate nesemnificative pentru meningită (t-0,8; p>0,05; RR-0,36), convulsii neonatale (t-0,4; p>0,05; RR-1,26) și hemoragie periventriculară (t-1,3; p>0,05; RR-1,62), ceea ce denotă un efect neuroprotector antenatal slab pronunțat la această etapă (tabelul 1).

Diagnosticul neurologic al loturilor de copii ce au primit MgSO₄ și placebo antenatal la 3 luni vîrstă co-

rectată a pus în evidență prevalarea patologiilor neurologice precum: paralizie cerebrală infantilă (PCI) – 8 (6,5 ± 2,2%) cazuri, lotul I și 17 (10,1 ± 2,3%) cazuri, lotul II, cu semnificația t-1,1; p>0,05; RR-1,53; retard psihomotor sever – 7 (5,7 ± 2,1%) copii pentru lotul I și 15 (8,9 ± 2,2%) copii pentru lotul placebo, cu semnificația t-1,05; p>0,05, RR-1,54 constatându-se diferențe statistic nesemnificative (tab. 2).

Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 3 luni vârstă corectată, (%)

Diagnostic neurologic la 3 luni v.c.	Mg SO4 (n=122)		Placebo (n=169)		Semnificația		
	abs	M±m	abs.	M±m	T	P	RR
Sănătos	37	30,4 ± 4,2	42	24,8 ± 3,3	t-1,1	p>0,05	0.81
Tulburări de tonus muscular	49	40,2 ± 4,4	60	35,5 ± 3,7	t-0,8	p>0,05	0.91
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	6,5 ± 2,2	17	10,1 ± 2,3	t-1,1	p>0,05	1.53
Retard psihomotor sever	7	5,7 ± 2,1	15	8,9 ± 2,2	t-1,05	p>0,05	1.54
Retard psihomotor moderat	10	8,2 ± 2,5	16	9,5 ± 2,2	t-0,4	p>0,05	1.15
Sindr. convulsiv/epilepsie	6	4,9 ± 1,9	11	6,5 ± 1,9	t-0,6	p>0,05	1.32
Atrofie corticală, ventriculomegalie	5	4,1 ± 1,8	8	4,7 ± 1,6	t-0,2	p>0,05	1.15

Dezvoltarea psihomotorie și socio-afectivă al copilului cu prematuritate în primele luni de viață contribuie în mod direct la integrarea și adaptarea optimă a acestuia la mediul de viață. Integrarea copilului în mediul social trebuie concepută dintr-o perspectivă dinamică și complexă, ca un proces continuu, de lungă durată ce implică principalele direcții în sfera dezvoltării psihice a copilului, iar importanța familiei, și anume a mamei, în realizarea unei stimulări a

dezvoltării copilului este indiscutabilă. În procesul de examinare psiho-neurologică o atenție deosebită s-a atras conlucrării active cu mama copilului născut prematur și membrii familiei acestuia.

Diagnosticul neurologic la 6 luni vârstă corectată a eșantioanelor de copii ce au primit sulfat de magneziu și placebo antenatal ne-a permis să constatăm că între loturile cercetate nu au existat diferențe semnificative, p>0,05 (tab. 3).

Tabelul 3

Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 6 luni vârstă corectată, (%)

Diagnostic neurologic la 6 luni v.c.	Mg SO4 (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația		
	abs	M±m	abs.	M±m	t	P	RR
Sănătos	34	32,6 ± 4,6	26	21,6 ± 3,8	t-1,8	p>0,05	0.66
Tulburări de tonus muscular	36	34,6 ± 4,7	39	32,5 ± 4,3	t-0,3	p>0,05	0.93
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,01	p>0,05	1.51
Retard psihomotor sever	8	7,7 ± 2,6	12	10,1 ± 2,7	t-0,6	p>0,05	1.30
Retard psihomotor moderat	9	8,7 ± 2,8	14	11,7 ± 2,9	t-0,7	p>0,05	1.34
Sindr. convulsiv/epilepsie	5	4,9 ± 2,1	9	7,5 ± 2,4	t-0,8	p>0,05	1.56
Atrofie corticală, ventriculomegalie	4	3,8 ± 1,9	6	5,1 ± 2,1	t-0,4	p>0,05	1.30

Diferențe statistic nesemnificative în frecvența dereglărilor neurologice diagnosticate la 9 luni v.c. între copiii din lotul I comparativ cu copiii din lotul

II s-au observat pentru retardul psihomotor moderat și sever, precum și pentru sindromul convulsiv, p>0,05 (tab. 4).

Tabelul 4

Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 9 luni vârstă corectată, anii 2011-2014, (%)

Diagnostic neurologic la 9 luni v.c.	Mg SO4 (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația		
	abs	M±m	abs.	M±m	T	p	RR
Sănătos	44	42,4 ± 4,8	30	25,1 ± 4,1	t-2,8	p<0,01	0.59
Tulburări de tonus muscular	32	30,8 ± 4,5	35	29,1 ± 4,1	t-0,3	p>0,05	0.94
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,1	p>0,05	1.51
Retard psihomotor sever	7	6,7 ± 2,45	11	9,2 ± 2,6	t-0,7	p>0,05	1.35
Retard psihomotor moderat	6	5,7 ± 2,3	15	12,5 ± 3	t-1,8	p>0,05	1.85
Sindr. convulsiv/epilepsie	4	3,8 ± 1,9	9	7,5 ± 1,25	t-1,2	p>0,05	1.95
Atrofie corticală, ventriculomegalie	3	2,9 ± 1,6	6	5,1 ± 2,1	t-0,8	p>0,05	1.73

Deși valorile statistice nu sunt semnificative, p>0,05 în toate cazurile prezentate în tabelul de mai sus, rezultatele studiului au arătat că în perioada rezi-

duală la copiii născuți prematur, atât din lotul I, care au primit MgSO4 antenatal, cât și din lotul II, placebo, se majorează riscul complicațiilor neurologice severe

pentru paralizie cerebrală infantilă. La acești copii în 4% cazuri s-a constatat tetrapareză spastică, la 4% - diplegie spastică, 1% dischinetică, forma distonică și în 1% cazuri – forma mixtă. Către 12 luni v.c., la 3 (2,9 ± 1,6%) copii din lotul I și la 6 (5,1±2,1%) copii din lotul II s-a dezvoltat hidrocefalia, 4 (3,3%) dintre

acești copii din lotul placebo au avut hemoragie periventriculară în perioada neonatală. Totuși, se constată rezultate semnificative pentru categoria de copii sănătoși, $p < 0,01$, ceea ce se datorează efectului benefic al neuroprotecției antenatale cu sulfatul de magneziu.

Tabelul 5

Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 12 luni vârstă corectată, (%)

Diagnostic neurologic la 12 luni v.c.	Mg SO4 (n=104)		Placebo (n=120)		Semnificația		
	abs	M±m	abs.	M±m	T	p	RR
Sănătos	47	45,3 ± 4,9	31	28,5 ± 4,1	t-3,1	$p < 0,01$	0.57
Tulburări de tonus muscular	30	28,9 ± 4,4	34	29,1 ± 4,1	t-0,1	$p > 0,05$	0.98
Paralizie cerebrală infantilă (PCI)	8	7,7 ± 2,6	14	11,7 ± 2,9	t-1,0	$p > 0,05$	1.51
Retard psihomotor sever	6	5,7 ± 2,3	11	9,2 ± 2,6	t-1,0	$p > 0,05$	1.58
Retard psihomotor moderat	6	5,7 ± 2,3	15	12,5 ± 3	t-1,8	$p > 0,05$	2.16
Sindr. convulsiv/epilepsie	4	3,8 ± 1,9	9	7,5 ± 1,25	t-1,2	$p > 0,05$	2.12
Atrofie corticală, ventriculomegalie	3	2,9 ± 1,6	6	5,1 ± 2,1	t-0,8	$p > 0,05$	1.73

Analiza manifestărilor neurologice ale eșantioanelor de copii la 12 luni v.c. a arătat diferențe statistic nesemnificative în frecvența dereglărilor neurologice între copiii din lotul I comparativ cu copiii din lotul II pentru PCI, retardul psiho-motor moderat și sever și sindromul convulsiv, $p > 0,05$, dar se observă diferențe semnificative în ceea ce privește copiii sănătoși, constatate la 47 copii (45,3 ± 4,9%) din lotul I și 31 copii (25,8 ± 4,1%) din lotul II, $p < 0,01$ (tab. 5).

Rezultatele examinării au demonstrat că atât la copiii din lotul MgSO4 cât și din lotul placebo sunt mai puțin dezvoltate procesele psihice - senzația, percepția, atenția și imitația, motricitatea și limbajul. Gradul de afectare al sferelor motorie, afectiv-volitivă și a limbajului variază în funcție de gradul prematurității și tipul dereglării neurologice.

În funcție de administrarea antenatală a sulfatului de magneziu la prematuri, diferă profunzimea întârzierii în dezvoltarea psiho-motorie. Am constatat că numărul copiilor prematuri cu dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei corectate din lotul I la vârsta de 12 luni era mai mare comparativ cu lotul II, înregistrându-se rezultate statistice semnificative, $p < 0,01$ (fig.1).

Structura dereglărilor neurologice determinate prin evaluarea în dinamică la 12 luni v.c. a copiilor născuți prematur cu termenul de gestație 28-34 s.g., lotul I care au primit sulfatul de magneziu cu țel de

neuroprotecție antenatal, denotă că: a) dereglările neurologice majore constituie – 13,5±3,3%; b) dereglările neurologice moderate – 12,5±3,2%; c) dereglările neurologice minore – 28,9±4,4%; d) dezvoltarea psihomotorie corespunzătoare vârstei corectate – 45,3±4,9% (fig.1).

Analiza dereglărilor neurologice ne permite să conchidem că manifestările clinice la copii prematuri, lotul I și II, la 12 luni vârstă corectată se caracterizează prin diverse tulburări ale sistemului nervos central (SNC) însoțite de întârzierea maturizării principalelor funcții psihoneurologice – motricitate, limbaj, intelect, cea a analizatorilor vizuali, auditivi, precum și a sferei emoțional-volitivă. Se observă diferențe semnificative în ceea ce privește dereglările neurologice moderate, $p < 0,05$. Prin urmare, există o corelație între administrarea antenatală a sulfatului de magneziu și severitatea handicapului neurologic. Gradul dereglărilor neurologice este mai mare la lotul de copii prematuri din grupul placebo, care nu au fost expuși neuroprotecției antenatale.

În lipsa unui tratament timpuriu, natura leziunilor se poate schimba la categoria de prematuri ce prezintă tulburări neurologice minore care, în timp, pot avea o tendință de creștere. Această categorie de copii prezintă un risc sporit pentru dereglări neurologice mai severe ce pot dezvolta în perioadele ulterioare ale copilăriei: deficitul cognitiv și de învățare, intelectul de

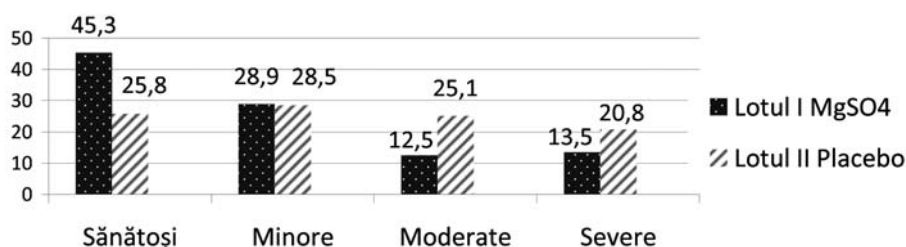


Figura 1. Structura dereglărilor neurologice determinate prin evaluarea în dinamică a copiilor la 12 luni v.c. născuți prematur, lotul I și lotul II

limită până la retard mental ușor-moderat, tulburări cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD), dereglări neuropsihologice specifice, tulburări de comportament. Astfel, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta preșcolară și școlară.

Datele obținute denotă necesitatea perfecționării măsurilor profilaxiei antenatale a nașterilor premature, terapiei intensive a nou-născuților și măsurilor complexe de reabilitare medicală a copiilor prematuri. În vederea îmbunătățirii calității asistenței medicale acordate prematurilor este necesară eficientizarea conlucrării între diverse verigi de evidență și tratament al prematurilor, etapa a doua de supraveghere a prematurilor, asistența de ambulatoriu și a medicinii de familie și nu, în ultimul rând, a secțiilor de neurologie și reabilitare.

Concluzii:

1. În cazul administrării antenatale a MgSO₄ ca neuroprotector fetal se observă o tendință spre micșorare a complicațiilor neurologice neonatale, cum ar fi hemoragia periventriculară: lotul I – 6,5±2,2% versus lotul II – 10,6±2,4% (p>0,05; RR 1,62).
2. Diagnosticul neurologic al eșantioanelor de copii la 3 luni v.c a pus în evidență o rată mai mică a patologiilor neurologice grave, ca paralizia cerebrală infantilă – 8 (6,5±2,2%) copii pentru lotul I, comparativ cu 17 (10,1±2,3%) copii pentru lotul II (p>0,05; RR 1,53) și retard psihomotor sever – 7 (5,7±2,1%) copii pentru lotul I comparativ cu 15 (8,9±2,2%) copii pentru lotul II (p>0,05; RR 1,54).
3. Analiza structurii dereglărilor neurologice la 12 luni v.c., determinate prin evaluarea în dinamică a copiilor prematuri care au fost expuși neuroprotecției antenatale cu sulfat de magneziu a arătat diferențe semnificative în ceea ce privește dereglările neurologice moderate: lotul I - 12,5±3,2%, iar pentru lotul II – 25,1±3,9%, p<0,05.
4. La 12 luni v.c. se constată rezultate semnificative la categoria de copii sănătoși: lotul I - 45,3±4,9% și placebo 25,8±4,1%, p<0,01, precum și o dinamică pozitivă în sensul deplasării acestor grupuri de copii într-o categorie mai ușoară de afectare neurologică, de la retard psihomotor sever la retard psihomotor moderat și de la retard psihomotor moderat la sănătoși.

Bibliografie:

1. Aylward GP. *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely*. J. Dev. Behav. Pediatr. Dec. 2005. No. 26(6), p. 427-440.
2. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened*

preterm labour. Cochrane Database Systematic Reviews. 2002. Issue 4. Art. No. CD001060.

3. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wraga L.A., Poole W.K. *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants*. Pediatrics. Apr. 2006. No. 117(4), p. 1253-1261.
4. Ețco L., Arapu N. *Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Numărul 1(20), 2009, p 69-75.
5. Marret S., Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2007. No. 114, p. 310-318.
6. Petrov V., Pavlenco A., Burlacu A., Ignatenco-Lupașco A. *Sulfatul de magneziu ca neuroprotector în nașterea prematură*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Numărul 4 (36), 2012, p 269-272.
7. Sprincean M., Stratulat P., Ețco L., Petrov V., Opalco I., Burlacu A., Paladi E. *Neuroprotecția antenatală cu sulfat de magneziu și evaluarea neurologică la distanță a copiilor prematuri*. *Revista științifico-practică Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2015, nr. 1 (58), p.59-64
8. Stamatina M., Bivoleanu A. *Evaluarea neurologică a nou-născutului cu risc*. Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2008, nr. 2, p.46-48.
9. Stratulat P. Curteanu A., Pînzari L., Chifac L., Enachi A. *Dereglările neurodevelopmentale, morbiditatea neurologică și somatică la marea prematur*. Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 2, p.143-150.
10. Stratulat P., Crivceanscaia L., Rotaru D., Oclanșchi L., Magulciac A. *Particularitățile de adaptare a marelui prematur* Buletinul de perinatologie. Chișinău, 2014, nr. 2, p.70-78.
11. Teune M., Bakhuizen S., Bannerman C., Opmeer B., van Kaam A., van Wassenaer A., et al. *A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm*. Obstetrics Gynecology, 2011, p. 205–209.
12. Беляев С.А. *Экспериментальная психология*. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168с.
13. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. *Неврология недоношенных детей*. Москва: Мед-пресс, 2010, с. 46-51.
14. Спринчан М.Л. *Психо-медико-генетический подход в исследовании развития детей с наследственной умственной отсталостью*. Человек в пространстве болезни: гуманитарные методы исследования медицины. Сборник научных статей. Саратов, Россия, 2009, с. 248 - 254.

Ala Jitarciuc

PARTICULARITĂȚILE ADAPTĂRII CLINICE A NOU-NĂSCUȚILOR MVG ÎN PERIOADA NEONATALĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gașcan)

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL ADAPTATION OF SMALL GESTATIONAL AGE (SGA) NEWBORNS IN NEONATAL PERIOD

Keywords: small gestational age (SGA), intrauterine growth retardation (IUGR).

Purpose: estimation of clinical evolution in SGA newborns in neonatal period.

Materials and Methods: prospective cohort study on a group of 228 newborns from the Mother and Child Institute. The Group (L1) was made up of 110 SGA newborns with birth weight <10 percentile for gestation and the control group (L0) of newborns with eutrophic nutrition. Newborn clinical observation sheet (Form 097/e) was analyzed, of which fetal hypotrophy type and early neonatal morbidity were analyzed. The accuracy of rates and average values was determined by the test of significance (*t student*) and the threshold of significance (*p*) according to the *t student* table.

Results: resuscitation maneuvers at birth have prevailed in the group of SGA newborns (step A, $p < 0.05$, step B, $p < 0.001$, step C, $p < 0.01$ and step D, $p < 0.05$), which signifies and justifies installation yet since intrauterine period of hypoxic condition due to complications of pregnancy and birth and intrauterine decompensation. SGA newborns morbidity in neonatal period was determined by congenital pneumonia, $p < 0.01$, meningitis $p < 0.05$, patent ductus arteriosus $p < 0.01$, persistent pulmonary hypertension $p < 0.05$, hypoglycemia $p < 0.001$ and congenital malformations $p < 0.05$.

Conclusions: SGA newborns more frequently develop various morbid conditions compared to their peers without SGA. It was determined that SGA premature babies develop comorbidities: premature baby anemia, premature baby apnea and neonatal jaundice due to prematurity, 6 (17,6%), $p < 0.01$, congenital malformations $p < 0.05$, while SGA babies born at term develop meconium aspiration syndrome 9 (11,8%), $p < 0.01$ and persistent pulmonary hypertension 4 (5,3%), $p < 0.05$.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКИМ ВЕСОМ ПРИ РОЖДЕНИИ В ТЕЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Ключевые слова: низкий вес при рождении (НВР), задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР)

Цель: оценить особенности клинического развития новорожденных с НВР в течение неонатального периода.

Материалы и методы: проспективное когортное исследование группы из 228 новорожденных из Института Матери и Ребенка. Группа (L₁) состояла из 110 новорожденных с массой тела при рождении <10 процентилей для беременности и контрольная группа (L₀) состояла из новорожденных с эвтрофным питанием. Были проанализированы Формы клинического наблюдения за новорожденным (Форма 097/e), из которых были проанализированы тип гипотрофии плода и ранняя неонатальная заболеваемость. Точность соотношений и средних значений определялись с помощью теста значимости (*t student*) и порога значимости (*p*) согласно таблице *t student*.

Результаты: все реанимационные маневры преобладали в группе новорожденных с НВР (шаг А, $p < 0,05$; шаг Б, $p < 0,001$; шаг В, $p < 0,01$ и шаг Г, $p < 0,05$), что означает и оправдывает появление гипоксического состояния еще внутриматочно в связи с осложнениями беременности, родов и внутриутробной декомпенсацией. Результаты исследования подтвердили данные литературы о том, что заболеваемость новорожденных с НВР является наиболее внушительной.

Выводы: Неонатальная заболеваемость детей с НВР во время неонатального периода определялась врожденной пневмонией, $p < 0,01$, менингитом $p < 0,05$, открытым артериальным протоком $p < 0,01$, персистирующей легочной гипертензией $p < 0,05$, гипогликемией $p < 0,001$ и врожденными дефектами $p < 0,05$.

Actualitate: Datele Organizației Mondiale a Sănătății estimează că în lume se nasc în fiecare an 25 milioane de copii cu greutate mică pentru vârsta gestațională, ceea ce constituie 17% din toate nașterile

cu nou-născuți supraviețuitori, 95% dintre aceștia în țările în curs de dezvoltare. Conform aceleiași surse, greutatea mică pentru vârsta de gestație este cauza decesului a 5,6 milioane de copii sub vârsta de 5 ani, pe

glob, în fiecare an. În Republica Moldova, s-a determinat o incidență de 3,19 % în 1993; de 5,1 -5,5 % în anii 2001-2002, iar în 2012- 8,18%.

Pentru supraviețuirea acestui grup de copii sunt necesare tehnologii de ultimă oră (CPAP, ventilare cu frecvență înaltă, surfactant etc). Un copil născut la termen MVG are o probabilitate de deces de 2-3 ori mai mare decât cel normoponderal, un copil prematur (33-37 S.G.) – de 6-20 ori mai mare, pe când un copil prematur (≤ 32 S.G.) are o probabilitate de deces de 100% [5]. Un argument în plus în favoarea celor spuse este că RDIU, atât conform datelor autorilor străini (J. Gardosi), cât și conform rezultatelor auditului decedului perinatal la nivel național, reprezintă cauza majoră a deceselor antenatale (circa 50%) [6].

Mai multe studii confirmă acel fapt că mortalitatea, morbiditatea și sechelele sunt mult mai frecvent observate la prematurii extrem de mici cu RDIU (McCarton și colab., 2006; Piper și colab., 2006). Morbiditatea neonatală la nou-născutul prematur cu RDIU, confirmă displazia bronhopulmonară RR 3,42 (95%CI, 2,29-5,13), retinopatia prematurului gradele III și IV: RR 2,06 (95% CI, 1,15-3,66) [Regev și al, JPed.2003 Aug: 143(2):186-91]. Morbiditatea nou-

născutului MVG născut la termen (Doctor B. A et al, J. Obstet. Gynecol. 2001.185:652-9) - studiu pe un lot de 167 nou-născuți MVG subliniază necesitatea rechemării pediatrie în 57% cazuri; episoade de hipotermie - 17% cazuri; hipoglicemie - 6%; tahipnee tranzitorie - 4%; risc de realizare a infecției - 11%; anomalii congenitale majore - 4%, $p < 0,05$. Conform autorilor, Lin și Santoloya, (Obstet Gynecol 2008), morbiditatea și mortalitatea este mult mai ridicată în cazul RDIU tip I decât în cel de tip II.

Scopul: Estimarea particularităților de evoluție clinică a nou-născuților MVG în perioada neonatală.

Materiale și metode: S-a realizat un studiu prospectiv de cohortă pe un lot de 110 nou-născuți MVG din IMSP IMȘIC. Din Foaia de observație clinică a nou-născutului (Formular 097/e) au fost analizate și selectate datele privind tipul hipotrofiei fetale și morbiditatea neonatală precoce. Formula pentru determinarea volumului eșantionului necesar al grupului de studiu este următoarea:

$$n = \frac{2 \cdot (Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot p \cdot (1-p)}{1-f \cdot (Po-P1)^2}$$

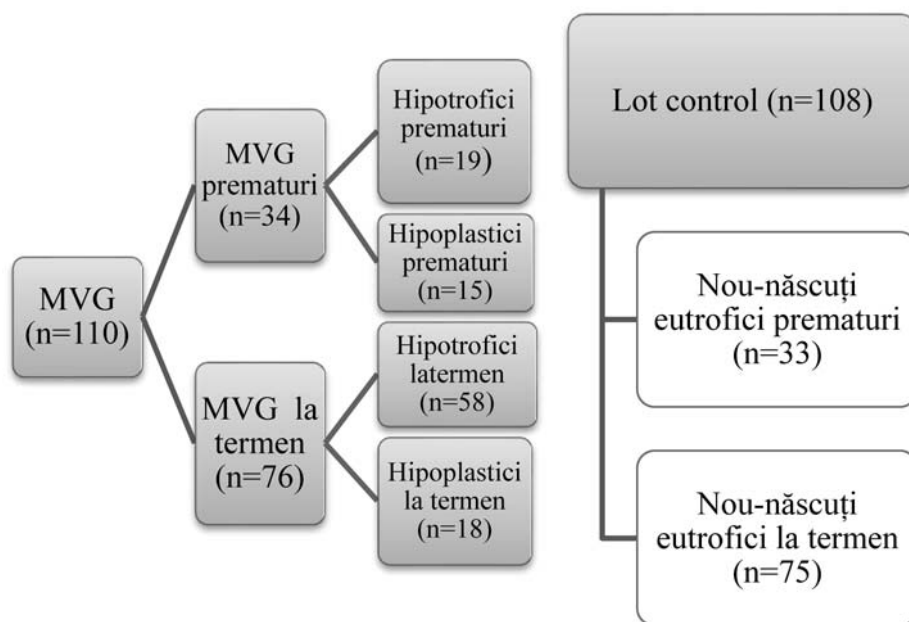


Fig.1. Repartizarea copiilor în studiul prospectiv de cohortă

Pentru evaluarea rezultatelor obținute au fost calculate ratele în baza datelor primare, valorile medii, indicatorii de proporție. Veridicitatea ratelor și valorilor medii este determinată după testul de semnificație (t student) și pragul de semnificație (p) conform tabelului t student. Pentru determinarea riscului apariției fenomenelor analizate, în baza tabelului de contingență 2 x 2, a fost calculat RR (riscul relativ), RP (raportul probabilității), χ^2 (chi – pătrat), Î (intervalul de încredere) și RA % (riscul atribuabil procentual).

Rezultate și discuții: Survenirea și diagnosticul restricției fetale condiționează necesitatea prognosticului imediat la naștere, precum și dezvoltarea lui la distanță, corelând cu etiologia procesului. În timp ce prognosticul imediat dominat de consecințele hipoxiei este bine documentat și impresionant, prognosticul la distanță este dificil de determinat cu siguranță. Depistarea retardului de creștere intrauterin al fătului și prescrierea tratamentului adecvat este o problemă foarte dificilă. Dacă în primele trimestre se observă o creștere mai mică a

greutății materne decât valorile normale, iar măsura abdomenului indică încetinirea în creștere a uterului, aceste semne indică necesitatea transferului pacientei (situația nefiind însă caracterizată prin urgență) la un centru specializat pentru efectuarea examenului ecografic și dopplerografie cu scopul stabilirii diagnosticului. Conform studiului nostru, nașterile cu copii MVG în maternitățile de nivel I au constituit 40,9%, comparativ cu lotul control unde nașterile s-au realizat în 61% cazuri, $p < 0.01$. Analizând referirea nașterilor la nivele

superioare în lotul copiilor MVG, am observat că acest indicator la nivelul II a constituit - 24,5%, $p < 0.05$ însă cu pierderea semnificației la nivelul III unde a constituit 34,5%. Aceasta ne face să ne gândim la lipsa sau insuficiența metodelor de diagnostic antenatal al RDIU și la defecte de conduită a sarcinii în Republica Moldova, deoarece 72 (65,45%), $p < 0.05$ din copiii lotului MVG s-au născut la nivelele I și II, ceea ce nu corespunde cu necesitățile unei conduite corecte a sarcinii și nașterii acestor copii.

Tabelul 1

Nivelul de referire al nașterilor cu copii MVG

Caracteristica	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	n.abs	$P_1 \pm ES_1$	n.abs	$P_0 \pm ES_0$		
Nivel 1	45	$40,9 \pm 4,68$	56	$61,0 \pm 4,69$	3,0301	<0.01
Nivel 2	27	$24,5 \pm 4,10$	14	$12,9 \pm 3,23$	2,2234	<0.05
Nivel 3	38	$34,5 \pm 4,53$	38	$35,2 \pm 4,59$	0,1084	NS

NS- nesemnificativ statistic

Din figura cu analiza criteriului locului de naștere al nou-născuților MVG în raport cu termenul de gestație și tipul acestora rezultă că proporția nou-născuților prematuri MVG atât hipotrofici cât și hipoplastici este în descreștere, cu accent pentru nivelul III de referire (prematuri simetrici 10(66,66%) și prematuri asimetrici 9 (47,36%)), adică practic o jumătate din ei au fost născuți la nivel terțiar. Acest moment se poate de explicat prin riscurile exagerate de morbiditate neonatală și

referirea acestora la nivel terțiar pentru naștere. Dacă analizăm proporția nașterilor cu copilul MVG la termen, atunci, din contra, aceștia s-au născut cu o frecvență mai mare la nivel primar, atât cei simetrici - 8 (44,44%), cât și cei asimetrici - 31 (53,44%), ceea ce ne vorbește despre o referire necalitativă, deoarece majoritatea din ei trebuie transferați la nivel terțiar, cu excepția nașterilor urgente. La nivelul III asimetricii s-au născut în doar 13 (22,41%) cazuri și simetricii în 6 (33,33%).

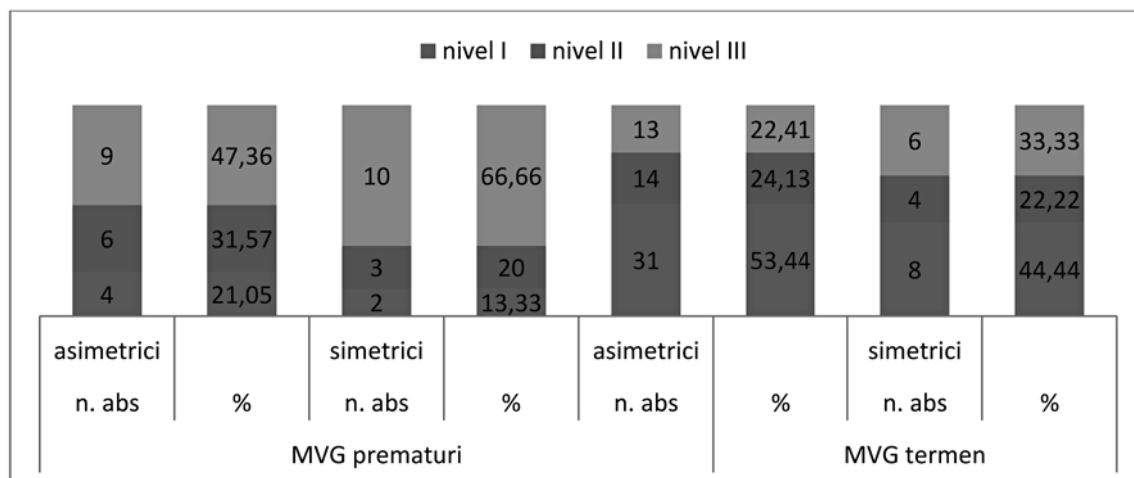


Fig.2 Nivelul de referire și nașterii nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație

Analiza complicațiilor sarcinii și ale nașterii la mamele nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație a evidențiat că hipertensiunea arterială indusă de sarcină e responsabilă preponderent de apariția tipului asimetric - 3 (15,78%) cazuri, $p < 0,05$, cu toate că varianta simetrică pentru copiii MVG tip hipoplastici născuți la termen nu se exclude - 2 (11,11%) cazuri. Preeclampsia și/sau eclampsia, la fel, s-a întâlnit mai frecvent în rândul mamelor copiilor MVG prematuri

atât pentru tipul simetric cât și pentru cei asimetrici - 5 (26,31%), $p < 0,01$, ceea ce a constituit practic fiecare al cincilea sau al patrulea nou-născut. Hipoxia fetală progresantă în naștere, fiind complicația cea mai frecventă în studiu, ce a survenit pe fond de hipoxie cronică intrauterină, complică și agravează decurgerea perioadei neonatale precoce și tardive. Tactica și conduita sarcinii și nașterii în aceste cazuri ar trebui să fie îndreptată spre organizarea unei strategii de profilaxie a complicațiilor.

lor neurologice și nu spre finalizarea sarcinii și nașterii. Studiul nostru arată că nou-născuții simetrici la termen au suportat cel mai frecvent această stare - 7 (38,88%) cazuri, cu toate că și din ceilalți copii fiecare al patrulea sau al cincilea s-au confruntat cu această situație. Conform datelor literaturii de specialitate, infecția su-

portată pe parcursul sarcinii cu impact în geneza nou-născuților MVG s-a reflectat cel mai frecvent în rândul copiilor MVG tip simetric prematuri, în studiul nostru - 5 (33,33%) cazuri. Menționăm că ponderea înaltă a infecției nu exclude afectarea proceselor de hiperplazie și hipertrofie intrauterină.

Tabelul 2

Complicațiile frecvente ale sarcinii și nașterii copiilor MVG în raport cu tipul și termenul de gestație

Caracteristica	N/n MVG prematuri				N/n MVG la termen			
	asimetrici		simetrici		asimetrici		simetrici	
	n.abs,	%	n.abs,	%	n.abs,	%	n.abs,	%
HTA indusă de sarcină	3	15,78*	1	6,66	2	3,44	2	11,11
Preeclampsie/ Eclampsie	5	26,31**	3	20	2	3,44	1	5,55
Hipoxie fetală progresantă	4	21,05	3	20	15	25,86	7	38,88
Insuficiența contracțiilor uterine	1	5,26	0	0	7	12,06	4	22,22
Complicații infecțioase în sarcină	4	21,05	5	33,33	15	25,86	4	22,22

Corelație statistic semnificativă $p < 0.05^*$ Corelație statistic semnificativă $p < 0.01^{**}$.

Declanșarea nașterii în faza de reducere a debitului ombilical când au loc modificări ale debitului sangvin ombilical, la făt descrește pO₂ cu 15-20% ceea ce condiționează creșterea indicelui pulsatil în aortă și arterele cerebrale. În această fază ritmul cardiac fetal și scorul biofizic nu se modifică. Dacă în această fază se declanșează nașterea, fragilitatea fetală se traduce printr-un risc triplu de suferință fetală acută.

După cum se observă din tabelul 3, toate manevrele de resuscitare au predominat în lotul copiilor MVG la naștere, ceea ce sugerează instalarea încă din perioada intrauterină a stării hipoxice din cauza complicațiilor sarcinii și nașterii și a decompensării intrauterine, precum și a conduitei incorecte a nașterii, determinând necesitatea realizării pașilor de resuscitare pentru depășirea complicațiilor imediate.

Tabelul 3

Pașii de resuscitare a copiilor loturilor de studiu

Caracteristica	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	P
	n.abs	$P_1 \pm ES_1$	n.abs	$P_0 \pm ES_0$		
O ₂ în flux și stimulare tactilă	66	60.0±4.67	49	45.4±4.79	2.1820	<0.05
Mască+balon	45	40,9±4,68	16	14.8±3.42	4.4993	<0.001
Intub+VAP	15	13,6±3,27	3	2.8±1.59	2.9724	<0.01
Masaj card.	11	10.0±2.86	2	1.9±1.31	2.5734	<0.05
Medicamente, Da	11	10.0±2.86	2	1.9±1.31	2.5734	<0.05

Noi am analizat în care din subploturi au predominat manevrele de resuscitare și am constatat că masajul cardiac extern a fost efectuat doar în lotul nou-născuților MVG la termen cu predominanța subplotului asimetric la termen - 9 (15,51%) cazuri, deoarece în acest subplot fiecare al patrulea copil din cei 15 (25,86%) a suportat hipoxie fetală progresantă în naștere și doar 4 (6,89%) copii au fost extrași prin operația cezariană urgentă. Se știe că primul factor de risc al nou-născutului MVG este prematuritatea, iar RDIU complică decurgerea perioadei neonatale agravând morbiditatea în ansamblu. În studiul nostru prematurii MVG și în special cei cu tipul hipoplastic au necesitat manevre de resuscitare mai agresive efectuate pentru inițierea respirației și majorarea saturației de O₂ în sângele circulant. Astfel, în subplotul nou-născuților MVG prematuri simetrici s-a aplicat masca și balonul Ambou

de 2 ori mai frecvent - 7 (46,66%) cazuri față de 4 (21,05%) cazuri în subplotul asimetrici prematuri. În subplotul nou-născuților MVG la termen tipul asimetric au predominat iarăși manevrele de inițiere a respirației cum ar fi aplicarea măștii cu balonul Ambou precum și ventilarea artificială pulmonară efectuate practic de 2 ori mai frecvent față de cei cu tipul asimetric.

Conform datelor literaturii de specialitate, vârsta mamei are impact în geneza GMN. În studiul nostru vârsta medie a gravidelor, atât în lotul control cât și în cel de studiu, nu a avut diferențe semnificative, ele fiind în perioada reproductivității în limitele 25-30 ani (lot control prematuri - 28,7±0,93 ani; hipoplastici prematuri 25,5±1,08 ani și 26,9±1,34 ani pentru hipotrofici prematuri), în schimb vârsta de gestație medie este ceva diferită. Pentru tipul hipoplastic prematuri vârsta gestațională medie constituie 29,6±0,65, iar pentru cei

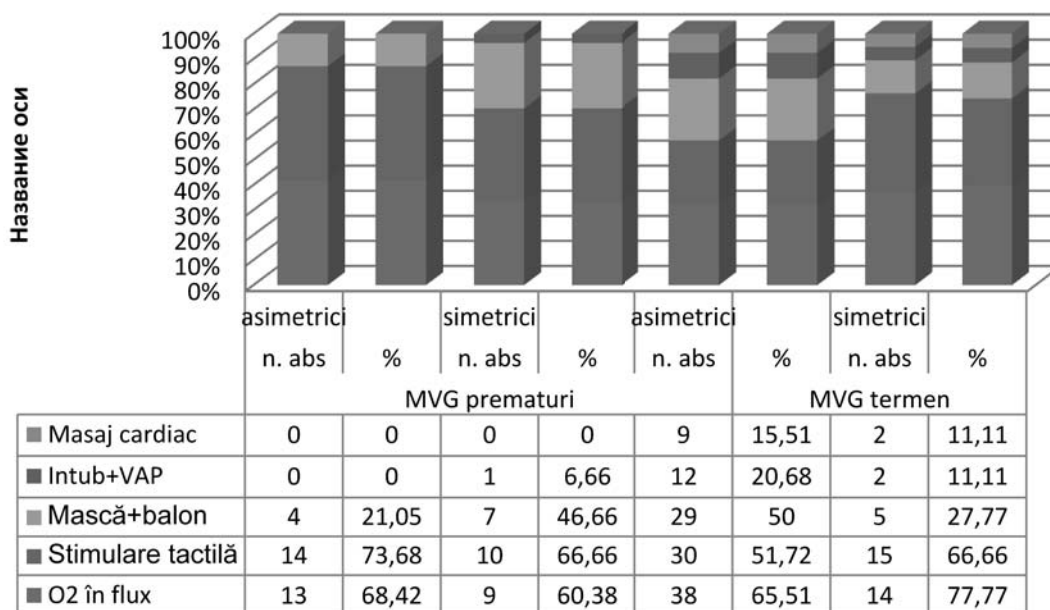


Fig. 3 Manevrele de resuscitare a nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație

hipotrofici $31,1 \pm 0,67$, ceea ce ne sugerează că cu cât factorul etiologic acționează mai precoce cu atât mai tare este alterat mecanismul de creștere și dezvoltare intrauterină, indicii dați deosebindu-se semnificativ față de lotul control $32,3 \pm 0,34$ s.g. Noul scor Ballard pentru evaluarea maturității neuromusculare și fizice a permis de a identifica aceleași caracteristici. Masa nou-născutului ca factor de prognostic pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea copilului, în lotul copiilor hipoplastici și hipotrofici prematuri a constituit aproximativ 1246 g, iar conform tabelului percentilic revine percentilei $4,87 \pm 0,17$, $p < 0,001$. Copiii prematuri ai lotului de control s-au situat la percentila medie $63,1 \pm 4,24$, masa lor medie fiind de $1526,82 \pm 0,11$ g. Diferența masei la naștere în lotul control față de copilul

mic pentru vârsta de gestație a constituit aproximativ 280 g, iar diferența dezvoltării neuromusculare și fizice săptămânale, conform scorului Ballard, mai mult de 5 puncte, ceea ce semnifică un retard de dezvoltare mai mare de 2 săptămâni, $p < 0,001$. Având în vedere că tipul hipoplastic la naștere prezintă limitarea în creștere a tuturor parametrilor antropometrici, pentru talie aceasta s-a situat la nivelul percentilei $8,33 \pm 0,17$ versus pentru tipul hipotrofic și copiii lotului de control - 41 și 46, ceea ce se încadrează în limitele normei. Indici similari s-au obținut pentru perimetrul cranian la naștere în loturile de cercetare. Astfel, PC la naștere pentru tipul hipoplastic prezintă o limitare de creștere la nivelul percentilei $6,20 \pm 0,17$, comparativ cu lotul hipotrofic $56,58$ și cel de control $56,2$ (tab.4).

Tabelul 4

Valorile medii la naștere ale scorului maturității și ale indicilor antropometrici în lotul copiilor MVG prematuri

Caracteristica	Lot control Nou-născuți Prematuri (L01=33)	Hipoplastici prematuri (L1B=15)	Hipotrofici prematuri (L2B=19)
	$M_{01} \pm ES_{01}$	$M_{1B} \pm ES_{1B}$	$M_{2B} \pm ES_{2B}$
Vârsta gest. medie la naștere	$32,3 \pm 0,34$	$29,6 \pm 0,65$	$31,1 \pm 0,67$
Sc. Ballard	$20,55 \pm 0,55$	$12,7 \pm 0,97^{***}$	$15,2 \pm 1,22^{***}$
Diferența maturității neuromusculare și fizice conform sc. Ballard	$1,78 \pm 0,82$	$7,85 \pm 0,46^{***}$	$5,35 \pm 0,31^{**}$
Masa n/n (g)	$1526,82 \pm 0,11$	$1246,33 \pm 0,16^{***}$	$1246,47 \pm 74,37^{***}$
Percentila	$63,1 \pm 4,24$	$4,87 \pm 0,17^{***}$	$5,32 \pm 0,63^{***}$
Talia n/n (cm)	$38,93 \pm 2,59$	$36,87 \pm 0,17$	$41,11 \pm 0,79$
Percentila	$41,15 \pm 2,33$	$8,33 \pm 0,17$	$46,68 \pm 2,92$
PC n/n (cm)	$27,6 \pm 1,83$	$26,77 \pm 0,17$	$28,05 \pm 0,48$
Percentila	$56,2 \pm 1,66$	$6,20 \pm 0,17$	$56,58 \pm 1,35$

Corelație statistic semnificativă * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Analiza vârstei medii a mamei la naștere a copiilor MVG la termen relevă că copiii MVG tip hipoplastic sunt născuți la limita adolescenței – 18,2±2,01 ani, versus copiii hipotrofici la 23,9±0,59 ani și cei ai lotului de control, la care vârsta mamei a constituit 25,31±0,65 ani, ceea ce se află la limita productivității maxime. Evaluarea scorului Ballard și diferenței dezvoltării neuromusculare și fizice evaluate în săptămâni, a evidențiat un deficit de dezvoltare mai mare de 4 săptămâni în rândul copiilor cu tipul simetric și un deficit de 3 săptămâni pentru cei cu tipul asimetric, p<0,001. Diferența semnificativă a masei la naș-

tere în lotul control față de copilul mic pentru vârsta de gestație la termen a constituit aproximativ 1531g pentru tipul hipoplastic și 1388g pentru cel cu tipul hipotrofic, valori ale masei destul de îngrijorătoare pentru dezvoltarea și prognosticul neurodevelopmental, p<0,001. Reflectarea factorilor de risc asupra creșterii taliei nou-născuților MGCV la termen a permis de a determina un deficit de creștere pentru nou-născuții de tip hipoplastic de 4,93 cm, iar pentru cei cu tipul hipotrofic un deficit de 2,21 cm. Atât masa cât și talia nou-născuților MGCV hipoplastici s-au aflat la limita percentilei 4,8±0,84, p<0,001.

Tabelul 5.

Valorile medii la naștere ale scorului maturității și ale indicilor antropometrici în lotul copiilor MVG la termen

Caracteristica	Lot control Nou-născuți la termen (L02=75)	Hipoplastici termen (L1A=18)	Hipotrofici termen (L2A=56)
	M _{0,2} ±ES _{0,2}	M _{1A} ±ES _{1A}	M _{2A} ±ES _{2A}
Vârsta gest. medie la naștere	39,67±0,55	40,9±0,23	39,17±0,73
Sc. Ballard	41,06±0,39	30,17±0,91***	35,48±0,75***
Diferența maturității neuromusculare și fizice conform scor Ballard	1,76±0,44	9,89±0,73***	6,12±0,69***
Masa n/n (g)	3680,72±0,04	2149,0 ± 0,12***	2292,26±45,32***
Percentila	61,9±2,76	4,8±0,78***	5,0±0,81***
Talia (cm)	51,99±1,69	47,06±0,14	49,78±1,49
Percentila	83,34±1,36	4,8±0,84***	28,0±1,04**
PC (cm)	34,69±1,18	32,33±0,50	33,59±0,16
Percentila	59,85±1,18	12,0±0,85***	36,8±1,21***

Corelație statistic semnificativă * p<0.05, **p<0.01, *** p<0.001

Conform datelor literaturii de specialitate, morbiditatea nou-născuților MVG este și ea mai impunătoare. Rezultatele studiului nostru au confirmat aceste date. Tabelul 6 include datele morbidității copiilor MVG din perioada neonatală comparativ cu lotul de control. Semnificația statistică este următoarea: pneumonia congenitală, (p<0.01), meningita (p<0.05), ductul arterial patent (p<0.01), hipertensiunea pulmo-

nară persistentă (p<0.05), hipoglicemia (p<0.001) și prezența malformațiilor congenitale (p<0.05). Cât privește detresa respiratorie, așa cum rezultă din datele literaturii de specialitate, nou-născuții MVG, datorită stresului hipoxic intrauterin și concentrației majorate hormonale, rareori prezintă această patologie. Datele studiului nostru au confirmat acest adevăr.

Tabelul 6.

Comorbiditățile neonatale ale perioadei neonatale precoce în loturile de studiu

Caracteristica	LOTUL MVG n=110		LOTUL CONTROL n=108		t	p
	n.abs	P ₁ ±ES ₁	n.abs	P ₀ ±ES ₀		
Pneumonie congenitală	57	51,8±4,76	35	32,4±4,50	2.9592	<0.01
Meningită	6	5,5±2,17	0	0	2.5302	<0.05
S-m convulsiv	18	16,4±3,53	0	0	4.6453	<0.001
Duct arterial patent	14	12,7±3,17	2	1,9±1,31	3.1433	<0.01
Hipertensiune pulmonară persistentă	4	3,6±1,78	0	0	2.0268	<0.05
Hipoglicemie	25	22,7±3,99	3	2,8±1,59	4.6302	<0.001
Malformații congenitale	5	4,5±1,98	0	0	2.2767	<0.05

Analiza complicațiilor copiilor MVG din perioada neonatală în raport cu termenul de gestație a evidențiat indicii cu semnificație statistică pentru detresa

respiratorie la nou-născuții prematuri - 15 (44,11%) cazuri, p<0.05, pentru complicațiile prematurității, cum ar fi: anemia prematurului, apneea prematurului

și icterul neonatal datorat prematurității - 6 (17,6%) cazuri, $p < 0.01$, prezența malformațiilor congenitale, $p < 0.05$. Pentru copiii MVG născuți la termen indicii cu semnificație statistică s-au obținut pentru sindro-

mul de aspirare a meconiului - 9 (11,8%), $p < 0.01$, precum și pentru hipertensiunea pulmonară persistentă - 4 (5,3%) cazuri, $p < 0.05$.

Tabelul 7.

Comorbiditățile neonatale ale nou-născuților MVG în raport cu termenul de gestație.

Caracteristica	Prematuri, n=34		La termen, n=76		t	p
	Abs.	P _{1A} ±ES	Abs	P _{1B} ±ES		
SDR usor	4	11.8±5.53	0	0	2.1328	<0.05
SDR mediu	7	20.6±6.94	0	0	2.9700	<0.01
SDR sever	4	11.8±5.53	0	0	2.1328	<0.05
Sindrom de aspirație meconială	0	0	9	11.8±3.70	3.1887	<0.01
Hipertensiune pulmonară persistentă	0	0	4	5.3±2.57	2.0624	<0.05
Complicațiile prematurității	6	17.6±6.53	0	0	2.6948	<0.01
Malformații congenitale	5	14.7±6.07	0	0	2.4206	<0.05

Analiza frecvenței complicațiilor din perioada neonatală precoce a nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație a arătat că prematurii simetrici au suportat mai des decât cei asimetrici pneumonie congenitală - 10 (66,66%) cazuri, meningită - 3 (20%) cazuri, HIV - 7 (46,66%) cazuri, s-m convulsiv - 2 (13,33%) și hipoglicemie - 4 (26,66%) ca-

zuri. Tipul simetric al copiilor MVG născuți la termen de asemenea au manifestat mai frecvent pneumonie congenitală - 12 (66,66%) cazuri, DAP - 4 (22,22%) cazuri, hipoglicemie - 5 (27,77%) și EPHI Sarnat II - 6 (33,33%) cazuri. Tabelul 8 reflectă aceste date procentuale, dar care sunt fără semnificație statistică.

Tabelul 8.

Comorbiditățile neonatale precoce ale nou-născuților MVG în raport cu tipul și termenul de gestație.

Caracteristica	N/n MVG prematuri				N/n la MVG termen			
	asimetrici		simetrici		asimetrici		Simetrici	
	n. abs	%	n. abs	%	n. abs	%	n. abs	%
Pneumonie congenitală	9	47,36	10	66,66	26	44,82	12	66,66
Meningită	1	5,26	3	20	2	3,44	0	0
HIV I	0	0	3	20	0	0	1	5,55
HIV II	0	0	3	20	0	0	0	0
HIV III	0	0	1	6,66	0	0	0	0
S-m convulsiv	1	5,26	2	13,33	14	24,13	1	5,55
DAP	2	10,52	0	0	8	13,79	4	22,22
Hipoglicemie	3	15,78	4	26,66	11	18,96	5	27,77
EPHI Sarnat II	0	0	0	0	13	22,41	6	33,33
Patologie gastrointestinală (reflux gastroesofagian, intoleranță alimentară)	3	15,78	0	0	0	0	0	0
Malformații congenitale	0	0	5	33,33	0	0	0	0

Concluzii:

1. Numărul mic al nașterilor la nivelul III al nou-născuților MVG sugerează gândul despre necesitatea ameliorării serviciilor de asistență perinatală în Republica Moldova, deoarece 72 (65,45%), $p < 0.05$ copii ai lotului MVG au fost născuți la nivelele I și II, ceea ce nu corespunde cu necesitățile unei conduite corecte a nașterilor acestor copii. Acest fapt denotă imposibilitățile de diagnostic antenatal și o referire necalitativă a nou-născuților către nivelul terțiar.

2. Toate manevrele de resuscitare (pașii A, B, C, D) au predominat în lotul total al copiilor MVG la naștere, $p < 0.05$, ceea ce semnifică și argumentează instalarea încă din perioada intrauterină a deficienței hi-

poxice din cauza complicațiilor sarcinii și nașterii și a decompensării intrauterine. Nou-născuții MVG la termen, comparativ cu cei prematuri, au necesitat manevre de resuscitare mult mai avansate, cum ar fi ventilare pulmonară artificială - 14 (18,4%) cazuri, $p < 0.01$, masaj cardiac și inițierea medicației pentru stimularea cardiorespiratorie - 11 (14,5%) cazuri, $p < 0.001$.

3. Comorbiditatea copiilor MVG (lotul total) din perioada neonatală s-a manifestat prin pneumonie congenitală, $p < 0.01$, meningită $p < 0.05$, duct arterial patent, $p < 0.01$, hipertensiune pulmonară persistentă, $p < 0.05$, hipoglicemie, $p < 0.001$ și prezența malformațiilor congenitale, $p < 0.05$. Patologiile copiilor MVG din perioada neonatală în raport cu termenul de

gestație au prezentat o semnificație statistică pentru complicațiile prematurității, inclusiv: anemia prematurului, apneea prematurului și icterul neonatal datorat prematurității - 6 (17,6%) cazuri, $p < 0.01$, prezența malformațiilor congenitale $p < 0.05$. Pentru copiii MVG născuți la termen datele cu semnificație statistică s-au atestat la sindromul de aspirare a meconiului - 9 (11,8%) cazuri, $p < 0.01$ precum și la hipertensiunea pulmonară persistentă - 4 (5,3%) cazuri, $p < 0.05$.

Bibliografie:

4. JITARCIUC ALA; STRATULAT PETRU. Factorii de risc materno-placentari în morbiditatea neonatală la copiii cu retard de dezvoltare intrauterină. Buletin de perinatologie. 2008. Nr. 2. p. 105-110

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

6. Stratulat P. Ghid de neonatologie, Chișinău, 1998.

7. Stratulat P.; Curteanu A.; Carauș T.; Gardosi J. The experience of use of the growth charts for detection of fetal growth problems Revista Asociației de Neonatologie din România "Neonatologie", România. 2012. Editura "Viața Medicală Românească". nr. 58.

8. STRATULAT P. JITARCIUC A. CURTEANU A.

CARAUȘ T. Incidența retardului de dezvoltare intrauterină în centrul perinatal de nivelul III – IMSP ICȘOSM-șiC. Buletin de perinatologie. Nr. 3, Materialele Conferinței III de Medicină Perinatală. 2006, p. 128 – 132

9. Stratulat P.; Curteanu A.; Caraus T. The impact of IUGR on early neonatal deaths within the implementation of Confidential Enquiry of perinatal deaths First international conference on fetal growth, Birmingham, UK. P 113. 2012.

10. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am.J.Obstet.Gynecol. 2000;182:198-206.

11. Claris O, Picaud JC, Peretti N, Lapillonne A. Retard de croissance intra-utérins. Aspects périnatals. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris: 2004:55-60.

12. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. Biol.Neonate 2001;80:277-85.

13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the smallfor-gestational age fetus. RCOG Green Top Guideline 2002 (No.31). www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=531

© Ludmila Ețco

Ludmila Ețco

REVISTA TEZELOR DE DOCTORAT, SUSȚINUTE DE CERCETĂTORII
DEPARTAMENTULUI ȘTIINȚIFIC AL IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
LA SPECIALITATEA 321.15 (14.00.01) „OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE” (1994-2014)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gațcan)

SUMMARY

THE ESSENTIAL RESULTS OF DEFENDED DISSERTATIONS IN „OBSTETRICS AND GYNECOLOGY” BETWEEN 1994-2014

Key-words: dissertations in obstetrics, dissertations in gynecology, research direction.

During the last 21 years, the 49 dissertations, including 5 of honored doctors and 44 doctors of medicine, were defended, at the Scientific Council of Institute of Mother and Child, specialty „Obstetrics and gynecology”. There is an obvious subject determination within the major research direction. There were presented latest results possibility of their daily practice implementation for obstetricians and gynecologists. All these will consequently lead to the decrease of mortality, morbidity and impairment degrees for women and children.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ, ЗАЩИЩЕННЫХ НАУЧНЫМИ СОТРУДНИКАМИ
АКУШЕРСКОГО ОТДЕЛА ПМСУ ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
„АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ” ЗА 1994-2014 ГОДЫ

Ключевые слова: диссертационные работы в акушерстве, диссертационные работы в гинекологии, тематическая направленность.

На протяжении 21 года, на заседании специализированного Совета при ПМСУ Институт Матери и Ребенка по специальности «Акушерство и гинекология», было защищено 49 диссертаций, в том числе 5 докторских и 44 кандидатских. Четко прослеживается тематическая направленность научных исследований. Представлены данные о полученных результатах, возможности их внедрения в повседневную практику акушеро-гинекологов, что несомненно приведет к снижению показателей заболеваемости и инвалидизации матерей и детей.

În baza Centrului Republican de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului, anul 1988, prin decizia Guvernului, a fost creat Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului al Republicii Moldova (în prezent IMSP Institutul Mamei și Copilului), aprobate statele de personal științific cu 57 unități.

În funcția de director-fondator al noii instituții a fost numit Eugen Gladun, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, ulterior membru corespondent al Academiei de Științe a R.M.

Astăzi IMSP Institutul Mamei și Copilului reprezintă o instituție științifică și curativ-profilactică de frunte în domeniile obstetricii, ginecologiei, neonatologiei și pediatriei (somatică și chirurgicală) și are misiunea de a ameliora și asigura la un nivel înalt starea sănătății mamelor și copiilor, a reduce la minim mortalitatea și morbiditatea maternă, perinatală, infantilă și invaliditatea la copii în Republica Moldova.

Profilul științific al Instituției este ocrotirea sănătății mamei și copilului în conformitate cu politica de stat în sfera științei și inovării și cu tendințele de dezvoltare a științei mondiale, politică aprobată prin Hotărârea Parlamentului RM nr.566-XV din 25 decembrie 2003.

O mare importanță pentru dezvoltarea continuă a IMSP IMȘC are Codul cu privire la știință și inovare nr. 259-XV, adoptat de Parlamentul Republicii Moldova la 15 iulie 2004.

Institutul Mamei și Copilului este membru de profil al Academiei de Științe, beneficiind de o finanțare suplimentară pentru efectuarea cercetărilor științifice, fiind o instituție atractivă pentru tinerii cercetători. Aici se efectuează cercetări științifice fundamentale și aplicative în laboratoare științifice, se desfășoară activități de inovare și transfer tehnologic, având ca scop protecția sănătății mamei și a copilului, profilaxia, diagnosticul, tratamentul și reabilitarea bolnavilor, promovarea unui mod sănătos de viață.

O contribuție considerabilă la îndeplinirea planului de cercetări și realizarea programelor științifice în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului în Republica Moldova revine tezelor de doctor și doctor habilitat în medicină.

În anul 1993, pe lângă Institut, a fost creat Consiliul Științific Specializat pentru susținerea tezelor de doctor habilitat și doctor în medicină (DH 14.93.57) în domeniul „Obstetrică și Ginecologie. Pediatrie” (președinte profesor universitar Eugen Gladun). Din anul 2003 au fost acceptate 2 consilii, Consiliul Științific Specializat

(DH 53 14.00.01 - 25.12.03) la specialitatea „Obstetrică și ginecologie” (președinte profesor-cercetător Ludmila Ețco) și Consiliul Științific Specializat (DH 53 14.00.09 - 25.12.03) la specialitatea „Pediatrie” (președinte profesor-universitar Petru Stratulat).

În perioada de referință la specialitatea „Obstetrică și Ginecologie” au fost susținute 48 de teze, la specialitatea „Oncologie” – 1.

Dintre acestea, 18 teze sunt contribuția colaboratorilor Instituției, inclusiv 4 teze de doctor habilitat și 14 de doctor în medicină.

Numărul mare al tezelor de doctorat s-a datorat atmosferei creative și importanței temelor abordate, care reflectau principalele direcții ale cercetărilor științifice fundamentale și de inițiativă ale Institutului, privind Ocrotirea Sănătății Mamei și Copilului.

Analiza tezelor susținute timp de 21 ani (1994-2014) în cadrul ședințelor acestui consiliu scoate în evidență rezultatele de bază și perspectivele de dezvoltare a obstetricii, ginecologiei, perinatologiei și pediatriei (somatice și chirurgicale) în Republica Moldova.

În teza sa de dr. hab. med. „Aspectele patogenice ale profilaxiei și tratamentului lăuzelor cu hipogalactie” (consultanți prof. E. Gladun și prof. N. Bogdașkin) Dl. V. Friptu demonstrează că hipogalactia trebuie considerată un proces patologic generalizat, determinat de factori neurohormonali și metabolici care se manifestă prin modificările fiziologice în timpul gravidității și se finalizează la naștere. Autorul propune ca lăuzele cu diferite dereglări somatovegetative să fie incluse în grupul de risc de realizare a hipogalactiei, profilaxia căreia ar trebui să fie inițiată din primele ore după naștere. Cu scop de profilaxie s-a recomandat preparatul „Coriocena”, extras prin denaturare chimică din membranele corionului. Rezultatele favorabile de mai târziu ale acțiunii „Coriocenei” asupra sistemului reproductiv ne-au permis să recomandăm administrarea preparatului în practica obstetricală.

Teza de dr. hab. med. a dnei Ludmila Ețco „Metode nemedicamentoase de profilaxie și tratament al afecțiunilor septico-purulente în nașterea prin cezariană” (consultant prof. E. Gladun) a fost dedicată elaborării și argumentării clinico-patogenice a utilizării complexe a eubioticilor, iradierii laser a sângelui, detoxicării electrochimice a organismului lăuzelor cu hipoclorit de sodiu la etapele declanșării abdominale a nașterii, ceea ce a permis micșorarea nivelului de complicații septico-purulente la lăuze de 3,8 ori (a endometritei de 7 ori) și la nou-născuți de 3 ori. Complicații septico-purulente severe și generalizate (peritonită, sepsis) nu

au fost înregistrate. Administrarea metodelor propuse a făcut posibilă renunțarea la preparatele antibacteriene după operația cezariană cu scop de profilaxie la femeile din grupul de risc infecțios major. Prin determinarea mecanismelor patogenetice ale complexului propus au fost argumentate eficacitatea clinică, inofensivitatea și perspectivele utilizării în practica obstetricală. Setul de brevete de invenție în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase în obstetrică și ginecologie, a fost apreciat în cadrul expozițiilor internaționale cu Medalia de Aur a Organizației Mondiale de Proprietate Intelectuală OMPI (2000), iar la Forumul Inventatorilor Români, pentru promovarea și dezvoltarea activităților tehnico-științifice și culturale cu Diploma de Excelență și ordinul „Leonardo da Vinci” (2005).

Teza de dr.hab.med. a D-lui Iu. Roșcin, intitulată „Bazele medico - biologice ale elaborării biopreparatelor noi de înaltă eficiență din bacterii acidofile și utilizarea lor în practica medicală” (consultanți prof. E. Gladun și membrul-corespondent al AȘM, prof. V. Rudic), a argumentat teoretic criteriile de bază și parametrii evaluării perspectivei bacteriilor acidofile în calitate de eubiotici. A fost selecționată, identificată și consemnată tulpina *L.acidophilis* R 1 CNM - LB-01, în baza căreia au fost create preparatele „Eubiotin fiziologic”. Autorul a elaborat bazele științifice ale tehnologiei producerii, păstrării și utilizării unor preparate bacteriene noi în practica medicală.

În teza de doctor habilitat în științe medicale a D-lui V. Moșin. „Diagnosticul, patogenia, profilaxia și prognosticul complicațiilor obstetricale și perinatale la femeile cu avort spontan habitual” (consultanți științifici profesorii universitari E. Gladun, P. Stratulat) sunt elucidate aspectele patogenetice ale întreruperii sarcinii. Autorul a elaborat un sistem de diagnostic, prognoza și profilaxie a complicațiilor perioadei de gestație și morbidității perinatale în cazul avortului spontan habitual de origine endocrină, a demonstrat că terapia de corecție în afara sarcinii ameliorează exodul clinic, indicii hormonal și imunologici ai evoluției sarcinii.

D-ul V. Moșin a lansat o concepție nouă a patogeniei ASH de genезă endocrină, conform căreia realizarea normală a procesului reproductiv depinde de interacțiunea mecanismelor imunologice: activarea imunologică alogenică embrionară a organismului matern, imunosupresia deciduală și imunotrofismul placentar.

Medicilor practicieni le-a fost propus un sistem de diagnostic și profilaxie a ASH de origine endocrină, care include metode informative, cum ar fi foliculometria ultrasonoră și monitoringul hormonal. S-a argumentat necesitatea tratamentului hormonal de corecție în afara sarcinii pentru profilaxia complicațiilor gestației și ameliorarea prognosticului păstrării sarcinii ulterioare și a utilizării imunocitoterapiei pentru profilaxia insuficienței placentare și a complicațiilor perinatale.

D-l V. Petrov, în teza de dr. med. intitulată „Particularitățile evoluției sarcinii și nașterii în cazul corecției

orientate individual a hipertensiunii arteriale la paciențele cu gestoze tardive” (conducător prof. E. Gladun), a demonstrat că evaluarea complexă a indicilor hemodinamicii centrale și a stării funcționale a sistemului fetoplacentar este nu doar un criteriu relevant al severității maladiei și un factor de elecție în alegerea remediilor antihipertensive, ci are și o importanță decisivă în determinarea termenelor nașterii. Autorul recomandă terapia intensivă în grupul gravidelor cu varianta hipochinetică a hipertensiunii arteriale numai ca un element de pregătire complexă către naștere.

D-l Iu. Carauș în teza de dr. med. „Administrarea complexă a sorbanților, antisepticilor și lactobacteriilor în tratamentul vaginilor nespecifice la gravide” (conducător prof. E. Gladun, consultant dr. hab. med. Iu. Roșcin) a demonstrat că terapia colpitelor nespecifice la gravide, prin administrarea complexă a cărbunelui activat, hipocloritului de sodiu și a lactobacteriilor, ameliorează rezultatele tratamentului, conduce la micșorarea complicațiilor septico-purulente la naștere și în perioada post-partum.

D-na Ludmila Rusu în teza de dr. med. intitulată „Aplicarea lactobacteriilor în tratamentul complex al vulvovaginitelor bacteriene nespecifice la fete” (conducător prof. E. Gladun), în urma cercetării microbiocenozei vaginului la fete, cu determinarea conținutului calitativ și cantitativ al microorganismelor, de asemenea, a imunității umorale sistemice și secretorii, a stabilit că instalarea vulvovaginitelor bacteriene nespecifice la fete este determinată de următorii factori de „risc înalt”: complicațiile perioadei antenatale, trecerea precoce a copiilor la alimentația mixtă și artificială, maladiile infecțioase virale suportate, prezența focarelor cronice de infecție extragenitală, administrarea nerațională a antibioticilor și a altor remedii antibacteriene.

Autorul a propus un complex de măsuri curativ-profilactice: folosirea metronidazolei, preparatului „Eubiotin fiziologic”, instilația vaginului cu recutan la etapa I și restabilirea microbiocenozei vaginului cu preparatul „Eubiotin” - la etapa a II-a de tratament. Medicilor-practicieni li se recomandă includerea obligatorie în complexul de măsuri curativ-profilactice, în cadrul vulvovaginitelor de diferită etiologie, pentru restabilirea microbiocenozei vaginului cu preparatul lactoacid „Eubiotin”.

Metoda propusă accelerează și ameliorează rezultatele tratamentului vulvovaginitelor bacteriene nespecifice la fete, contribuie la micșorarea de trei ori a frecvenței recidivării afecțiunii. S-a recomandat pentru toate fetițele cu manifestări clinice de vulvovaginită consultarea ginecologului pediatru pentru efectuarea investigațiilor ginecologice speciale. În cazul depistării patologiei extragenitale concomitente sunt necesare investigații suplimentare, evidența dinamicii și efectuarea tratamentului împreună cu specialiștii respectivi.

În teza de dr. med. a dnei Ana Mișina „Aplicarea adezivului fibrinic în operațiile reconstructive ale uterului” (conducător prof. E. Gladun), este prezentată comparația prospectivă a rezultatelor eficacității utilizării adezivului fibrinic și a remediilor hemostatice locale tradiționale în cazul chirurgiei transabdominale a uterului. Indicațiile propuse pentru intervențiile chirurgicale au fost: miomul uterin și anomaliile congenitale de dezvoltare a uterului.

S-a stabilit că aplicarea locală a adezivului fibrinic în operațiile reconstructive ale uterului oferă posibilitatea de a reduce volumul hemoragiei intraoperatorii, micșorează durata operației, scăzând de trei ori rata complicațiilor postoperatorii.

Autorul a propus utilizarea adezivului fibrinic în intervențiile chirurgicale de acest gen: efectuarea hemostazei definitive pe suprafața sacului endometrial în timpul miometrectomiei, ermetizarea liniei de sutură în cazul deschiderii cavității uterine pe parcursul efectuării diferitelor variante ale operațiilor reconstructive ale uterului, protejarea liniei de sutură la efectuarea reconstrucțiilor uterine și a operațiilor la anexe, mai ales în rezechțiile ovariene, ameliorarea proceselor de regenerare în cicatricea uterină și micșorarea aderențelor în bazinul mic.

Sunt binevenite și următoarele recomandări practice: folosirea materialelor de sutură monofilamente resorbabile la efectuarea operațiilor reconstructive ale uterului - polidioxanonul, iar pentru miometrectomii - materialul neresorbabil prolene. Concomitent, se atrage atenția asupra uterului, că este necesară aplicarea adezivului fibrinic numai pe linia de sutură și nu a bazinului mic.

În teza de doctor în științe medicale a D-lui Strătilă Mihai „Morbiditatea ginecologică în Republica Moldova și măsurile de ameliorare a ei” (conducător științific profesorul universitar E. Gladun, consultant științific profesorul universitar E. Popușoi) sunt efectuate cercetări pentru determinarea nivelului real și structurii morbidității ginecologice, factorilor de risc care influențează asupra ei și prioritatea lor.

S-a determinat că nivelul real al morbidității ginecologice în republică este de 2,1 mai mare decât nivelul corespunzător calculat după adresare. De menționat că ponderea patologiei ginecologice asimptomatice constituie 53,1 %.

În structura morbidității ginecologice primul loc după frecvență îl ocupă procesele inflamatorii ale colului uterin, vaginului și vulvei (34,9 %). al doilea procesele inflamatorii ale ovarelor, trompelor uterine, țesutului adipos al bazinului și peritoneului (15,9 %), prolapsul organelor genitale feminine se află pe poziția a III-a (13,4 %), pe a IV-a leiomiomul uterului (8,5 %). O pondere destul de înaltă au afecțiunile neinflamatorii ale colului uterin (4,4%) și infertilitatea feminină (4,2%). S-a stabilit că factorii predispozanți la dezvoltarea afecțiunilor ginecologice sunt: a) socio-

economici - familie incompletă, venitul mic al familiei, profesie cu condiții nocive de muncă, utilizarea abuzivă a alcoolului, b) medico-biologici - naștere complicată, perioada puerperală complicată, debutul vieții sexuale precoce, multiparitate, avorturi, retard fizic în copilărie, dereglarea ciclului menstrual etc.

S-a determinat că examinarea, observarea și tratamentul bolnavelor ginecologice pot fi considerate adecvate numai în 19,0% cazuri, în restul 81,0% cazuri au fost stabilite incorectitudini în acordarea asistenței medicale ginecologice populației. S-a stabilit că asistența medicală ginecologică acordată populației poate fi ameliorată prin efectuarea examenelor medicale ginecologice preventive anuale și dispensarizarea ginecopatelor conform principiului de repartizare a lor în grupuri clinice.

E foarte important de menționat că recomandările practice propuse de autor pot fi aplicate în practica cotidiană în fiecare unitate teritorială fără cheltuieli financiare suplimentare.

În opinia sa pentru asigurarea evidenței riguroase și dinamice a femeilor care necesită examene medicale ginecologice preventive anuale se propune crearea cartotecii alcătuite din două despărțituri: a) pentru formularele femeilor care necesită examen medical ginecologic preventiv în anul curent; b) pentru formularele celor care deja au fost examinate. Conținutul cartotecii îl formează formularele „Fișa de evidență a persoanei supuse examenului medical preventiv” F 13 l/u-86. În scopul sporirii eficacității asistenței medicale ginecopatelor este rațională repartizarea lor în două grupuri clinice: 1) grupul bolnavelor care necesită tratament de ambulatoriu sau în staționar la momentul actual; 2) grupul celor care nu necesită tratament la moment, dar nu pot fi lăsate fără supravegherea medicului pe parcursul a 1 - 1,5 ani și trebuie să fie examinate sistematic (3-4 ori) cu folosirea metodelor speciale de examinare - colposcopia, biopsia, raclajul diagnostic, metodele citologice de investigație, etc. În scopul asigurării sistematice și tratamentului efectiv al ginecopatelor se recomandă organizarea cartotecii de semnalare. În cutia cartotecii sunt prevăzute 13 celule, 12 dintre care corespund lunilor unui an calendaristic, în care se repartizează fișele evidenței de dispensar F 30/u, conform termenului la care pacientei i se recomandă să se prezinte la medic. Fișele ginecopateilor care pe parcurs au fost deja examinate și tratate sunt deplasate în celula lunii respective, când ele trebuie să se prezinte pentru reexaminare și tratament. A 13-a celulă, divizată în trei subcelule, servește pentru amplasarea fișelor: a) pacientelor scoase de la evidență în legătură cu însănoșirea sau plecarea din raza de activitate a unității medicale; b) pacientelor spitalizate; c) paciantelor care nu s-au prezentat la data fixată pentru examinare și necesită invitație suplimentară.

În teza de dr. med. a dnei Angela Marian-Pavlenco - „Contribuția la terapia sappingooforitelor cronice

recidivante prin aplicarea locală a autolimfocitelor” (conducător dr. hab. med. V. Friptu, consultant dr. med. Gh. Cușnir) - a fost prezentat stadiul actual al cercetărilor privind etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul salpingooforitelor, rezultatele examinării a 150 ginecopate (de 18-39 ani) cu salpingooforită cronică nespecifică recidivantă. Studiul a demonstrat că salpingooforitele cronice recidivante se întâlnesc mai frecvent în perioada reproductivă, având o incidență maximă la vârsta de la 19 la 23 de ani. Examinarea pacientelor s-a efectuat în mod individual, conform unui algoritm de diagnostic diferențiat - elaborat în acest scop, efectuându-se și laparoscopia. Astfel, metoda endoscopică se prezintă drept o valoroasă metodă de diagnostic pentru determinarea afecțiunilor genitale. Imunoterapia locală și metodele clinice, paraclinice și de laborator au contribuit la normalizarea ciclului menstrual, restabilirea funcției reproductive și sexuale, determinarea frecvenței acutizărilor procesului inflamator și a duratei de remisiune.

Teza de dr. med. a dlui I. Opalco se intitulează „Autoimunostimularea locală cu scopul profilaxiei complicațiilor septico-purulente după operația cezariană” (conducător prof. E. Gladun, consultant dr. med. Elena Camiș). Autorul a propus o metodă nouă de profilaxie a complicațiilor septico-purulente după nașterea - abdominală administrarea în regiunea plăgii pe uter și în țesutul adipos subcutanat a autolimfocitelor activate în timpul operației și în decursul perioadei postoperatorii precoce în colul uterin.

Administrarea limfocitelor activate după nașterea abdominală a permis a micșora esențial frecvența complicațiilor postoperatorii.

Metoda propusă este simplă în aplicare, nu provoacă complicații alergice și evită transmiterea hepatitei sau a infecției SIDA. Ea poate fi practică în clinicile mun. Chișinău și în instituțiile din republică.

În teza de dr. med. a dnei Veronica Revencu „Argumentarea clinico-patogenică a conduitei gravidelor cu avort spontan habitual de origine autoimună” (conducător dr. hab. med. V. Moșin) este argumentată tactica de diagnostic și tratament al avortului spontan habitual de origine autoimună. Au fost elaborate principii noi de diagnostic al sindromului antifosfolipidic în sfera sarcinii, incluzând evaluarea diferențiată a reacției la lupus anticoagulat și anticorpilor antifosfolipidici. Au fost evaluate și elaborate principii noi de reabilitare preconcepțională în caz de avort spontan habitual de origine autoimună, a fost argumentată necesitatea monitorizării indicilor autoimunității și aloimunității în timpul sarcinii cu tratament patogenetic la gravidele cu antecedente ale avortului spontan de origine autoimună, optimizată tactica de profilaxie a complicațiilor gestaționale la femeile cu avort spontan habitual și cu sindromul antifosfolipidic, bazată pe folosirea imunocitoterapiei alogenice în termene incipiente ale sarcinii.

Dna Natalia Alexeev, doctorandă fără frecvență din Ucraina, a susținut teza de dr. med. Cu tema „Ранняя комплексная реабилитация родильниц группы высокого инфекционного риска” (conducător prof. Ludmila Ețco, consultant prof. Iu. Roșcin), oferind soluții științifico-practice pentru diminuarea incidenței complicațiilor septico-purulente în perioada puerperală la lăuzele din grupul cu risc sporit de infectare. O trăsătură principial nouă a abordării științifice a investigației date este elaborarea și argumentarea clinico-patogenetică a complexului măsurilor contemporane de reabilitare la lăuzele din grupul de risc sporit de infectare și apariție a complicațiilor septico-purulente în perioada puerperală precoce prin utilizarea fototerapiei (lumină polarizată) în combinație cu preparatele medicamentoase (miramistin) și nemedicamentoase adaptogen metabolice („Splat»), ceea ce a permis reducerea veridică de 6 ori a frecvenței complicațiilor septico-purulente în perioada puerperală. Studiul a demonstrat că utilizarea complexului măsurilor de reabilitare acționează benefic asupra organismului și diminuează durata de spitalizare de 1,4 ori. Metoda complexă a măsurilor de reabilitare a femeilor din grupul de risc sporit de infectare a fost folosită cu succes în serviciul de consultații pentru femei al Spitalului Clinic Central din or. Donețk și în secțiile puerperale ale IMȘIC.

Referindu-ne la teza de dr. med. a dnei Ala Burlacu „Principiile și tactica conduitei gravidelor cu chlamidioză și herpes urogenital” (conducător prof. Ludmila Ețco, consultant prof., Om Emerit în Știință C. Spănu), vom menționa următoarele elemente de originalitate: elaborarea și aplicarea unei noi metode de tratament complex cu utilizarea polilaserului și a remedii adaptogen la gravidele cu chlamidioză și herpes genital; elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită a gravidelor din acest grup; stabilirea principiilor de tratament și profilaxie a complicațiilor chlamidiozei și herpesului genital în perioada de gestație. Rezultatele lucrării au o valoare aplicativă semnificativă, care se manifestă prin diminuarea, în urma utilizării complexului terapeutic elaborat, a frecvenței depistării antigenice a chlamidiilor și herpesului, reducerea morbidității nou-născuților, normalizarea statusului imun și reducerea complicațiilor septico-purulente de două ori. Implementarea metodei propuse a contribuit la reducerea complicațiilor sarcinii și nașterii la gravidele cu chlamidioză și herpes genital, favorizând astfel prognosticul pentru mamă și făt.

Teza de dr. med. a dnei Natalia Sorici „Aspecte imuno-biologice ale lichidului peritoneal la femeile cu sterilitate tubo-peritoneală” (conducător prof. V. Moșin, consultant dr. med. Elena Camiș) reprezintă un proces de înțelegere a unor verigi ale mecanismelor imunologice locale în diagnosticul sterilității și metodei de restabilire a funcției reproductive optime. Autorul propune noi teste funcționale și de laborator pentru stabilirea diagnosticului de sterilitate

te: evaluarea interacțiunii dintre lichidul peritoneal și spermatozoizi și gradul de spermiografie a macrofagelor peritoneale la femeile cu sterilitate tuboperitoneală. În baza datelor obținute, au fost stabiliți factorii de risc pentru reobținerea trompelor uterine după salpingoplastiile endoscopice, a fost propusă o nouă tactică de conduită a femeilor acestui grup.

În teza de dr. med. a dnei V. Dorogoi, doctorandă fără frecvență din or. Bălți „Screeningul, profilaxia și tratamentul hipotiroidismului în sarcină” (conducător prof. Ludmila Ețco, consultant prof. Zinaida Anestiadi) a fost elaborat în premieră un algoritm de screening, monitoring și tratament al hipotiroidismului în sarcină, adaptat la posibilitățile reale ale sistemului ocrotirii sănătății bazat pe asigurări în Republica Moldova. Metoda de tratament a hipotiroidismului în sarcină, incluzând complexul Kalium Iodid+Levothyroxină+Berlamin-Modular, este recomandată pentru utilizare datorită eficacității, accesibilității și inofensivității ei. Rezultatele studiului au permis stabilirea principiilor de screening și tratament al hipotiroidismului în sarcină, însoțită de recomandarea utilizării tratamentului pe scară largă, având scopul de a reduce complicațiile severe maternelor și fetale la lotul de gravide care suferă de această patologie. Pentru elaborarea metodei de tratament al hipotiroidismului în sarcină, autorului i-a fost decernată „Medalia de Aur” (2006) a Academiei Internaționale de Endoecologie și Limfologie Clinică.

Dna Dorina Munteanu, doctorandă fără frecvență din or. Soroca, în teza de dr. med. „Detoxicarea electrochimică locală și imunocorecția în profilaxia și tratamentul endometritei puerperale” (conducător prof. Ludmila Ețco, consultant prof. Iu. Roșcin) a demonstrat eficacitatea noii metode, complexe, de profilaxie și tratament al endometriei post-partum prin detoxicarea electrochimică locală și imunocorecția cu „Imunofan” la lăuzele cu risc sporit de endometrită puerperală a confirmat eficiența net sporită a metodei prin studiul morfologic al particularităților regenerării imune a endometriei la lăuzele cu risc sporit de endometrită puerperală. Fiind o alternativă a tratamentului tradițional, metoda propusă permite a evita multiplele acțiuni adverse ale antibio-terapiei asupra mamei și fătului, mai ales la lăuzele cu reacții alergice marcante la antibiotice. De asemenea, aceasta nu depinde de antibio-gramă, eficacitatea fiind identică și în cazurile germenilor antibio-rezistenți. Metoda propusă se poate asocia cu antibio-ticoterapia în cazurile grave, potențând acțiunea antibioticelor și manifestând efect de regenerare sistemică a organismului. Metoda este simplă în aplicare, nu are contraindicații (cu excepția femeilor cu Rh negativ). Detoxicarea electrochimică locală și imunomodularea în profilaxia și tratamentul endometritei post-partum fac posibilă reducerea surmenajului medicamentos al organismului mamei, manifestă efect detoxicant, permit externarea timpurie din staționar. Metoda este sim-

plă în utilizare și accesibilă, poate fi implementată la orice nivel de asistență perinatală.

În teza de doctor în Științe Medicale a D-nei Ecaterina Stepan „Estimarea factorilor de risc în evoluția sarcinii la gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale” (conducător dr. hab. med. Anatol Serbenco, consultant Prof. Aurel Grosu) s-a stabilit că conceperea sarcinii actuale pe fundalul unui statut somatic și ginecologic agravat contribuie la o evoluție patologică a sarcinii la 47.1% gravide, a nașterii la 50,8% parturiente, a perioadei de lăuzie la 42,7% lăuze, care depinde de severitatea insuficienței cardiace (clasa funcțională NYHA). La nou-născuții din mame cu VMR, RDIU al fătului se depistează în 18,95% cazuri și este mai avansat la mamele cu clasa funcțională NYHA II; perioada neonatală precoce evoluează patologic la 43.5% nou-născuți.

S-a stabilit că la gravidele cu VMR riscul relativ de complicare a sarcinii cu disgravidii este de 4,5 ori cu iminență de avort de 3,2 ori, cu preeclampsie de 4 ori și cu oligoamnios de 4,3 ori mai mare; al nașterii cu anomalii ale forțelor de contracție este de 3,5 ori, de naștere prematură de 3,1 ori și de rupere prematură a membranelor amniotice de 1,7 ori mai mare; de aplicare a metodelor chirurgicale de terminare a sarcinii (aplicarea vacum-extractorului) de 4,1 ori și al operației cezariene de 2,6 ori (factori de risc major); măresc riscul de naștere a unui copil hipotrof de 3,9 ori, în asfixie de 3 ori (factori de risc major), comparativ cu lotul martor, fapt care impune clasarea gravidelor cu patologie cardiovasculară în grupul de risc înalt al patologiei perinatale pentru făt și nou-născut.

La gravidele cu VMR, frecvența dereglărilor hemodinamicii centrale maternelor în dinamica gestației depinde de severitatea afecțiunii și insuficienței cardiace maternelor. Valorile indicatorilor ecocardiografici în dinamică sunt la limitele superioare ale normei și depind de severitatea insuficienței cardiace. Nivelul NT-proBNP la femeile gravide cu patologie cardiacă este un predictor al insuficienței cardiace; creșterea lui permite prognozarea dezvoltării insuficienței placentare, dereglărilor de dezvoltare intrauterină a fătului și determinarea tacticii de management al gravidei cu VMR.

În cadrul cercetării au fost clinic determinați factorii de risc privind dezvoltarea complicațiilor în sarcină și naștere la gravidele cu VMR în raport de clasa funcțională NYHA. În practica clinică a fost introdusă metoda determinării precursorului peptidei natriuretice NT-proBNP, un instrument excelent pentru screeningul disfuncțiilor ventriculului stâng, pentru diagnosticul și stratificarea riscului în BCV, inclusiv la gravide. Conform formulei electronice (Gardosi J., Francis A., 2009), au fost implementate criteriile de maturizare fetală. Au fost evaluate modificările fluxului sangvin central și regional (utero-placentar, feto-placentar și cerebral) în complexul mamă-placentă-făt la pacientele cu VMR în

repaus, la efort fizic și în raport cu starea intrauterină a fătului. A fost estimată corelația dintre modificările hemodinamicii centrale și regionale și conținutul de hormoni peptidici și steroizi în sistemul mamă-placentă-fat precum și modificările morfologice ale placentei.

În baza examenului morfofuncțional al placentei, se va elabora pașaportul placentei pentru gravidele cu valvulopatii mitrale reumatismale, ceea ce va permite prognozarea stării de sănătate a nou-născutului și a copiilor de vârstă fragedă; luarea în evidența de dispensar de medicii neonatologi.

Reieșind din datele prezentate, este de remarcant direcția tematică bine determinată a cercetărilor științifice. O mare parte a lucrărilor a fost dedicată problemei implementării metodelor medicamentoase, inclusiv locale (aplicarea lactobacteriilor, autolimfocitelor, laserterapii, detoxicării electrochimice și altele) cu scopul tratamentului și profilaxiei complicațiilor septico-purulente atât la fete, cât și la adulți, gravide, lăuze după nașterea per vias naturales și operația cezariană, profilaxiei și tratamentului lauzelor cu hipogalactie.

Studierea patogenezei, diagnosticului, tratamentului și profilaxiei gestozei, problemei avortului spontan și nașterilor premature este o altă direcție științifică, îndreptată spre reducerea morbidității și mortalității materne și infantile.

În anul 2014, indicele mortalității infantile în RM a atins valoarea de 9,6/1000, stabilit să atingă indicatorul de 13,2/1000 în anul 2015, conform Obiectivului 4 de Dezvoltare a Mileniului.

O atenție deosebită s-a atras screeningului, profilaxiei și tratamentului maladiilor asociate cu sarcina: genitale (chlamidioză, herpes) și extragenitale (hipotiroidism).

În ginecologie se studiază aprofundat problema morbidității ginecologice în Republica Moldova și măsurile de ameliorare a ei, sterilității tuboperitoneale, aplicarea adezivului fibric în operațiile reconstructive ale uterului.

Rezultatele științifice obținute de colaboratorii IMSP IMȘIC au fost prezentate la Expoziții Internaționale și Naționale.

În baza elaborărilor științifice ale cercetătorilor IMSP IMȘIC au fost obținute mai multe brevete de invenții. La diferite expoziții internaționale colaboratorii Instituției s-au învrednicit de medalii de aur (inclusiv Medalia da Aur a OMPI), de argint și bronz, precum și de ordinul tehnico-științific și cultural; „Leonardo da Vinci”.

În prezent cercetătorii științifici ai Departamentului Științific al Instituției lucrează asupra a 2 teze de doctor habilitat și a 8 teze de doctori în științe medicale. În 2015 la Consiliul Științific Specializat 321.15, „Obstetrică și Ginecologie” sunt prezentate 2 teze: Tihon Ludmila cu tema „Aspecte clinice și medico-sociale ale stărilor de urgență ginecologică în Republica Moldova (conducător științific profesor Cernețci Olga,

consultant profesor Spinei Larisa) și Botez Mihai cu tema „Laserterapia neinvazivă în afecțiunile inflamatorii cronice ale colului uterin (conducător științific, profesor Ețco Ludmila).

Concluzie:

1. În baza analizei tezelor susținute în anii 1994 - 2014 în Consiliul Științific Specializat „Obstetrică și Ginecologie” de pe lângă IMSP IMȘIC s-a constatat că lucrările nominalizate au avut un aport teoretic important pentru dezvoltarea obstetricii, ginecologiei, perinatologiei, pediatriei și a altor specialități.

2. Rezultatele studiilor au servit ca bază pentru perfecționarea metodelor de profilaxie, diagnostic și tratament al maladiilor mamei și copilului. Implementarea lor în practica asistenței medicale contribuie la reducerea morbidității materne, perinatale și infantile, a invalidității copiilor din Republica Moldova.

3. Implementarea din 2004, a asigurărilor medicale obligatorii contribuie an de an la îmbunătățirea nivelului de asistență medicală acordată populației. În acest context, în perspectivă trebuie revăzute direcțiile științifice în domeniul obstetricii și ginecologiei, punând accentual pe calitatea serviciilor medicale acordate Mamei și Copilului.

4. În temeiul art. 94 din Codul Educației al Republicii Moldova nr.152 din 17 iulie 2014 a fost aprobată Hotărârea Guvernului nr. 1007 din 10 decembrie 2014 despre Regulamentul privind organizarea studiilor superioare de doctorat, ciclul III. Regulamentul prevede că studiile superioare de doctorat, ciclul III se vor organiza pe viitor numai în cadrul programelor din școlile doctorale, ale instituțiilor de învățământ superior și ale consorțiilor naționale acreditate conform legii. Pentru realizarea acestei hotărâri colaboratorii din Departamentul Științific sunt obligați să prezinte necesarul de documente pentru includerea Institutului în Școala de doctorat creată în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și să se includă activ în desfășurarea activității acestei școli.

Bibliografie

1. Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova : Nr. 259-XV din 15.07.2014, Monitorul Oficial, 2004, N-125-129.
2. Hotărârea Guvernului Nr. 152 din 17.07.2014 „ Codul Educației al Republicii Moldova: Monitorul Oficial, 2014, Nr. 319-324.
3. Hotărârea Guvernului Nr. 944 din 14.11.2014 „ Strategia de cercetare – dezvoltarea pînă în 2020 : Monitorul Oficial, 2014, Nr.345-351.
4. Hotărârea Guvernului Nr. 1007 din „10.12.2014” Regulamentul privind organizarea studiilor superioare de doctorat, ciclul III: în Monitorul Oficial, 2004, Nr.-386-396.

A.Serbenco, Șt. Gațcan, Daniela Roșca

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI SARCINII ȘI NAȘTERII LA FEMEILE CU DIABET ZAHARAT
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", catedra Obstetrică și ginecologie FE CMF
(șef catedră - prof. univ. , Olga Cernețchi)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gațcan)

SUMMARY

PARTICULARITIES OF PREGNANCY EVOLUTION AND DELIVERY IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Key-words: pregnancy, delivery, pre-gestational type I and II diabetes mellitus, gestational diabetes, diabetic fetopathy.

Abbreviations: DM - diabetes mellitus, GD- gestational diabetes.

Diabetes mellitus (DM) has a continued growing in the world. The prevalence of gestational diabetes has been increasing from year to year; the data in the literature can vary from 1 to 15%. 80% of these, are related to abnormal glucose screening in pregnancy or GD. There is a close association between fetal -neonatal complications and inadequate glycemic control in pregnant women during pregnancy. The aim of our research was to determine particularities of evolution of pregnancy and birth outcomes in pregnant women with different forms of diabetes. Our study was conducted on 83 mothers with different manifestations of DM and 83 newborns. The research revealed that average rate of diabetic fetopathy in women with diabetes was recorded in 33.7% of cases, with an increased frequency of 61.5% in group I (type I diabetes). The most common complications during the neonatal adaptation manifested by: neonatal hypoglycemia, jaundice and respiratory disorders. Diabetes is not a contraindication for pregnancy prolongation, but it is very important that it be supervised by metabolic control. Attendance of pregnancy must be carried out by a multi-disciplinary team consisting of: obstetrician, neonatologist, endocrinologist, the woman and her family. Thus controlling diabetes during the pregnancy will reduce risks and postnatal complications for both the mother and the fetus.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ключевые слова: беременность, роды, сахарный диабет I типа и II типа, гестационный сахарный диабет.

Сокращения: СД - сахарный диабет ; ГСД - гестационный сахарный диабет.

Сахарный диабет (СД) имеет непрерывный рост в мире. Распространенность гестационного диабета возрастает из года в год, по данным литературы может варьировать от 1-15%. Существует тесная связь между осложнениями плода-новорожденного и недостаточным контролем гликемии у беременных женщин.

Целью нашего исследования было определение особенностей течения беременности и исход родов у беременных женщин с различными формами сахарного диабета. Наше исследование было проведено у 83 матерей с различными проявлениями СД и у 83 новорожденных соответственно. Исследование показало, что диабетическая фетопатия у женщин с сахарным диабетом было зарегистрирована в 33,7% случаев, с увеличением частоты 61,5% в группе I (тип I сахарный диабет). Наиболее распространенные осложнения во время неонатальной адаптации : неонатальная гипогликемия, желтуха и дыхательные расстройства. Диабет не является противопоказанием для продолжения беременности, но это очень важно, что бы беременность протекала под наблюдением и метаболическим контролем .Наблюдение беременности должно осуществляться многопрофильной группой, состоящей из: акушера, неонатолога, эндокринолога, женщины и семьи, таким образом, контроль диабета во время беременности уменьшит риски осложнений как для матери, так и плода.

Actualitatea temei. Diabetul zaharat în populație are o creștere continuă, și este considerat drept o „epidemie diabetică”. Conform datelor OMS, incidența anuală a diabetului, la nivel mondial, constituie aproximativ 100 mln. Către anul 2020 se presupune o

dublare a acestei cifre, iar spre anul 2025 va atinge în jur de 333 mln. În Republica Moldova în anul 2006 au fost înregistrați 45.845 pacienți cu diabet zaharat, dintre care 8750 (19,1%) au fost cu DZ tip I și 37.095 (80,9%) – cu DZ tip II [1].

La începutul anilor '80 ai sec.trecut OMS acordă o atenție sporită DZG și introduce termenul de „diabet gestațional”; în anul 1994 la fel OMS introduce un nou termen „deregări gestaționale ale toleranței la glucoză”, iar în anul 1999 această clasificare este revăzută, DZ fiind separat de DZG [2]. Astăzi, 3-10% din femeile gravide prezintă tulburări ale metabolismului glucozei la examenul de rutină al screeningului glucozei serice” [3]. Prevalența diabetului gestațional este în creștere de la an la an, după datele literaturii de specialitate variază de la 1 la 15% cazuri [3]. Dintre acestea, 80% sunt legate de tulburări de glucoză în screeningul în sarcină sau DZG. Există o asocierie strânsă între complicațiile fetoneonatale și controlul glicemic inadecvat la femeia gravidă pe perioada sarcinii.

Scopul acestei lucrări a fost de a determina particularitățile evoluției sarcinii și rezultatele nașterii la femeile gravide și copiii născuți din mame cu diferite forme de diabet zaharat.

Material și metode: Studiul a fost efectuat în In-

stitutul Mamei și Copilului. Urmărirea gravidelor cu una dintre formele de diabet asociat sarcinii s-a efectuat pe parcursul anilor 2011-2013. Criteriile de includere au fost diabetul zaharat matern tip I sau tip II (DZ tip I, DZ tip II) sau diabetul gestațional (DZG).

Cercetările au vizat *trei compartimente*: frecvența nașterilor la femeile cu sarcină complicată cu DZ, datele anamnestice și evoluția sarcinii și nașterii la 83 paciente cu DZ, care au fost repartizate în trei subloturi: DZ tip I, DZ tip II și diabet zaharat gestațional; la fel am investigat starea a 83 de nou-născuți din mame cu diabet zaharat anterior sarcinii și diabet gestațional.

Rezultate și discuții: Analiza datelor privind mediul de trai al pacientelor indică o prevalență a femeilor din mediul urban (50,6%) față de cele din mediu rural (49,3%) [tab.1], dacă analizăm datele pe subloturi putem spune că mai ales această tendință se observă în sublotul femeilor cu DZ tip I (57,6%) și DZ tip II (52,6%), iar în lotul femeilor cu DZG a constituit - 44,7% cazuri.

Tabelul 1

Statutul rezidențial al mamei	Repartizarea cazurilor pe mediul de reședință al mamei							
	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Urban	15	57,6	10	52,6	17	44,7	42	50,6
Rural	11	42,3	9	47,3	21	55,2	41	49,3
Total	26	100	19	100	38	100	83	100

Unul din parametrii socio-demografici analizați a fost **vârsta** femeilor, descrierea acestui parametru pe grupe de vârstă a scos în evidență următoarele rezultate: vârsta medie a gravidelor a constituit 29,34 ani [tab.1]. Acest parametru fiind repartizat pe loturile de studiu,

am constatat că: femeile din primul lot (DZ tip I) sunt de o vârstă mult mai tânără ca reprezentantele lotului II (DZ tip II) și III (DZG), ceea ce vorbește despre o manifestare mult mai precoce a DZ tip I la femeile tinere și invers DZG se maifestă mult mai tardiv.

Tabelul 2

Vârsta femeilor	Repartizarea cazurilor în funcție de vârsta mamei			
	Loturile de studiu			
	DZ tip I n = 26	DZ tip II n = 19	DZG n = 38	Total cazuri n = 83
Vârsta medie (ani)	26,73 ani	31,4 ani	36,12 ani	29,34 ani

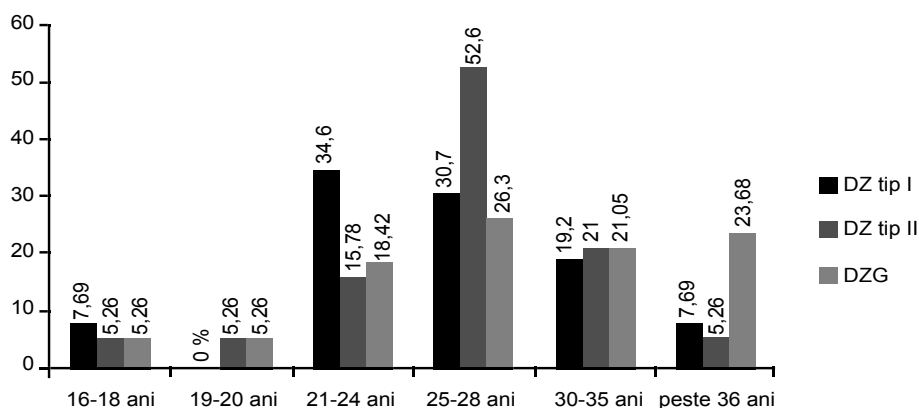


Fig.1. Repartizarea femeilor după grupele de vârstă și pe loturile de studiu

În ceea ce privește fragmentarea cazurilor pe subgrupele de vârstă și pe loturile de studiu a scos în evidență că vârsta cea mai reprezentată a fost de 25-29 ani, care a constituit – 52,6% în lotul II, 30,7% în lotul I și 26,3% femeile cu DZG; apoi urmată de femeile cu vârsta cuprinsă între 30-35 ani (fig.1).

Femeile primipare au constituit proporția majoră în lotul de studiu, fiind la prima și a doua sarcină, ele constituind câte 32,5% din toate cazurile. Vom menționa că și multiparele au constituit 19,27% cazuri, cele mai multe făcând parte din lotul III (DZG) de studiu (tabelul 3).

Tabelul 3

Repartizarea mamelor în funcție de numărul de sarcini

Numărul sarcini	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		Diabet gestational n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
I	10	38,46	5	26,3	12	31,57	27	32,53
II	12	46,15	5	26,3	10	26,31	27	32,53
III	2	7,69	4	5,26	7	18,42	13	15,66
≥IV	2	7,69	5	21,0	9	23,68	16	19,27
Numărul mediu (sarcini)	1,80		2,84		2,75		2,46	

Un alt parametru cercetat în cadrul studiului nostru este **grupa sanguină** a mamei. Conform datelor obținute cea mai reprezentativă grupă sanguină a fost A II, care a constituit - 58,0%,cu următoarea repartizare

pe subloturi: în lotul I (DZ tip I) – 92,3%, lotul II (DZ tip II) – 68,4% și lotul III (DZG) – 44,73%; grupa O (32,53%), B (III) – 9,63% și grupa AB (IV) – 7,22% (fig.2).

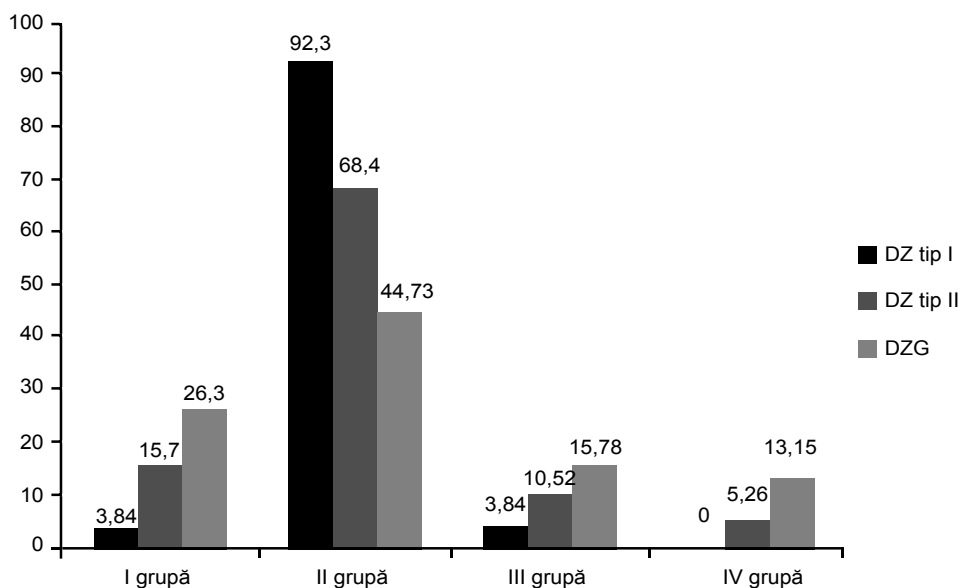


Fig. 2. Repartizarea cazurilor în funcție de grupa sanguină și loturile de studiu

După cum se știe prezența DZ la mamă corelează cu adaosul ponderal patologic pe parcursul sarcinii. În cadrul studiului efectuat de noi un adaos ponderal mai mare de 10 kg au prezentat 64% gravide cu DZ; analizând datele pe subloturile de studiu observăm că cele mai multe cazuri cu un adaos patologic se observă în sublotul II (DZ tip II) și III (DZG) care a constituit respectiv – 73% și 71% respectiv. Menționăm totodată că 11,5% gravide în lotul I de studiu (DZ tip I) au avut o greutate subponderală, ceea ce vorbește despre o evoluție severă a acestei maladii cu complicații severe pe parcursul sarcinii (tabelul 4).

În cadrul cercetării noastre am încercat să corelăm nivelul hipoglicemiei cu evoluția maladiei, știind că sunt date ce atestă un risc crescut al dereglărilor intrauterine la făt în funcție de hipoglicemie, ce se poate manifesta prin suferință fetală. Devieri ale nivelului de hipoglicemie: noi am constatat în **8,43%** cazuri o **hipoglicemie**, iar în **39,75%** cazuri **hiperglicemie**, ceea ce vorbește despre faptul că în aceste cazuri nu a existat o monitorizare suficientă și un monitoring al glicemiei. Rezultatul final a fost că un nou-născut a prezentat un scor Apgar mic la naștere din cauza acidozei metabolice (fig. 3).

Tabelul 4

Repartizarea cazurilor în funcție de creșterea ponderală a femeii pe parcursul sarcinii

Adaosul ponderal	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Scădere ponderală	3	11,53	0	0,0	0	0,0	3	3,61
Sub 10 kg	12	46,15	5	26,4	11	28,94	28	58,0
10-12 kg	6	23,00	7	36,84	14	36,84	27	33,73
peste 12 kg	5	19,23	7	36,84	13	34,21	25	30,12

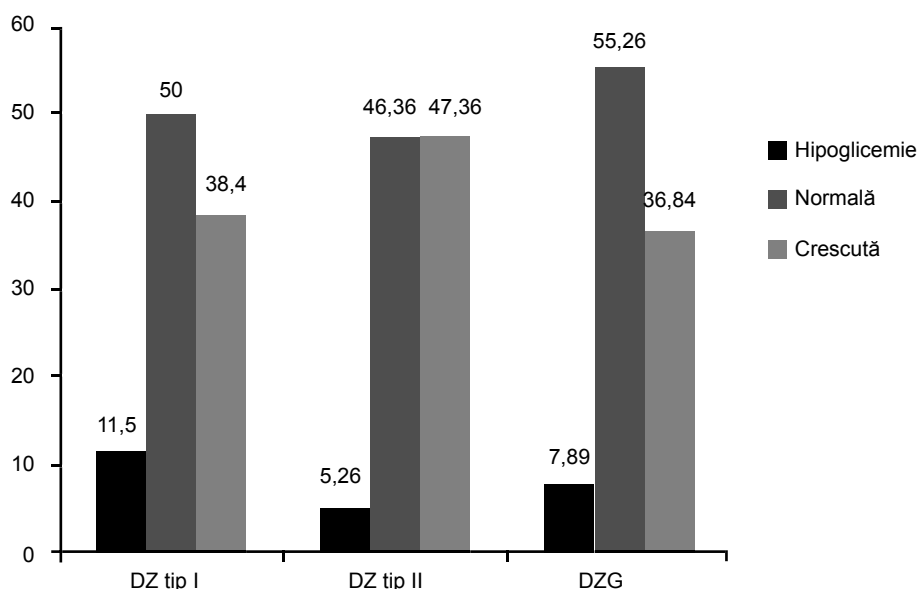


Fig. 3. Repartizarea cazurilor în funcție de glicemia înregistrată pe timpul gravidității

Tabelul 5

Repartizarea cazurilor în funcție de termenul de gestație la naștere

Termenul de gestație	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
≤32 s.g.	3	11,53	3	15,78	3	7,89	9	10,84
33-34 s.g.	6	23,07	4	21,05	11	28,94	21	25,30
35-37 s.g.	9	34,61	8	42,10	16	42,10	33	39,75
≥ 38 s.g.	8	30,76	4	21,05	8	21,05	20	30,12
Termenul mediu gestație	36,01 s.g.		35,4 s.g.		35,85 s.g.		35,75 s.g.	

Un alt parametru analizat pe parursul cercetării noastre a fost **termenul de gestație** care corelează în mod direct cu supraviețuirea copilului. Termenul mediu de gestație a constituit 35,7 săptămâni cu următoarea repartizare pe loturile de studiu : că 30,12% dintre toate gravidele au născut la termen, contrar opiniei specialiștilor din domeniu care consideră că fătul din mamă diabetică, *deși cu o greutate mare pentru termenul de gestație, este încă un făt dismatur și trebuie extras precoce*. Cei mai mulți copii prematuri au fost înregistrați în lotul I de studiu (tabelul 5).

Rata operației cezariene în cercetarea noastră a fost de 66,26%. Analiza rezultatelor pe loturile de studiu nu a evidențiat diferențe între loturi.

Analizând datele din **tabelul 7** că greutatea medie a copiilor incluși în studiu a fost de – 3342,5 g, nu s-au observat diferențe majore pe loturi; din aceste rezultate constatăm că **48,18%** din cazuri au fost feți supraponderali și macrosomi, ceea ce confirmă datele recente din literatura de specialitate conform cărora o gravidă cu diabet zaharat prezintă riscul de a naște un copil supraponderal (vezi fig. 4)

Tabelul 6

Repartizarea cazurilor în funcție de modalitatea de naștere

Modalitatea de naștere	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<i>Naștere vaginală</i>	9	34,61	6	31,05	13	34,21	28	33,73
<i>Operație cesariană</i>	17	65,38	13	68,42	25	65,78	55	66,26

Tabelul 7

Repartizarea cazurilor în funcție de greutatea la naștere

Greutatea la naștere(g)	Loturile de studiu			
	DZ tip I n = 26	DZ tip II n = 19	DZG n = 38	Total cazuri n = 83
<i>Greutatea medie</i>	3319,8 g	3355,5 g	3352,07 g	3342,45 g

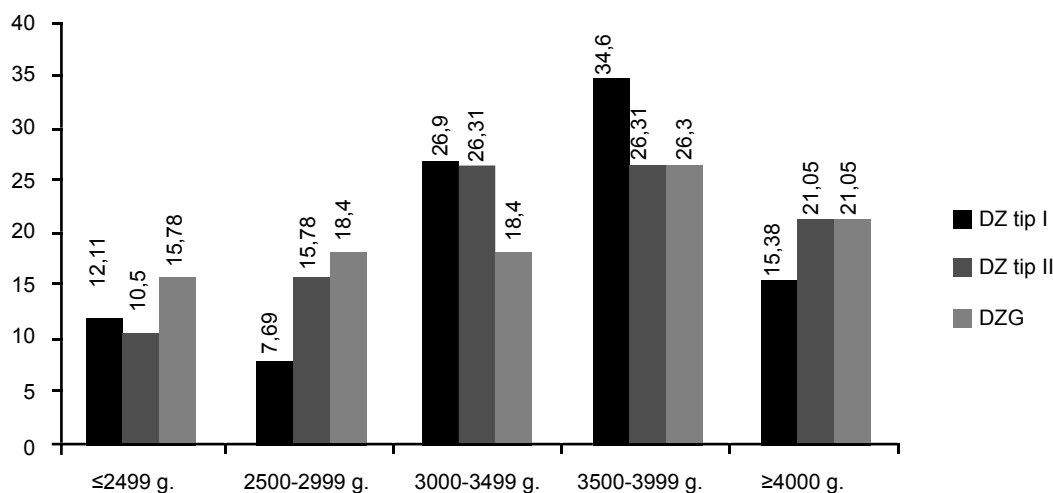


Fig. 4. Repartizarea cazurilor în funcție de greutatea la naștere(g)

Tabelul 8

Repartizarea cazurilor în funcție de scorul Apgar la naștere la minutul 5 de viață

Scorul Apgar	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<i>≤ 5 puncte</i>	1	3,84	2	10,52	5	13,15	8	9,63
<i>6 -7 puncte</i>	3	11,53	3	15,78	7	18,42	13	15,66
<i>8-10 puncte</i>	22	84,61	14	73,68	26	68,42	62	74,69
<i>Scorul Apgar mediu</i>	7,87 puncte		8,03 puncte		7,76 puncte		7,87 puncte	

Efectele nefaste ale DZ asupra mamei pe parcursul sarcinii pot influența direct starea intrauterină a copilului. În cadrul cercetării noastre o suferință fetală intrauterină cu un scor Apgar jos s-a observat în 25,4% cazuri, însă în 74,69% cazuri nou-născuții au avut un scor bun și foarte bun la naștere (tabelul 8).

Un alt indicator cercetat au fost rezultatele neonatale manifestate prin morbiditate neonatală. Fetopatia diabetică la nou-născuții din mame diabetice este expusă în tabelul 9

Fetopatia diabetică a fost înregistrată în 33,7% cazuri, cu o frecvență crescută de 16 cazuri (61,5%) în lotul I (DZ tip I), în lotul II s-au atestat – 5 cazuri (26,3%) și în lotul III - 7 cazuri (18,4%) (tab. 9).

În perioada neonatală precoce adaptarea nou-născuților s-a complicat în 34 cazuri (40,9%) cu icter neonatal, în 12 cazuri (14,4%) cu dereglări respiratorii, așa ca: sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului (SDR), tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN), în 11 cazuri (13,2%) acești copii au dezvoltat

Repartizarea fetopatiei diabetice la copiii născuți din mame diabetice

	Loturile de studiu							
	DZ tip I n = 26		DZ tip II n = 19		DZG n = 38		Total cazuri n = 83	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Fetopatia diabetică	16	61,54	5	26,32	7	18,42	28	33,73

tat și alte complicații inclusiv policitemia, intoleranță alimentară, persistența circulației fetale. În 33 cazuri (39,7%) copiii au dezvoltat hipoglicemie în perioada de adaptare, dintre care în 7 cazuri glucoza serică a fost mai joasă de 1,5 mmol/l.

Discuții: În lume anual se nasc 1-1,5 mln. sugari din mame diabetice. DZG frecvent este asociat cu morbiditate și mortalitate atât maternă cât și perinatală. Mamele cu diabet insulin-dependent au o rată de 5 ori mai mare de mortalitate perinatală și de mortinatalitate ca rata generală în populație, ratele de mortalitate infantilă și cea neonatală sunt de 3 ori mai înalte ca rata în populație. Acești sugari prezintă un risc de 3 ori mai mare de a se naște prin operație cezariană, de două ori mai mare să sufere un prejudiciu grav la naștere și sunt de 4 ori mai susceptibili de a fi internați într-o unitate de terapie intensivă neonatală [1,14,15].

Conform autorilor *Stratulat P. ș.a.* gravidele cu diabet zaharat tip I sau II, precum și cele cu DZG pot dezvolta mai multe complicații ale acestei maladii. Cele mai frecvente și severe consecințe ale DZ pot fi: cetonemia crescută cu cetoacidoză, hipo- și hiperglicemiile severe. Principalele cauze de morbiditate includ următoarele stări: greutate mică sau mare pentru termenul de gestație, hipoglicemia, prematuritatea, SDR, asfixia intrapartum. Se întâlnesc mai frecvent anomalii de dezvoltare la făt (de 2-4 ori mai des) la femeile cu DZG. Riscul de dezvoltare a diabetului la copil este de 1,3% dacă mama suferă de diabet de tip I și de 6,1% dacă tatăl are DZ tip I. Unele complicații ce se dezvoltă în perioada neonatală printre nou-născuții din mamele diabetice pot fi prevenite, de exemplu incidența hipoglicemiei la acești copii este de la 5 la 30%, alăptarea precoce poate preveni această complicație [1, 6,7,9,13].

Diabetul zaharat este o maladie cronică, ce afectează toate sistemele și organele. Sarcina la femeia cu diabet este considerată sarcină cu risc, atât pentru mamă cât și pentru făt. DZ nu este o contraindicație pentru prelungirea sarcinii, dar este foarte important ca această sarcină să fie menajată și sub control metabolic cu o conduită respectivă în echipă multidisciplinară între: obstetrician, neonatolog, endocrinolog și femeie. Controlul diabetic minimizează riscurile pentru mamă și făt, și reduce riscul complicațiilor postnatale [2,3,4,5].

Un nivel crescut al glucozei serice materne în trimestrele II-III de sarcină conduce la o hiperglicemie fetală ce se complică cu hiperinsulinism, care

la rândul său conduce spre o macrosomie fetală [1,8,10,11,12,16]. La fel se poate depista la nou-născuți și retardul de creștere intrauterin (RDIU), observat la femeile cu o sarcină cu diabet decompensat, care este însoțită de schimbări vasculare, atât în organismul mamei, cât și la nivel de placentă, compromițând asigurarea cu oxigen a fătului [17,18]. Adaptarea copilului în perioada postnatală poate fi însoțită de următoarele complicații: asfixie obstetricală, icter prelungit și policitemie [19, 20].

Concluzii:

1. Sarcina pe fundal de diabet zaharat rămâne a fi o problemă prioritară a obstetricii moderne, luând în considerare creșterea numărului da sarcini printre femeile cu diferite forme de diabet zaharat.

2. În cadrul cercetării noastre am determinat o pondere mai mare a femeilor din mediul urban, mai ales în subloturile cu diabet pregestațional tip I și II.

3. La fel studiul nostru a scos în evidență un număr mai mare de gravide cu diabet având vârsta cuprinsă între 30-35 ani.

4. Femeile gravide la care sarcina evoluează pe fond de diabet zaharat manifestă un adaos ponderal patologic mai frecvent ca femeile fără diabet.

5. Proporția nașterilor cu copii mari (macrosomi) este mult mai mare în grupul femeilor cu diferite forme de diabet, constituind aproape 1/3 din toți nou-născuții, la fel acești nou-născuți prezintă un scor Apgar relativ mai mic la naștere față de semenii lor din mame fără patologie.

6. Fetopatia diabetică a fost înregistrată în 33,7% cazuri, cu o frecvență crescută de 16 cazuri (61,5%) în lotul I (DZ tip I), în lotul II – 5 cazuri (26,3%) și în lotul III - 7 cazuri (18,4%).

7. Cele mai frecvente complicații neonatale în perioada de adaptare s-au manifestat prin: hipoglicemie neonatală 28 cazuri (39,7%), 34 cazuri (40,9%) cu icter neonatal, 12 cazuri (14,4%) cu dereglări respiratorii.

8. Diabetul zaharat nu este o contraindicație pentru prelungirea sarcinii, dar este foarte important ca această sarcină să fie supravegheată și sub control metabolic. Conduita gravidității trebuie efectuată de o echipă multidisciplinară constituite din: obstetrician, neonatolog, endocrinolog, femeie și familie, astfel controlul diabetului pe parcursul sarcinii va diminua riscurile complicațiilor postnatale, atât pentru mamă, cât și pentru fătul ei.

Bibliografie:

1. **Manual "Protocoloale neonatale"**. Fetopatia diabetică a nou-născutului. Chișinău, 2012
2. **Фёдорова, М.В.** Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия /Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. – М., 2001. – 288 с.
3. **Jovanovic L, Pettitt DJ.** Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:2516e8.
4. **Mimouni F, Tsang RC.** Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am J Perinatol* 5: 334-338. (1988)
5. **Metzger BE, Coustan DR.** Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(Suppl 2):B161-7. [[PubMed](#)]
6. **King H.** Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of child bearing age. *Diabetes Care*. 1998;21(Suppl 2):9-13. [[PubMed](#)]
7. **Egelgau MM, Herman WH, Smith PJ.** The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US. *Diabetes Care*. 1995;18:1029-33. [[PubMed](#)]
8. **Al-Hakeem A.** Pregnancy outcome of gestational diabetic mothers: Experience in a tertiary center. *J Family Community Med*. 2006;13:55-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
9. **Ardawi MS, Nasrat HA, Jamal HS, Al-Sagaaf HM, Mustafa BE.** Screening for gestational diabetes mellitus in pregnant females. *Saudi Med J*. 2000;21:155-60. [[PubMed](#)]
10. **Michael Weindling A.** Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(Suppl 2):111-8. [[PubMed](#)]
11. American Diabetes Association – Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* January 2013, 33: S23-S24
12. **Kizmiller J.L. et.al.** – Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. American Diabetes Association, 2008
13. **White P.** – Classification of obstetric diabetes. *Am. J. Obstet. Gynec.*,130-230; 1978
14. **Francis B Mimouni, Galit Mimouni and Yoram A Bental.** Neonatal Management of the Infant of Diabetic Mother. *Pediat Therapeut* 2013, 4:1
15. **J.M. Hawdon.** Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 25 (2011) 91-104
16. **Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J.** (1989) Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 83: 1029-1034.
17. **Mimouni F, Tsang RC.** (1988) Pregnancy outcome in insulin-dependent diabetes: temporal relationships with metabolic control during specific pregnancy periods. *Am J Perinatol* 5: 334-338.
18. **Davis WS, Campbell JB.** (1975) Neonatal small left colon syndrome. Occurrence in asymptomatic infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 129: 1024-1027.
19. **Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khorury J, Tsang RC** (1988) Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 113: 345-353.
20. **Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Butler JB, Holroyde J, et al.** (1986) Neonatal polycythemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 68: 370-372.

Șt. Gațcan, Olessea Zagaevschi, Maria Croitor
PATOLOGIA BRONHOPULMONARA ȘI SARCINA

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director general - dr. în șt. med., conf. cercet. Șt. Gațcan)

SUMMARY

BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY AND PREGNANCY

Pregnancy associated with bronchopulmonary pathology insure a lot of obstetrical complications as fetal hypotrophy, fetal abnormalities, intrauterin death, intrauterin infection. All this factors increas the index of perinatal mortality. The major risc of intrauterin infection include: acute and cronic pneumonia, cronic bronsits, viral respirator infection. Viral respirator infection cauzed by AH1N1 has a great impact to the health of pregnancy women, by being a cauze of matern mortality. Correct diagnosis and timely treatment of those pathology decrease risc of perinatal impact.

РЕЗЮМЕ

БРОНХО-ЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность на фоне бронхо-легочных заболеваний может привести к акушерским осложнениям таким как гипотрофия плода, врожденные пороки, внутриутробная смерть плода, внутриутробное инфицирование плода. Большой риск развития внутриутробного инфицирования плода возникает при таких заболеваниях как: пневмония, хронический бронхит и ассоциированная бронхиальная астма, острые вирусные инфекции. Беременные относятся к группе высокого риска заболевания гриппом и развития его серьезных осложнений. Заболевание протекает тяжело, развиваются вирусные и бактериальные пневмонии, респираторный дистресс-синдром, спонтанные аборт, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода и пр. Своевременная диагностика, лечение этих заболеваний приводит к уменьшению перинатального риска.

Actualitate. Gravitatea pe fond de patologie bronhopulmonară duce la o serie de complicații obstetricale, cum ar fi hipotrofiile fetale, anomaliile fetale, moarte intrauterină a fătului, infectarea intrauterină a fătului, fapt ce duce la mărirea incidentei mortalității perinatale. Risc major de dezvoltare a infecției intrauterine a fătului prezintă pneumonia acută și cea cronică, bronșita cronică și asocierea acestora cu astmul bronșic de genăz infecțios-alergică, IRVA. O mare importanță prezintă și IRVA la gravide, virusul AH1N1 fiind una din cauzele decesului matern pe parcursul fiecărei epidemii. Patologia bronhopulmonară nu cauzează infertilitate și se depistează la gravide cu aceeași frecvență ca și la negravide în perioada fertilă. În timpul sarcinii se produc o serie de modificări fiziologice în sistemul respirator, cum ar fi mărirea minut volumului respirator, minut-ventilației pulmonare, creșterea frecvenței respiratorii, se micșorează volumul de rezervă pulmonar, scade rezistența pulmonară, se mărește diametrul bronșic și permeabilitatea bronhiilor. Pe măsura progresării sarcinii scade concentrația CO₂ în sânge și se mărește concentrația în volumul de aer expirat. Patologia cronică pulmonară nespecifică (bronșita cronică, emfizemul pulmonar, astmul bronșic, boala bronșectatică ș.a) după datele OMS, ocupă al 3-lea loc în morbiditatea generală, printre cauzele invalidității și ale mortalității

după patologia cardiovasculară și patologia oncologică. Datele statistice arată că patologia pulmonară cronică la femei se întâlnește de 2-3 ori mai rar datorită faptului că hormonii estrogeni și progesteroni sporesc imunitatea umorală și celulară, au efect antiinflamator, stimulează proliferarea epitelială măresc efectul antibacterian, măjorează rezistența către viruși, ameliorează troficitatea țesuturilor.

În cadrul IMSP IM și C se supraveghează, primesc tratament și nasc un număr mare de paciente cu patologie bronhopulmonară. Din anul 2013, activează secția specializată Terapia Sarcinii unde se internează pentru tratament pacientele cu patologie bronhopulmonară asociată cu complicații ale sarcinii. Cazurile fără asocierea complicațiilor sarcinii primesc tratament în cadrul instituțiilor specializate, precum și în cadrul secției de reanimare și terapie intensivă a IMSP IM și C. Pe parcursul anului 2014, din numărul total de nașteri (6540) – 425 nașteri – (6,5%) revin pacientelor cu patologie bronhopulmonară inclusiv IRVA 40%, bronșita cronică 15%, pneumonie 15%, astm bronșic 25%, pneumonie cronică 2%.

Astm bronșic

Astmul bronșic- inflamația cronică a căilor aeriene, care duce la hiperactivitatea, obstructia bronșică și apariția acceselor de dispnee, status asthmaticus.

De bază în formarea AB se consideră factorul genetic și se manifestă prin obstrucție bronșică reversibilă parțial sau complet, spontan sau prin tratament și în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronșică la stimuli variați. Prevalența acestei patologii la noi în țară (anul 2012) constituie 22,8 cazuri la 10 000 locuitori. Se estimează că în Republica Moldova ar fi peste 160 mii de astmatici (aproximativ 4,0% din populație).

S-a determinat că AB cauzează 250 000 de decese anual în lumea întreagă. Rata mortalității în astm este apreciată în prezent între 2 și 4 cazuri la 100 000 locuitori pe an.

În ultimii ani au fost elaborate criteriile standardte pentru diagnostic și metode farmacologice ce permit de a mari considerabil eficacitatea tratamentului astmului bronșic și îmbunătăți calitatea vieții.

Exacerbarea AB (atacul astmatic, acutizarea astmului) este o agravare progresivă în ore sau zile (repetarea crizelor la un interval mult mai scurt decât înaintea exacerbării sau agravarea simptomelor); substratul este reprezentat, în principal, de amplificarea procesului inflamator bronșic cu bronhospasm persistent și variabil.

Criza astmatică (accesul de astm)- este apariția/ agravarea bruscă (paroxistică) a simptomelor astmatice în absența sau prezența unui factor declanșator.

Starea de rău astmatic (termeni mai vechi: astmul acut grav, răul astmatic, status asthmaticus, starea de „mal” astmatic) reprezintă atât o complicație a astmului, cât și o formă specială de prezentare: un acces astmatic de o deosebită gravitate, de lungă durată, peste 24 ore (sau accese severe repetate care durează mai multe ore), care nu răspunde la tratamentul bronhodilatator uzual, administrat în doze adecvate și care este însoțit de tulburări gazimetrice, cardiocirculatorii și neurologice.

Monitorizarea farmacologică la gravide a AB are ca scop nu numai păstrarea sănătății mamei dar și evitarea influenței negative a complicațiilor bolii și terapiei farmacologice asupra fătului.

Graviditatea diferit influențează decurgerea AB. Boala poate decurge cu ameliorare-18-63%, cu înrăutățire - 22-44%, fără schimbări- 27-43% cazuri.

Acest fapt se explica pe de o parte prin dinamica diferită a bolii la pacienți în funcție de gravitatea astmului bronșic, pe de altă parte - prin diagnosticarea insuficientă.

În practică, AB este diagnosticat în stadiile tardive ale bolii.

Mai mult ca atât, dacă boala coincide cu începutul perioadei de gestație atunci rămâne nedagnosticată din cauza că pacienta leagă apariția dificultății în respirație cu sarcina. Tot în același timp având o terapie adecvată, AB nu va decurge cu risc de complicații mai mare decât la gestante sănătoase.

AB nu prezintă o contraindicație pentru sarcină, dar controlul evoluției bolii va fi influențat de schimbarea

sistemului respirator în timpul sarcinii, sub influența factorilor hormonal și mecanici. În trimestrul I este posibilă dezvoltarea hiperventilării din cauza acțiunii progesteronului, schimbării concentrației PaCO₂ în sânge. Apariția dispneei în trimestrul III în mare parte este consecința factorilor mecanici (mărirea uterului în dimensiuni). Ca rezultat al acestor schimbări are loc îngreunarea respirației, se micșorează volumul vital respirator și volumului expirator.

Simptomele AB pot apărea pentru prima dată în timpul gestației ca consecința a schimbării reactivității organismului și mărirea sensibilității la prostaglandine endogene (PGF₂₂). Acestele de dispnee apărute primar în sarcină pot dispărea după naștere, dar pot și să se transforme în AB veridic. Dintre factorii care pot duce la îmbunătățirea evoluției astmului bronșic pe fondul sarcinii putem menționa și mărirea fiziologică a progesteronului, care are efect bronhodilatator. La fel, benefic asupra evoluției AB influențează și cortizolul și mărirea activității histaminazei. Aceste efecte se confirmă prin evoluția pozitivă a AB în a II-a jumătate a sarcinii când în organismul mamei trec hormonii glucocorticoizi din sistemul fetoplacentar.

Evoluția gestației și dezvoltarea AB

Gestația cu AB are risc major de dezvoltare a : gestozei precoce (37%), preeclampsiei (43%), risc de naștere prematură (19%); risc de avort (26%), insuficiența fetoplacentară (29%).

Complicații obstetricale se întâlnesc ca regulă în caz de evoluție gravă a bolii și importanța majoră are efectuarea controlului medicamentos adecvat asupra bolii. Lipsa terapiei adecvate duce la dezvoltarea insuficienței respiratorii, hipoxemiei arteriale care provoacă constricția vaselor placentare și ca rezultat hipoxia fetală. Mamele cu AB au risc de a naște feți cu retard, dereglări neurologice, asfixie, vicii congenitale. Un pericol în plus este interacțiunea fătului cu antigenii mamei care pot duce la formarea reactivității alergice a fătului în 45-58% cazuri. Acești copii sunt predispuși la bronșite, pneumonii, IRA.

Conduită și tratament

După GINA 2014, controlul astmului bronșic include:

1. Aprecierea clinică a stării mamei și fătului
2. Înălțarea și controlul factorilor trigger
3. Terapia medicamentoasă AB în timpul sarcinii
4. Program de instruire a gravidelor, susținerea psihologică.

Controlul la medicul pulmonolog la termenul 18-20 săptăm, 28-30 săptăm și înainte de naștere în cazul instabilității evoluției AB. Din cauza riscului de dezvoltare a insuficienței fetoplacentare se recomandă de efectuat USG fetometriai, Doppler art. Uterine, art. Ombilicale.

Terapia inițială în acces de astm bronșic

- B2 agonisți: salbutamol 2,8 mg(berotec) prin nebulaizer la fiecare 60-90 min

- O₂ pentru menținerea saturației la nivelul 35%,
- Dacă saturația Sa O₂ < 90% se recomandă de administrat salbutamol din ora în oră prin nebulaizer.
- Dacă efectul lipsește se administrează budesonide 1000 mg, ipratropium bromid 10-15 pic.
- În lipsa efectului se indică suplimentar prednison 60-90 mg i/v.
- Dacă nu există ameliorare se va administra teofilină/eufilină i/v în doze terapeutice.

Nașterea la gravidele cu AB, în lipsa complicațiilor obstetricale se va produce per vias naturalis la termen. Operația cezariană se efectuează numai la indicații obstetricale. Terapia de bază se va continua și în timpul nașterii. De evitat administrarea PG2 în naștere, este recomandat Oxitocina la necesitate. Alăptarea la sân nu este contramandată.

INFECȚIILE RESPIRATORII ACUTE

Cu infecție respiratorie acută se întâlnește și în practica sa fiecare obstetrician-ginecolog și terapeut care lucrează în cadrul asistenței gravidelor. Conform unui ordin al Ministerului Sănătății din 2015 în cadrul IMSP IM și C a fost deschisă pe perioada epidemiei de gripă o secție specializată cu 30 paturi unde au activat 4 obstetricieni, 1 terapeut și 1 infecționist care au acordat tratament gravidelor cu IRA, IRVA, inclusiv cazurile cu virusul AH1N1 confirmate serologic prin test ADN. Cazurile grave au urmat tratament în cadrul secției de reanimare femeii. Gripa este o IRVA ce se transmite pe cale aerogenă. Se depistează trei serotipuri: A, B și C. Virusul A provoacă pandemii, virusul B epidemii, dar nu pandemii, virusul C provoacă cazuri sporadice de îmbolnăvire. Gravidele care se îmbolnăvesc de gripă inclusiv de formele cauzate de AH1N1 suportă frecvent complicații pulmonare cum ar fi pneumoniile, distress-sindromul respirator al adultului, avortul spontan, insuficiența placentară, moarte antenatală a fătului. Letalitatea la pacienții infectați cu virusul AH1N1 este în proporție mai mare decât în cazul virusului sezonier. În anul 2015, s-au constatat 2 cazuri de deces matern cauzat de complicațiile gripei AH1N1. Tabloul clinic al infecției cu virusul AH1N1 include febră înaltă (97%), tuse (94%), rinoree (59%), simptome catarale (54%), cefalee (47%), respirație superficială (41%), mialgii (37%), greata, diaree, conjunctivită. O serie de pacienți manifestă numai simptome respiratorii fără febră înaltă. Gravidele fac parte din grupa de risc înalt de a face complicații pulmonare. Criterii de evoluție gravă sunt intoxicația gravă, dereglări de conștiință, dereglări hemodinamice, insuficiența respiratorie, pneumonia. Pacienții acuză la cefalee intensă, retrobulbară, fotofobie. Cefaleea se intensifică la mișcarea globilor oculari. Una din complicațiile grave în gripă este pneumonia, care poate fi primară (pneumonie virală), secundară (viral-bacteriană), terciară (bacteriană).

Pneumonia primară. Tabloul clinic al afecțiunii pulmonare are o evoluție fulminantă la 12-36 ore de la

manifestarea primelor simptome ale gripei. Pacienții acuză dispnee, tuse cu expectorații scunde, insuficiență respiratorie, tahipnee, tahicardie, cianoză. Clinica auscultativă se schimbă pe parcursul progresării bolii. Radiologic, în stadiul incipient se determină intensificarea desenului pulmonar, mai tardiv apar infiltrate pulmonare.

Pneumonia secundară. Simptomele afectării pulmonare apar la 4 zile de la apariția simptomelor respiratorii. Se determină tuse cu expectorații abundente purulente, hemoptizii, febră înaltă, frisoane, dispnee, cianoză. Auscultativ, se determină afectare lobară pulmonară, crepitații multiple inspiratorii și expiratorii. Radiologic se apreciază afectarea pulmonară. Cel mai des se determină asocierea de pneumococ pneumonia, *Stafilococcus aureus*, *Mycoplasma*, *Chlamidia* etc.

Pneumonia terțiară. Simptomele afectării apar la 3-14 zile de la apariția simptomelor gripale. Uneori este o perioadă de falsă ameliorare a stării generale apoi pacienții prezintă febră înaltă, dispnee, tuse cu expectorații purulente și chiar hemoragice. Cel mai des se determină asocierea de *Pneumococ pneumonia*, *Hemofilus influenzae*, *Streptococ pyogenus* și flora gram negativă (*Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* etc).

Tratamentul gravidelor se efectuează conform protocolului și include:

1. preparate antivirale (Tamiflu, zanamivir, panavir),
2. antibacteriene (cefalosporine gen.

III+macrolide, augmentină+macrolid),

3. Suport respirator adecvat. Indicații pentru VAMP sunt dereglări ale conștiinței (somniație, euforie, excitabilitate, halucinații), tahipnee >40 resp/min, SPO₂ <80, PaO₂/FiO₂ <200 mmHg.

4. Terapie infuzională, dezintoxicantă, mucolitică, expectorantă, vitaminoterapie

Important este de inițiat terapia antivirală cât mai precoce, fără așteptarea rezultatelor de laborator confirmative ale virusului (sensibilitate 10-70%)

Conduita obstetricală. Întreruperea sarcinii în faza acută nu este indicată din motivul creșterii riscului hemoragiilor postnatale, mortalității perinatale, infecțiilor septice postnatale, progresării complicațiilor pulmonare. În cazul debutului travaliului este de preferat nașterea per vias naturalis, cu suport respirator intranatal și excluderea perioadei de expulzie prin aplicarea ventuzei obstetricale.

În clinica IMSP IM și C au fost în timpul epidemiei 4 cazuri confirmate de gripă A H1N1 sarcinile s-au rezolvat în toate cazurile prin operație cezariană, din cauza complicațiilor.

PNEUMONIILE

Pneumonia acută este o boală infecțioasă în urma căreia se produce un infiltrat inflamator în parenchimul pulmonar. În țările dezvoltate incidența pneumoniei este de la 3,6 la 16 la 1000 locuitori. În R.Moldova în incidența maximală a morbidității generale pe primul loc sunt maladiile aparatului respirator - 132 la 1000

locuitori, și ocupă locul 4 în structura mortalității generale a populației. În anii 2013, 2014 în IMSP IMC au primit tratament în legătură cu pneumonia în sarcină și lăuzie 38-42 pacienți pe an. O mare parte a pacienților au fost diagnosticate la noi în instituție apoi au fost transferate pentru tratament în secțiile specializate din SCR sau în spitalul de fiziopulmonologie. Actualmente, cea mai răspândită clasificare pneumoniilor în funcție de mediul în care a fost contractată boala, de particularitățile de infectare a pămînilor și de reactivitatea imunologică a bolnavului. Această clasificare permite, cu o probabilitate înaltă, a presupune etiologia pneumoniei (este recunoscut faptul că există diferențe nete de spectru etiologic în raport cu zona geografică, mediul în care a fost contractată boala, factorii gazdei), permite managementul optim al pneumoniei.

În funcție de această clasificare deosebim:

1. pneumonie comunitară (extraspitalicească, domestică): pneumonii contractate în afara spitalului (în comunitate, la domiciliu) de un individ imunocompetent;

2. pneumonie nosocomială (intraspitalicească): pneumonii contractate în spital, după cel puțin 2 zile de la spitalizare;

3. pneumonie prin aspirație;

4. pneumonie la persoanele cu imunitatea compromisă: pneumonii contractate de persoane cu neutropenie, infectați cu HIV/SIDA, persoane cu imunodeficit primar, pacienți sub tratament cu corticosteroizi în doze echivalente cu ≥ 20 mg prednisolon/zi, cel puțin 2 săptămîni până la internare, sau în orice alte doze, dar asociat cu imunosupresoare.

La gravide evoluția pneumoniilor este mult mai gravă din cauza micșorării suprafeții respiratorii pulmonare, ridicarea diafragmei etc. Evoluția clinică a pneumoniei în cazul lor poate fi ștersa, fără febră înaltă, fără intoxicație vădită și devieri în analize paraclinice. Debutul patologiei este lent, trenant sau poate fi și acut cu febra, frison. Gravida acuză tuse cu expectorații scunde purulente, slăbiciune generală, cefalee. Frecvență respiratorie e crescută la 28-30 pe min. Auscultativ, se apreciază diminuarea murmurului vezicular, se pot ausculta crepitații, raluri veziculare umede sau uscate. Paraclinic se pot determina leucocitoză și mărirea VSH. Diagnosticul definitiv se apreciază doar după examen radiologic.

Conduita obstetricală. Pneumonia acută nu este o indicație pentru rezolvarea sarcinii în mod urgent. Este bine de amînat nașterea pînă la ameliorarea tabloului clinic.

BRONSITA ACUTA

În studiul epidemiologiei s-a dovedit că în (90%) cazuri bronșita acută are etiologie nebacteriană sau apare ca urmare a virusurilor respiratorii, mai frecvent virusul gripal. Cauza BA pot fi două tipuri de virusi ce afectează preponderent căile respiratorii inferioare

(vir. gripei A și B; virus paragripei virus sincitial-respirator) și acei care afectează căile respiratorii superioare (coronavirus, adenovirus, rinovirus). Boala se începe cu schimbări catarale în căile respiratorii superioare ce se manifestă prin rinită, tuse. Tusea mai apoi se intensifică, devine chinuitoare se asociază cu dureri în cutia toracică. Sputa la început lipsește apoi apare în cantități moderate avînd caracter mucos sau mucopurulent. În primele zile ale bolii poate apărea subfebrilitate, temperatura adesea rămîne normală. Este prezenta intoxicația, care se manifestă prin slăbiciune generală, fatigabilitate. Auscultativ se determină respirație veziculară cu raluri difuze uscate, șuierătoare. În analiza de sînge: neutrofilie moderată, leucocitoza, mărirea VSH. Boala durează 1-4 săptămîni. Investigațiile pacienților cu tuse acută cu posibila BA trebuie să excludă pneumonia. Dacă la pacienți fără patologii concomitente, lipsec schimbările parametrilor vitali ai organismului (auscultativ, percutor examinarea nu prezintă schimbări) pneumonia este puțin probabilă, de aceea radiografia cutiei toracice nu se recomandă. Indicații pentru radiografie este tuse mai mult de 3 săptămîni de etiologie neidentificată. Pneumonia se suspectă la apariția tusei cu expectorații muco-purulente, în caz de tahipnee ($FR > 24$), febră $> 38^{\circ}C$ cu durată mai mult de 4 zile, frisoane, dureri toracice. La inspirații adînci auscultativ se depistează raluri buloase mici, crepitație. Radiologic, se confirmă infiltrație în focar a țesutului pulmonar. Leucocitoza în creștere mărește posibilitatea confirmării pneumoniei de 3,7 ori în stare negravidă. Dar acest fapt este puțin informativ la gravide, deoarece și sarcina fiziologică poate decurge cu leucocitoza. BA nu influențează evident sarcina, dar e posibilă o infectare intrauterină a fătului. În tratamentul BA la gravide este necesar de administrat preparate care ameliorează tusea: Secretolitice, Mucolitice (ambroxol, acetilcisteină, bromhexin).

În BA necomplicată nu se recomandă tratament antibacterian, deoarece boala are cel mai des etiologie virală care trece fără tratament. Administrarea preparatelor care ameliorează simptomatologia bolii nu influențează durata bolii doar ameliorează starea pacientei.

Este necesar de memorizat că BA durează mai puțin de 6 săptămîni.

Bronșita cronică

Bronșita cronică recurentă apare frecvent de-a lungul a doi sau mai mulți ani. Bronșita cronică are aceleași simptome ca BA. În bronșita cronică tusea va produce constant flegmă galbenă, verde sau albă. Bronșita cronică este o formă de boală pulmonară obstructivă apare mai frecvent la fumatoare, astm cronic sever. Bronșita cronică poate fi de asemenea cauzată de recurențe frecvente de bronșita acută. Stabilirea unui diagnostic medical de bronșită cronică este în proces de eliminare. Alte boli pulmonare posibile trebuie să fie excluse pentru a ajunge la diagnosticul de bronșită cronică. Bronșita cronică persistentă este o problemă gra-

vă. Aceasta boală poate afecta permanent căile bronșice și poate duce la boli pulmonare obstructive cronice, o stare medicală gravă în care plămîni sunt deteriorați iremediabil determinând micșorarea capacității respiratorii progresiv și iremediabil. Tratamentul BC la gravide include adesea antibiotice, care nu pot vindeca boala, dar previn apariția unei infecții secundare.

Bibliografie.

1. Копча, В.С. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко.

2. Антибиотикорезистентность основных возбудителей постгриппозных пневмоний у взрослых в 2009–2011 гг. / Л.П. Титов [и др.] // Здравоохранение. – 2011. – № 11. – С. 4–9.

3. Schaub, A.T. Obstetric Gel Shortens Second Stage

of Labor and Prevents Perineal Trauma in Nulliparous Women: a randomized controlled trial on labor facilitation / A.T. Schaub, W. Holzgreve // Journal of Perineal Medicine. – 2008. – Vol. 36. – P. 129–135.

4. Джевесон П. Дж., Чау А. В. Фармакокинетика антимикробных препаратов во время беременности / / в кн. Репродуктивное здоровье, пер. с англ., том 2, М., 1988, с. 232–254.

5. Долгушина Н., Баймурадова С., Макацария А. Ведение беременности и родов у больных с вирусными инфекциями // Врач, 2006, № 14, с. 42–44.

6. Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарств при беременности и лактации, СПб, 1998.

7. James, Steer, Weiner, Goink, Crowther Robson. High risk pregnancy management option. 2012.

8. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных - Шехтман М. М. - 2005 год

© Hodovanets Yulia, Babintseva Anastasiya

Hodovanets Yulia, Babintseva Anastasiya
**THE STATUS OF THE PRO-OXIDANT SYSTEM AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM
IN CRITICALLY ILL NEWBORNS: A PRELIMINARY STUDY**

*Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine
of Bukovinian State Medical University, Ukraine*

SUMMARY

Key words: newborn, pro-oxidant system, antioxidant defense system, oxidative modification of proteins, malondialdehyd, ceruloplasmin, catalase, gamma-glutamyl transpeptidase.

Background & objectives: *the objective of this research is to study the status of the pro-oxidant and antioxidant defense systems and relations between different components of these systems in critically ill newborns.*

Methods: *the basic group of observation included 25 ill term neonates who had clinical symptoms of disorders on their first week of life and received treatment in the Neonatal Intensive Care Unit. The control group included 37 apparently healthy term neonates. The study included detection of pro-oxidant system (oxidative modification of proteins (OMP), malondialdehyd (MDA)) and antioxidant defense system (ceruloplasmin (CP), catalase (CT), gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP)) at 48-72 hours of life.*

Results: *the obtained results showed that newborns from the basic group as compared to the children from control group had significantly increased OMP and MDA levels and CP activity and significantly increased CT and GGTP activities. The formation of qualitatively new relations between components of pro-oxidant and antioxidant systems and individual components in the middle of the antioxidant system in ill newborn was found in this study.*

Interpretation & conclusions: *we concluded that term newborns who had clinical symptoms of disorders on their first week of life demonstrated excessive activation of pro-oxidant processes, inadequate antioxidant protection and formation of new relations between components of these systems and individual components in the middle of the antioxidant system. The immature all systems and organs of these babies along with both intracellular oxygen free radical toxicity and extracellularly generated cytotoxic products of activated inflammatory cells need special medical protection as a part of postnatal therapeutic care.*

STATUTUL SISTEMELOR PRO-OXIDANT ȘI ANTIOXIDANT DE PROTECȚIE LA NOU-NĂSCUȚII CRITIC BOLNAVI:
UN STUDIU PRELIMINAR

Cuvinte-cheie: nou-născut, sistem pro-oxidant, sistem antioxidant de protecție, modificarea oxidativă a proteinelor, malondialdehida, ceruloplasmina, catalază, gama-glutamyl transpeptidaza.

Context și Obiective: obiectivul acestei cercetări este de a studia statutul sistemelor pro-oxidant și antioxidant de protecție și relațiile dintre diferitele componente ale acestor sisteme la nou-născuții critic bolnavi.

Metode: grupul de studiu a inclus 25 copii bolnavi născuți la termen, care au avut semne clinice patologice în prima lor săptămână de viață și care au primit tratament în secția de terapie intensivă pentru nou-născuți. Grupul de control a inclus 37 copii născuți la termen și aparent sănătoși. Studiul a inclus detecția sistemului pro-oxidant (modificarea oxidativă a proteinelor (MOP), malondialdehida (MDA)) și sistemului antioxidant de protecție (ceruloplasmina (CP), catalaza (CT), gama-glutamyl transpeptidaza (GGT)) la 48-72 ore de viață.

Rezultate: rezultatele obținute au arătat că la nou-născuții din grupul de studiu, comparativ cu copiii din grupul de control, a crescut în mod semnificativ nivelul MOP și MDA și activitatea CP, precum și semnificativ a crescut CT și activitatea GGTP. Am stabilit formarea relațiilor calitativ noi între componentele sistemelor pro-oxidant și antioxidant și componentele individuale din interiorul sistemului antioxidant la nou-născuții bolnavi.

Interpretare și concluzii: am concluzionat că copiii născuți la termen, care au avut semne clinice patologice în prima lor săptămână de viață au demonstrat o activare excesivă a proceselor pro-oxidante, o protecție antioxidantă inadecvată și formarea relațiilor noi între componentele acestor sisteme și componente individuale în interiorul sistemului antioxidant. Imaturitatea sistemelor și organelor la acești copii, toxicitatea oxigenului intracelular al radicalilor liberi și produsele citotoxice generate extracelular de celulele inflamatorii activate necesită o protecție medicală specială ca parte a îngrijirii terapeutice postnatale.

Introduction. The rapid passage from the intrauterine to the extrauterine environment induces a drastic exposure of the neonates to environment oxygen, which implies a sudden systemic adaptation to the post-natal condition^{1,2}. When they are born, once the first breath begins, neonates are exposed to an oxygen-enriched environment, which increases aerobic metabolic pathways. The first breaths of the neonate imply also an increase in reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation³. Under physiological circumstances, free radicals are kept under control by an adequate antioxidant defense system (ADS) whose activation depends upon the entity of the oxidative injury itself⁴. The ADS involves endogenous and exogenous, enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and nonenzymatic (thiol antioxidants and melatonin), vitamins (vitamin A, E, C) and non-vitamin components (carotenoids and polyphenols) that work synergistically to neutralize free radicals⁵. When these defense mechanisms are inadequate, either due to increased ROS and RNS production or diminished antioxidant levels, oxidative stress (OS) occurs which leads to the damage of biological molecules, such as lipids, proteins, carbohydrates, and DNA, inflicting tissue injury and dysfunction¹⁻⁵.

OS is implicated in several neonatal diseases and, in 1988, Saugstad proposed the concept of 'oxygen radical diseases of neonatology', which distributes different diseases although demonstrating different symptoms belonging to the same entity and impairing neonatal vitality and growth, as well as affecting the physiological development of the individual. Newborn diseases in the human species, such as broncho-

pulmonary dysplasia/chronic lung disease, periventricular leukomalacia, neonatal encephalopathy, retinopathy of prematurity, neonatal renal dysfunctions and necrotizing enterocolitis are included in this entity of oxygen radical disease⁶⁻⁹.

For a clinician, it is important to have deep knowledge about the factors affecting maternal/neonatal oxidative status and the cascades of events occurring when the neonate is subjected to OS. Given these premises, a deep knowledge concerning the factors affecting maternal/neonatal oxidative status and the techniques of neonatal care/resuscitation represent a necessary tool to optimize neonatal survival rate and vitality¹.

The **objective** of this research is to study relations between different components of pro-oxidant system and antioxidant defense system in critically ill newborns who have received treatment in Neonatal Intensive Care Unit at 48-72 hours of life.

Material & Methods. This study was conducted on the base of the Neonatology Unit of the Clinical Maternity Hospital №2 of Chernivtsi and on the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Bukovinian State Medical University (Ukraine) during December 2013 – March 2014.

Informed written consent was obtained from parents prior to enrollment of their babies in the study. All studies were conducted in compliance with the basic provisions of the GCP (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), Declaration of Helsinki of the World Medical Association about Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964 - 2008).

62 term neonates were selected in this study. The

basic group of observation included 25 ill term neonates who had clinical symptoms of disorders on their first week of life and received treatment in Neonatal Intensive Care Unit (I group). The control group included 37 apparently healthy term neonates (II group). All the infants were in physiological term of gestation, the groups under observation did not differ reliably in the body weight and length as well as gender signs. The exclusion criteria of the study were gestational term less 37 week, birth weight less 2500g, evidence-based early neonatal sepsis and major congenital anomalies.

A predesigned and pretested proforma was used to collect the data such as gestational age, birth weight and relevant perinatal history. The ill neonates were scored on the basis of Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAP-PE) and Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS)¹⁰. Patients were examined at 48-72 hours of life.

The examination of children chromaticity was used that enabled to make examinations on small blood volume. Blood sampling was performed from peripheral vein in the amount of 1.0 ml, 0.1 ml (500 IU) of heparin was added which diluted in 0.4 ml of 0.9% NaCl (ratio 1:4). Heparinized blood was centrifuged at 3000 rpm/min during 3 min and separated of the plasma. The red blood cells were washed three times in isotonic NaCl. Then blood plasma and erythrocytes were frozen in plastic tubes at the temperature of 12°C.

Oxidative modification of proteins (OMP) was measured as described by E. Dubinina et al.¹¹ in the modification by I. Meschishen¹². The blood plasma (0.2 ml) was used for examination. 0.85% NaCl (0.8 ml), 1M (2,4-dinitrophenyl)hydrazine (2,4-DPhH) (1.0 ml) dissolved in 2M hydrochloric acid, and 5% trichloroacetic acid (THO) (1.0 ml) were added in centrifuge tube. 1.0 ml of 2M hydrochloric acid instead of 2,4-DPhH was added in the control sample. Then the material to be examined was incubated during 1 hour at the temperature of 37°C and centrifuged at 3000 rpm/min during 10 min. The resulting precipitate was washed three times with 5.0 ml of 5% THO, each time carefully re-suspended precipitate with a glass rod. 5.0 ml of 8M urea solution was added to the resulting precipitate. Then it was incubated for 5 min in a boiling water bath until being dissolved. The groups of aldehydes and ketones of the amino acid residues were formed as a result of the oxidation reaction of proteins which interacted with 2,4-DPhH and had different absorption spectrum. The optical density of the formed dinitrophenylhydrazones was registered on the photoelectrocolorimeter at wavelength 370 nm. The intensity of OMP were expressed as units of optical density/milliliter of erythrocytes (u.o.d./ml).

The content of lipid peroxidation was measured as Malonaldehyde (MDA) level in erythrocytes¹³. The test was based on the reaction between MDA and

thiobarbituric acid (TA) which leads of the formation of trimethine colored complex at room temperature and acid value of pH. 1.3 ml of distilled water, 0.2 ml $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (139 mg in 100 ml H_2O) and 0.2 ml of red blood cells which had been previously washed three times in isotonic NaCl were added in the centrifuge tube. It was stirred thoroughly with a glass rod and 1 ml of 0.8% TA was introduced 10 min. later. The sample was stirred with a glass rod, 0.3 ml of 60% trichloroacetic acid was added 5 min later and boiled in a water bath for 10 min. Samples were cooled, centrifuged at 3000 rpm/min and the optical density at 532 nm was determined. Calculations of the content of the MDA were performed taking into account the molar ratio extent $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ and expressed in micromol/milliliter of erythrocytes ($\mu\text{mol}/\text{ml}$).

Plasma Ceruloplasmin (EC1.16.3.1, CP) level was measured as described by V.Kolb, V.Kamyshnikov¹⁴. 4.0 ml of acetate buffer (pH 5.5) were added to 0.05 ml of blood plasma and 0.5 ml solution of p-phenylenediamine (PPD). The tube was shaken and put to thermostat for 1 hour. After 1 hour of incubation 1.0 ml of NaF was added. At one time 4.0 ml of acetate buffer (pH 5.5) were added 0.05 ml of serum, 1.0 ml NaF and 0.5 ml of PPD in the control sample. After that the tubes were incubated for 30 minutes in a fridge. CP concentrations were expressed as milligram/liter (mg/l).

Plasma activity of Catalase (EC 1.11.1.6, CT) was determined by the method of M. Korolyuk et al.¹⁵ 2 ml of 0.03% hydrogen peroxide were added to 0.05 ml of blood plasma. The reaction was carried out at the temperature of 37°C in thermostat for hemocoagulation with transparent walls. After 10 minutes 1.0 ml of 4% ammonium molybdate was added. At this time a control sample was put which was contributed with 0.05 ml of distilled water instead of blood plasma. Then $E_{410\text{-blank}}$ and $E_{410\text{exp}}$ against a control of distilled water on the spectrophotometer in the 1 cm cuvette in length 1 cm were measured.

CT activity was calculated according to the formula: $\text{CT} = (E_{410\text{-blank}} - E_{410\text{exp}}) / \text{Epsilon}$, where $E_{410\text{-blank}}$ - indicator extents blank sample, $E_{410\text{exp}}$ - indicator extent test sample, Epsilon - $2,22 \cdot 10^4 \text{ milimol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (molar ratio of optical density of hydrogen peroxide).

CT activity was expressed in micromol/min·liter ($\mu\text{mol}/\text{min} \cdot \text{l}$).

Plasma activity of gamma-GlutamylTranspeptidase (EC 2.3.2.2, GGTP) was measured by photometric method. The test was based on the transfer reaction of the L-glutamyl residue from chromogenic substrate (gamma-L-glutamyl p-nitroanilide) to the acceptor dipeptides (glicil-glicin) which was catalyzed by GGTP. Blood plasma (0,1 ml) was added to the

substrate-buffer component, then it was incubated at a temperature of 37°C during 15 min and acetic acid (6,0 ml) was added. After stopping the reaction optical density against a blank sample on the photometer was measured. GGTP activity was expressed in unit/liter (UN/l).

The analyses were conducted on the basis of the laboratory of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Bukovinian State Medical University.

Statistical processing of mathematical data was performed by means of the program Statistica 7.0 (StatSoftInc., USA) with the detection of median (Me) and interquartile range [Lq – lower quartile; Uq – upper quartile] for the selections with abnormal distribution. Non-parametric Mann-Whitney (MW) U-criterion was used for the comparison of two selections. Correlation between paraclinical parameters was assessed by calculating the Spearman's correlation coefficient. The difference of the parameters was considered to be statistically significant with $p < 0,05$.

Results. No statistical differences exist in the body weight or in any other clinical characteristics of the two respective groups. Clinical characteristics of the studied population are reported in Table 1.

Table 1.

Clinical characteristics of the groups being under observation

	Basic group	Control group
Number of patients, n (%)	25 (100,0)	37 (100,0)
Term of gestation, week	38,28±1,15	38,78±1,34
Sex (boys), n (%)	18 (72,0)	25 (67,5)
Sex (girls), n (%)	7 (28,0)	12 (32,5)
Body weight, g	3276,8±501,76	3374,87±442,87
Body length, cm	52,68±2,23	53,24±2,54

Data expressed as Mean±SD or percent.

The results of this study showed significant differences in the frequency of pathologic factors during antenatal and intranatal periods in newborns from basic group as compared to the control group of observation. However, pathological intranatal period has a more significant impact on the formation of newborn's disorders in postnatal period. Table 2 shows the statistics about the features of gestational and intranatal periods in the groups of observation.

Table 2.

Clinical characteristics of antenatal and intranatal periods in the groups of observation

	Basic group	Control group
Number of patients, n (%)	25 (100,0)	37 (100,0)
Number of pregnancy: first, n (%)	12 (48,0)	17 (45,9)
Number of pregnancy: second, n (%)	6 (24,0)	15 (40,5)
Number of pregnancy: third and more, n (%)	7 (28,0)	5 (13,6)
Number of delivery: first, n (%)	17 (68,0)	18 (48,6)
Number of delivery: second, n (%)	5 (20,0)	16 (43,2)
Number of delivery: third and more, n (%)	3 (12,0)	3 (8,2)
Age of mother > 30 year, n (%)	10 (40,0)*	5 (13,6)
Disorders of cardiovascular system, n (%)	8 (32,0)	11 (29,7)
Disorders of gastrointestinal tract, n (%)	5 (20,0)	5 (13,6)
Disorders of urinary system, n (%)	7 (28,0)	10 (27,0)
Disorders of endocrine system, n (%)	3 (12,0)	2 (5,4)
Infectious diseases (TORCH), n (%)	12 (48,0)	18 (48,6)
Threatened spontaneous abortion, n (%)	20 (88,0)*	14 (37,8)
Threatened premature birth, n (%)	7 (28,0)*	3 (8,2)
Anemia in pregnant women, n (%)	14 (56,0)	22 (59,4)
Preeclampsia, n (%)	5 (20,0)	4 (10,8)
Fibromyoma of uterus, n (%)	3 (12,0)*	-
Poor obstetric history: spontaneous abortion, n (%)	12 (48,0)*	2 (5,4)
Poor obstetric history: induced abortion, n (%)	3 (12,0)	1 (2,7)
Poor obstetric history: premature birth, n (%)	1 (4,0)	1 (2,7)
Poor obstetric history: ectopic pregnancy, n (%)	2 (8,0)	1 (2,7)
Type of delivery: Vaginal, n (%)	16 (64,0)*	34 (91,9)
Type of delivery: Elective caesarean section, n (%)	1 (4,0)	2 (5,4)
Type of delivery: Emergency caesarean section, n (%)	8 (32,0)*	1 (2,7)
Amniotic fluid: Clear, n (%)	16 (64,0)*	37 (100,0)
Amniotic fluid: Meconium, n (%)	9 (36,0)*	-

The weaknesses of labor, n (%)	5 (20,0)*	1 (2,7)
Discoordinating labors activity, n (%)	1 (4,0)*	-
Fetal distress during labor, n (%)	5 (20,0)*	-
Vacuum extraction of the fetus, n (%)	1 (4,0)*	-
Umbilical cord entanglement, n (%)	2 (8,0)	2 (5,4)
Kainer pregnancy optimality score, points	38,23±3,02*	40,5±2,27
Kainer delivery optimality score, points	17,54±2,30*	20,25±1,37

Data expressed as Mean±SD or percent. * p<0,05 compared with the control.

The results of our study showed that all infants from the basic group of observation had more than one associated contributing condition which could lead to the

development of multipleorgan dysfunction syndrome in early neonatal period. The frequency of each associated contributing condition is presented in Table 3.

Table 3.

Clinical characteristics of postnatal period of the basic group

Number of patients, n(%)	25 (100,0)
The basic pathology:	
Sever asphyxia (score Apgar on fifth minute of life less than 3 points), n (%)	4 (16,0)
Moderate asphyxia (score Apgar on fifth minute of life 4-6 points), n (%)	1 (4,0)
Hypoxic-ischemic encephalopathy, n (%)	10 (40,0)
Meconium aspiration syndrome, n (%)	6 (24,0)
Respiratory distress syndrome, n (%)	3 (12,0)
Hemolytic disease of the newborn, n (%)	2 (8,0)
The concomitant pathology:	
Hypoxic-ischemic encephalopathy: depression syndrome, n (%)	16 (64,0)
Hypoxic-ischemic encephalopathy: excitation syndrome, n (%)	4 (16,0)
Hypoxic-ischemic encephalopathy: convulsive syndrome, n (%)	6 (24,0)
Hypoxic-ischemic encephalopathy: syndrome of vegetative-visceral disorders, n (%)	12 (48,0)
Respiratory failure (score Dowens>7 points), n (%)	25 (100,0)
Cardiovascular failure, n (%)	15 (60,0)
Renal failure, n (%)	2 (8,0)
Liver failure, n (%)	2 (8,0)
Hemorrhagic syndrome, n (%)	9 (36,0)
Disorders of the gastrointestinal tract, n (%)	20 (80,0)
Neonatal jaundice, n (%)	7 (28,0)
Morpho-functional immaturity, n (%)	6 (24,0)
Score SNAP-PE, points	54,0±2,11
Score NTISS, points	24,0±0,55

Data expressed as Mean±SD or percent.

In present study the levels of OMP and MD were found to be significantly increased in patients from basic group compared to control group. In the ill infants OMP level was 1,03 u.o.d./ml [0,99; 1,05], in the healthy babies – 0,89 u.o.d./ml [0,81; 0,94], p<0,05. MDA level in the main group was 22,98 µmol/ml [19,99; 24,25], in the control group – 20,44 µmol/ml [19,04; 22,11], p<0,05.

The results of the examinations conducted have shown a considerable imbalance between different components of antioxidant system in children who was received treatment in NICU as compared with healthy infants. A significant decrease of CT and GGTP activities and significant increase of CP concentration has been found during examination. Thus, CT activity in the basic group constituted 11,85 µmol/

min·l [8,85; 14,69], in the control group – 14,19 µmol/min·l [12,23; 16,98], p<0,05; GGTP activity – accordingly to the group of observations 121,56 UN/l [101,79; 177,84] and 161,38 UN/l [102,39; 169,46], p<0,05. CP concentration in the ill newborns was 274,75 mg/l [191,63; 285,25], p<0,05, in the healthy babies – 215,26 mg/l [122,5; 228,38 mg/l], p<0,05.

Correlation between paraclinical parameters was assessed by calculating the Spearman's correlation coefficient. The results of our studies showed the formation of aqualitatively new relations between components of pro-oxidant and antioxidant systems and individual components in the middle of the antioxidant system at the disturbed conditions of the early neonatal period (Table 4).

Table 4.

Correlation between OMP, MD, CT, GGTP and CP in the groups of observation (Spearman rank R)

Group	OMP		MD		CT		GGTP	
	Basic	Control	Basic	Control	Basic	Control	Basic	Control
OMP	1,0	1,0	-0,6546*	0,1461	0,8911*	-0,2816	0,8074*	0,2899
MD			1,0	1,0	-0,6071*	-0,3378	0,5766*	0,4554*
CT					1,0	1,0	0,7208*	-0,4844*
GGTP							1,0	1,0
CP	0,3853	0,5971	0,2162	0,2667	0,4688*	-0,5761	0,5636*	0,5855*

* p<0,05. OMP – Oxidative modification of proteins, MD – Malonodialdehyde, CT – Catalase, GGTP – gamma-GlutamylTranspeptidase, CP – Ceruloplasmin.

Discussion. Free radicals are highly reactive molecules containing one or more unpaired electrons. They donate or gain electrons from other molecules in an attempt to pair their electrons and generate a more stable species¹⁶. Free radicals are normally produced in living organisms and are divided into two broad categories: ROS and RNS. When produced in physiological concentrations, ROS behave as important mediators of almost all cell functions. On the other hand, when produced in excess, they induce OS, responsible for cell and tissue injury^{3,17}.

Free radical reactions may cause alteration of macromolecules, such as polyunsaturated fatty acids and proteins. Free radicals produced during lipid peroxidation have some very local effects, because of their short life, but the breakdown products of lipid peroxides may serve as 'oxidative stress second messengers', due to their prolonged half-life and their ability to diffuse from their site of formation, compared to free radicals. Those breakdown products, mostly aldehydes, such as MDA, have received a lot of attention because they are most of the time reactive compounds. They have been considered for a long time as toxic end-products of lipid peroxidation¹⁸.

MDA production by nonenzymatic processes remains poorly understood despite its potential therapeutic value, because this MDA is believed to originate under stress conditions and has high capability of reaction with multiple biomolecules such as proteins or DNA that leads to the formation of adducts, and excessive MDA production have been associated with different pathological states. On the other hand, MDA does not reflect the balance between promoters of peroxidation and antioxidants; during its measurement, also substances other than MDA may be detected, such as thromboxanes, by-products that are not necessarily relevant to peroxidation, thus making MDA method not so much reliable¹⁸. Previously, some authors have measured MDA, one of the by-products of lipid oxidation and commonly used as an indicator of OS, in the venous blood of healthy and ill mother with different pathology (pre-eclampsia, diabetes mellitus, metabolic syndrome), umbilical arterial and venous blood of the newborn¹⁹. In our study the levels

of MDA were found to be significantly increased in critically ill patients as compared to healthy babies at 48-72 hour after birth. The high lipoperoxidation of membrane lipids in these newborn may lead to an alteration in the functional properties of the lipid bilayer of cell membranes, with consequent deep changes in its permeability and develop of the pathological cascade of OS.

As to proteins, their oxidation may trigger alterations in the stereo-isomeric structure of the membrane pores or may damage the DNA inducing fragmentation, base modifications and strand breaks which, in turn, result in mutations and oncogenesis. Prof. Giuseppe Buonocore found that total hydroperoxides and advanced oxidative protein products increased from birth to seven days of life in both preterm and term babies, indicating that an OS occurs early in life and newborns are particularly susceptible to oxidative damage²⁰. Also Barbara Marzocchi and colleagues had showed that oxidation of albumin can be expected to decrease plasma antioxidant defenses and increase the likelihood of tissue damage due to OS in the newborns²¹. The results of our study confirmed that infants who developed and were born with hypoxia have an increase of the intensity of OMP.

According to the literature analyzed, the consequences of adduct formation on the protein level may be associated with numerous cytotoxic consequences including the disruption of cell signalling, altered gene regulation, inhibition of enzyme activity, mitochondrial dysfunction, impaired energy metabolism, altered tertiary structure and finally loss of cytoskeletal formation in critically ill children¹⁸.

Antioxidants may act inhibiting free radical generation, preventing the oxidation of substrates or may behave as scavengers, neutralizing free radicals, transforming them into chemically stable products^{3,22}. During physiological passage from the fetal to the neonatal transition and labour, hypoxia and OS may develop in a newborn, also given its constitutive deficiency in antioxidants⁶. Many authors indicate a critical balance between free radical generation and antioxidant defense in newborn²³⁻²⁵. It is true, that in comparison with adults, increased concentrations of some anti-

oxidants such as ascorbate and bilirubin are found in newborns, however, only for a short period after birth. It is important to notice, that other major antioxidants such as vitamin E, β -carotene, melatonin and sulphhydryl groups, of plasma metal binding proteins such as CP and transferrin and of erythrocyte superoxide dismutase show reduced activity in newborns⁶.

CP, a copper-binding protein, prevents copper from participating in reactions with radicals and plays a major role in iron metabolism as ferroxidase enzyme, which catalyzes oxidation of ferrous (Fe^{2+}) to ferric (Fe^{3+}) ions for binding to transferrin. Transferrin and CP levels have been found to be low in infants, resulting in higher circulating Fe^{2+} . Patcharee Boonsiri and colleagues found that plasma CP levels on the 1st day was significantly lower than the level on the 3rd day in both premature and full-term infants. They also detected that the plasma CP levels in full-term group were higher than in the premature group on 1 and 3 days after birth. It is interesting that a correlation between plasma CP and gestational age was found, perhaps because hepatic function with respect to CP synthesis is more developed in adults than in infants. However, Moison et al. found that plasma CP in premature infants with or without respiratory distress syndrome was not significantly different. The other authors confirmed that plasma CP level in premature infants with asphyxia was lower than infants without asphyxia²⁶. In our study we got opposite results: plasma CP levels in critically ill term infants was higher than in healthy newborns at 48-72 hour after birth. The results found may be indicative of a sufficient activation of this part of ADS in term infants during intensive care.

It should be noted that in present research a low activity of two other components of ADS (CT and GGTP) in ill term newborns was found. According to the literature, CT a 240-kD tetrameric heme protein, is one of the major intracellular antioxidant enzyme responsible for detoxifying the hydrogen peroxide produced under physiological conditions to oxygen and water. The enzyme consists of 4 protein subunits, each of which contains ferric ions of the heme group that undergo oxidation following interaction with the first molecule of H_2O_2 to produce Fe^{+4} in a structure called compound I. A second molecule of H_2O_2 serves as an electron donor and results in the destruction of the two H_2O_2 molecules involved to produce an oxygen molecule²⁷.

GGTP belongs to the N-terminal nucleophile hydrolase superfamily, enzymes that cleave the γ -glutamyl amide bond of glutathione to give cysteinylglycine. The released γ -glutamyl group can be transferred to water (hydrolysis) or to amino acids or short peptides (transpeptidation). GGTP plays a key role in the gamma-glutamyl cycle by regulating the cellular levels of the antioxidant molecule glutathione, hence it is a critical enzyme in maintaining cellular redox homeostasis^{28,29}. GGTP is involved in many physiological disorders related to OS. Tiina M. Asikainen and Carl W. White have showed that low GGTP is one of many pathological factors which lead to the development of bronchopulmonary dysplasia³⁰.

Conclusions. Based on our measurements, we conclude that term newborns with clinical symptoms of disorders on their first week of life and receive treatment in Neonatal Intensive Care Unit have excessive activation of pro-oxidant processes, inadequate antioxidant protection and formation of new relation between components of pro-oxidant and antioxidant systems and individual components in the middle of the antioxidant system against oxidative stress at birth. The immature all systems and organs of these babies along with both intracellular oxygen free radical toxicity and extracellularly generated cytotoxic products of activated inflammatory cells need special medical protection as a part of postnatal therapeutic care.

The perspectives for further studies. Further studies with larger number of cases using tests of pro-oxidant and antioxidant components necessary to determine the role of the pathological processes of oxidative stress in the damage to various organ systems in infants and improvement of appropriate antioxidant therapy.

Conflict of interest statement. The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

References:

1. Mutinati M, Pantaleo M, Roncetti M, Piccinno M, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative Stress in Neonatology. A Review *Reprod Domest Anim* 2014; 49: 7-16.
2. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H, Erel O. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011;24 (11): 1367-1370.
3. Rizzo A, Roscino MT, Binetti F, Sciorsci RL. Roles of reactive oxygen species in female reproduction *Reprod Domest Anim* 2012; 47: 344-352.
4. Ahmet Akçay, Hatice Tatar Aksoy, Nurdan Uras, Uğur Dilmen Reference values of oxidative stress biomarkers in healthy newborns *Pediatrics International* 2013;55 (5): 604-607.
5. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid Med Cell Longev* [serial on the Internet]. 2014 Aug. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358375>, accessed on August 18, 2014.
6. Gitto E, Pellegrino S, D'Arrigo S, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns. *Eur Respir J* 2009; 34 : 1461-1469.
7. Ola Didrik Saugstad. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia *Journal of Perinatal Medicine* 2010;38 (6): 571-577.

8. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F. *et al.* May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Matern Fetal Neonatal* 2012;25 (1) : 128-131.
9. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F *et al.* Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2010;86(4):241-4.
10. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care *Pediatrics* 1993;91(3): 617-623.
11. Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA. Oxidative modification of the protein of human serum. The method of its determination *Voprosyi meditsinskoy himii* 1995; 41 (1) : 24-26.
12. Meshchyshev IPh. A method of determining oxidative modification of plasma proteins (serum) *Bukovynskyi medychnyi visnyk* 1998; 2 (1) : 156-158.
13. Korobeynikova EN. Modification of the definitions of LPO products in the reaction with thiobarbituric acid *Laboratornoe delo* 1989; 7 : C. 8–10.
14. Kolb VG, Kamyshnikov VS. Handbook of clinically biochemical. Minsk , 1982.
15. Koroliuk MA, Yvanova LY, Tokarev VE. Method for determination of catalase activity *Laboratornoe delo* 1988; 1: 16-19.
16. Pourova J, Kottova M, Voprsalova M, Pour M. Reactive oxygen and nitrogen species in normal physiological processes *Acta Physiol* 2010; 198 : 15-35.
17. Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M, Campanile D, Rizzo A, Sciorsci R. Oxidative stress during pregnancy in the sheep *Reprod Domest Anim* 2013; 48 : 353-357.
18. Guéraud F, Atalay M, Bresgen N, Cipak A, Eckl PM, Huc L, *et al.* Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products *Free Radical Research* 2010; 44(10): 1098-1124.
19. Howlader ZH, Parveen S, Tamanna S, Khan TA, Begum F. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Neonates Born to Pre-eclamptic Mother *J Trop Pediatr* 2009; 55 (6): 363-367.
20. Buonocore G, Perrone S. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and newborn *Haematologica reports* 2006; 2 (10): 103-107.
21. Marzocchi B, Perrone S, Paffetti P, Magi B, Bini L, Tani C, *et al.* Nonprotein-Bound Iron and Plasma Protein Oxidative Stress at Birth *Pediatric Research* 2005; 58 : 1295-1299.
22. Özlem Karacay, Aylin Sepici-Dincel, Deniz Karcaaltincaba, Duygu Sahin, Serdar Yalvaç, Mesut Akyol. *et al.* A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24–36 weeks of gestation *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;89 (3) : 231-238.
23. Jonathan M. Davis, Richard L. Auten *Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010;15 (4) : 191-195.
24. Costantini D, Verhulst S. Does high antioxidant capacity indicate low oxidative stress? *Functional Ecology* 2009;23 (3): 506-509.
25. Jennifer W. Lee, Jonathan M. Davis *Future Applications of Antioxidants in Premature Infants Curr Opin Pediatr* 2011;23 (2): 161-166.
26. Patcharee Boonsiri, Charnchai Panthongviriyakul, Pakaphan Kiatchoosakun, Wanlaya Naowaratwatana, Tueanjit Khampitak, Pranithi Hongsprabhas, *et al.* Plasma Ascorbate and Ceruloplasmin Levels in Thai Premature Infants *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (2): 205-13.
27. Kohen R, Nyska A. Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification *Toxicologic Pathology* 2002; 30 (6): 620-650.
28. Runa Njälsson, Svante Norgren *Physiological and pathological aspects of GSH metabolism Acta Paediatrica* 2005; 94 (2): 132-137.
29. Immacolata Castellano, Antonello Merlino *Gamma-GlutamylTranspeptidases: Structure and Function. Springer Briefs in Biochemistry and Molecular Biology*; 2013.
30. Tiina M. Asikainen, Carl W. White *Antioxidant defenses in the preterm lung: role for hypoxia-inducible factors in BPD? Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 203 (2): 177–188.

Maria Timošco, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
**ELUCIDAREA OPORTUNITĂȚII INCLUDERII ENTEROCOCILOR AUTOHTONI
ÎN COMPONENTA PREPARATELOR MICROBIENE DESTINATE FORTIFICĂRII SĂNĂTĂȚII**
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

SUMMARY

**ELUCIDATION OF RATIONALITY TO BE INCLUSION THE AUTOHTONS ENTEROCOCCHI
IN COMPOUND OF MICROBS PREPARATION INTENDING FOR FORTIFICATION OF HEALTH**

Key-words: Local enterococci, intestinal dysbiosis, probiotic microbial preparations, health fortification.

Background: *On the basis of the obtained results proved that the inclusion of local strains of enterococci in the composition of microbial preparations for health fortification at intestinal dysbiosis and disorder expedient. This is justified by rezultates tested the association of microorganisms, including enterococci, compared with other existing microbial preparations, showed the best regulatory effect.*

Material and metods: *The studies were conducted in three series of experiments. The first and second in conditions "in vitro", and the third – "in vivo" (white mice). From the intestinal contents of humans and animals have been isolated pure cultures of enterococci. Selected strains showed high activity (antagonistic and adhesive). To be created a association of enterococci with bifidobacteria and lactobacilli, which was tested on white mice. In the trial study, was used the classical bacteriological methods and elective nutrient media for each type of microorganisms.*

Results: *In laboratory conditions the expediency inclusion of selected local strains of enterococci in the probiotic microbial preparations intended for health fortification in the case of intestinal dysbiosis and disorder.*

Conclusion: *Enterococci there are specific of human and animals. The local strains of bacteria identified elevated to the body, the useful properties. This is confirmed by a factor inhibiting the growth of E. coli and Salmonella, as well as an indicator of adhesion. Specific to human enterococci were more active compared to those isolated from young farm animals.*

More informative were the results of the fourth group, proving the feasibility of using local strains of enterococci for inclusion in the composition of microbial agents, because the association containing enterococci, compared with the existing microbial agents, contributed to more intense positive effects on the body, on the background of intestinal dysbiosis.

РЕЗЮМЕ

**ВЫЯСНЕНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ МЕСТНЫХ ЭНТЕРОКОККОВ В СОСТАВЕ МИКРОБНЫХ
ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ**

Ключевые слова: местные энтерококки, кишечный дисбактериоз, пробиотические микробные препараты, укрепление здоровья.

Актуальность: *На основе полученных результатов доказано, что включение местных штаммов энтерококков в составе микробных препаратов для укрепления здоровья при дисбактериозе и расстройстве кишечника целесообразно. Это обосновано результатами испытания ассоциации микроорганизмов, включающая энтерококки, сравнительно с другими существующими микробными препаратами, показавшая лучший регулирующий эффект.*

Материал и методы исследований: *Исследования проводились в трех сериях опытов. Первая и вторая в условиях «in vitro», а третья - «in vivo» (на белых мышах). Из содержимого кишечника человека и животных были выделены чистые культуры энтерококков. Отобраны штаммы, показавшие высокую активность (антагонистическую и адгезивную). Создана ассоциация энтерококков с бифидо- и лактобактериями, которая испытывалась на белых мышах. В процессе исследований были использованы классические бактериологические методы и элективные питательные среды для каждого рода микроорганизмов.*

Результаты: *В лабораторных условиях установлена целесообразность включения отобранных местных штаммов энтерококков в состав пробиотических микробных препаратов, предназначенных для укрепления здоровья в случае дисбактериоза и расстройств кишечника.*

Выводы: *Энтерококки были выделены из всех проб содержимого кишечника человека и животных. У местных штаммов таких бактерий выявлены повышенные, для организма, полезные свойства. Это подтвержде-*

но коэффициентом подавления роста эшерихий и сальмонелл, а так же показателем адгезии. Специфические для человека энтерококки были более активными сравнительно с таковыми, выделенными от молодняка сельскохозяйственных.

Более информативными оказались результаты четвертой группы, обосновывая целесообразность использования местных штаммов энтерококков для включения в состав микробных препаратов, потому что ассоциация, содержащая энтерококки, сравнительно с существующими микробными препаратами, способствовала более интенсивному позитивному воздействию на организм, на фоне кишечного дисбактериоза.

Introducere. Studiile noastre precedente au elucidat faptul că enterococii prezintă O parte componentă a microbiocenozei intestinale umane și celei animale, îndeplinind un rol semnificativ în activitatea vitală a organismului [1, 3, 6, 12-14].

Analiza surselor bibliografice existente a evidențiat că sănătatea tubului digestiv uman și celui animal, în majoritate, este în stare patologică. Anterior am atenționat că asupra macroorganismului investigat acționa permanent și un șir de factori nefavorabili ai mediului ambiant, inclusiv cei stresogeni [2, 4, 8, 9, 12-14]. Dereglările funcționale ale tubului digestiv cauzate de influența acestora se manifestau aceeași prin dismicrobism sau diaree [9, 12-14].

Actualmente, pentru tratamentul acestor dereglări, în medicină se utilizează unele preparate microbiene, care conțin bifido- și lactobacili, fiind în monocultură sau în asociație. Este cunoscut faptul că microflora intestinală include și bacterii din alte genuri [5, 7, 10, 11, 16]. Prin prisma celor expuse, în lucrările precedente ne-am referit la faptul că enterococii posedă diverse proprietăți utile [15, 16].

De aceea scopul cercetărilor actuale l-a constituit continuarea studiilor asupra microorganismelor din genul Enterococcus, elucidarea oportunității includerii tulpinilor autohtone de streptococi enterici în componența preparatelor microbiene, destinate fortificării sănătății tubului digestiv.

Material și metode. În calitate de material de studiu a servit conținutul intestinal uman și animal. Utilizând metode microbiologice clasice, în condiții *in vitro* s-au izolat, identificat și selectat monotulpini de enterococi autohtoni cu proprietăți antagoniste și adezive sporite (seriile de experimente I și II). În baza lor s-au pregătit asociații de enterococi autohtoni cu bifido- și lactobacili și s-au experimentat comparativ cu alte pre-

parate microbiene existente în condiții de laborator *in vivo* (III). Pentru aceasta 50 șoareci albi au fost divizați în 5 loturi egale (câte 10 animale în fiecare). Loturile I-IV au fost experimentale, primind: I- *Bifidumbacterin* (în baza bifidobacteriilor); II- *Lacidofil-WM* (cu conținut de lactobacterii); III- *Bifi.form* (include bifidobacterii și enterococi); IV- asociația creată în premieră din microorganismele genului Enterococcus (apartenențe ale speciei *E.faecium*) cu cele din genurile *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* (toți reprezentanții, fiind autohtoni), iar V - lot-martor. Toate preparatele s-au administrat pe cale orală, pe fundalul dismicrobismului intestinal, timp de 6 zile, câte 1 ml de suspensie microbiană (1 mlrd celule microbiene) la un animal pe zi (înainte de alimentarea de dimineață). Mostrele de conținut intestinal diluate (10^1 - 10^9) s-au studiat la inițialul și finalul experimentelor, determinând indicii cantitativi ai microorganismelor din genurile: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Enterococcus*. Inocularea s-a realizat pe medii nutritive agarizate electiv pentru fiecare gen de bacterii, cu incubarea ulterioară la temperatura de $(37\pm 1)^\circ\text{C}$, pe parcursul a 24-72 ore, în condiții aerobe și anaerobe. Datele obținute sunt exprimate în logaritmi zecimali (log) [13].

Rezultate și discuții. Rezultatele studiilor din prima serie arată că streptococii izolați din conținutul intestinal uman au reprezentat în majoritate genurile *Streptococcus*, *Lactococcus* și *Enterococcus*, iar din cel animal – *Streptococcus* și *Enterococcus*.

Investigațiile următoare cu streptococi s-au realizat la fel în condiții *in vitro* (seria II), dar numai cu enterococi, pentru că genul *Enterococcus* era prezent în toate mostrele, iar celelalte – nu. S-au determinat unele proprietăți utile pentru organism (activitatea antagonistă și capacitatea adezivă), iar rezultatele sunt incluse în tabelele 1 și 2.

Tabelul 1

Activitatea antagonistă a enterococilor autohtoni specifici tubului digestiv uman și animal

Numărul d/r al tulpinilor de enterococi testați	Cantitatea absolută de celule microbiene la 1 ml de suspensie microbiană, logaritmi zecimali (lg) la inocularea în comun cu bacterii din genurile				Coeficientul de combatere a cauzanților maladiilor diareice %	
	Escherichii		Salmo-nele		Escheri-chii	Salmo-nele
	I	F	I	F		
13	4,25±0,09	3,46±0,06	3,84±0,09	3,13±0,14	18,58	18,48
18	3,90±0,12	2,74±0,07	3,46±0,10	2,77±0,07	29,74	19,94
21	3,60±0,07	2,90±0,08	3,41±0,13	2,92±0,08	19,44	14,36
25	3,82±0,08	2,88±0,06	4,07±0,11	3,13±0,12	24,60	23,09
32	3,80±0,08	2,87±0,06	3,77±0,05	3,04±0,13	24,47	19,36
37	3,64±0,11	2,98±0,10	4,17±0,13	3,46±0,09	18,13	17,02

43	3,50±0,10	2,90±0,13	3,60±0,07	3,07±0,04	17,14	14,72
46	3,46±0,05	2,70±0,00	3,82±0,04	3,00±0,19	21,96	21,45
49	3,70±0,08	2,84±0,16	3,76±0,17	3,04±0,12	23,24	19,14
55	3,70±0,04	3,00±0,12	3,65±0,06	3,11±0,13	18,91	14,79
58	3,95±0,12	3,07±0,13	3,70±0,12	2,98±0,15	22,27	19,45
64	3,78±0,13	3,11±0,11	3,77±0,07	3,17±0,13	17,72	15,91
67	4,11±0,11	3,23±0,12	3,62±0,26	2,88±0,13	21,41	20,44
70	3,69±0,11	2,72±0,09	3,54±0,14	2,64±0,17	26,28	25,42
74	3,75±0,08	3,14±0,12	3,49±0,08	2,96±0,12	16,26	15,18
77	3,67±0,07	2,96±0,14	3,50±0,04	2,86±0,15	19,34	18,28
82	3,77±0,13	2,87±0,13	3,46±0,08	2,88±0,13	23,87	16,76
85	4,07±0,12	3,04±0,05	3,84±0,09	2,94±0,04	25,30	23,43
89	4,20±0,10	3,32±0,10	3,68±0,11	2,92±0,07	20,95	25,85
93	3,79±0,11	2,88±0,04	3,62±0,13	2,81±0,12	24,01	22,37
97	4,17±0,09	3,43±0,07	3,54±0,14	2,98±0,14	17,74	15,81
101	4,04±0,07	3,46±0,12	3,76±0,08	3,25±0,10	14,35	13,56
108	4,07±0,13	3,14±0,13	3,64±0,12	2,92±0,09	22,85	19,78
112	4,23±0,14	3,20±0,10	3,77±0,15	2,90±0,11	24,34	23,07
116	3,98±0,10	2,70±0,08	3,72±0,13	2,77±0,07	32,16	25,53
129	4,13±0,08	3,41±0,11	3,80±0,10	3,23±0,12	17,43	15,00

Notă: I - inițialul experimentelor; F -finalul testării tulpinilor;

^{*)}-tulpinile cu nr. d/r 18, 25, 32, 46, 49, 58, 67, 70, 82, 85, 89, 93, 108, 112 și 116 sunt specifice tubului digestiv uman, iar 13, 21, 37, 43, 55, 64, 74, 77, 97, 101 și 129 – celui animal.

Datele tabelului 1 demonstrează nivelul activității antagoniste la monotulpinile de enterococi testate și indică faptul că cea mai de perspectivă s-a dovedit a fi tulpina cu numărul d/r 116, pentru că la ea coeficientul de combatere a escherichiilor și salmonelilor a constituit respectiv 32,16 și 25,53%. Concomitent s-a depistat că acest coeficient era mai mare la enterococii specifici tubului digestiv uman, comparativ cu cei specifici tubului digestiv al animalelor (fiind în limitele de 20,95-32,16; 14,35-19,44 și 19,14-25,53; 13,56-18,48% respectiv).

Rezultatele cercetării capacităților adezive ale enterococilor la eritrocitele native umane, porcine și bovine (tab.2) denotă că indicele adeziunii a fost sporit (în limitele de 3,12-4,87 u.c.) la aceleași tulpini de enterococi. Deci enterococii autohtoni posedă o capacitate adezivă sporită, totodată ea era mai pronunțată la genurile specifice tubului digestiv uman. În baza rezultatelor reflectate în tabelele 1 și 2 se poate afirma că la toate tulpinile de enterococi izolate în premieră s-a evidențiat potențialul probiotic, exprimat prin nivelul înalt al activității antagoniste și capacitate adezivă sporită.

Tabelul 2

Capacitatea adezivă a enterococilor autohtoni specifici tubului digestiv uman și celui animal

Numărul d/r al tulpinilor de enterococi testați	Cantitatea de celule micro-biene aderate la suprafața a 25 de eritrocite native ^{*)}	Indicele adeziunii, u.c.	Numărul d/r al tulpinilor de entero-coci testați	Cantitatea de celule micro-biene aderate la suprafața a 25 de eritrocite native	Indicele adeziunii, u.c.
13	79,50±2,50	3,18	70	104,00±3,00	4,16
18	102,50±3,50	4,10	74	93,00±2,00	3,72
21	89,75±2,25	3,59	77	96,25±1,75	3,85
25	106,75±3,25	4,27	82	102,75±2,25	4,11
32	103,75±1,25	4,15	85	103,50±2,50	4,14
37	86,25±2,75	3,45	89	99,50±3,50	3,98
43	81,00±3,00	3,24	93	103,00±4,00	4,12
46	102,50±2,50	4,10	97	89,25±3,75	3,57
49	103,50±3,50	4,14	101	78,00±3,00	3,12
55	70,25±1,75	2,81	108	102,50±3,50	4,10
58	103,00±2,00	4,12	112	104,00±3,00	4,16
64	86,00±4,00	3,44	116	116,75±2,25	4,67
67	102,00±3,00	4,08	129	91,25±3,75	3,65

Notă: Numărul d/r al tulpinilor de enterococi testați sunt identice celor din tabelul I. ^{*)} Eritrocitele native au fost specifice pentru om, porci și viței.

Așadar, a fost confirmat faptul că enterococii studiați au manifestat proprietăți utile pentru organism, pentru că aveau nivel cantitativ esențial. Investigațiile în condiții *in vivo*, pe șoareci albi, au demonstrat valoarea numerică a indicilor cantitativi ai unor reprezentanți microbieni intestinali, peste 6 zile după inițierea experimentelor (tab.3).

Analizând datele tabelului 3, observăm că la animalele loturilor experimentale (I-IV) era sprezentă starea de eubioză intestinală, iar la cele din lotul martor - de dismicrobism. Menționăm că toate preparatele

testate au acționat benefic asupra organismului animal, preîntâmpinând apariția și dezvoltarea disfuncțiilor diareice (la 100% de animale), pe când la cele din lotul martor asemenea dereglări au fost înregistrate la 80% din animale, iar la restul 20% - stare de dismicrobism intestinal. Conform rezultatelor obținute în lotul IV (care erau mai avansate ca cele din loturile I-III), se poate afirma că includerea enterococilor autohtoni în componența asociațiilor sau preparatelor microbiene cu acțiune probiotică este argumentată.

Tabelul 3.

Indicii cantitativi ai microbiocenozei intestinale la șoareci cărora li s-au administrat diverse preparate microbiene

Lotul animalelor	Genurile de microorganisme	Numărul de celule microbiene la 1g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (lg)		Deosebirea, %	
		Inițial	Final (peste 6 zile)	De inițial	De martor
I	1	7,17±0,08	9,41±0,07	+ 31,24	+ 20,64
	2	6,88±0,12	7,72±0,09	+ 12,20	+ 14,3
	3	8,84±0,13	7,46±0,12	- 15,61	- 21,39
	4	3,11±0,09	2,07±0,10	- 33,44	- 50,00
	5	6,77±0,11	7,90±0,14	+16,69	+ 9,26
II	1	7,53±0,11	8,04 ±0,13	+ 8,05	+ 2,81
	2	6,32±0,12	8,32±0,10	+ 31,64	+ 22,89
	3	8,96±0,10	7,54±0,14	- 15,84	- 20,54
	4.	3,00±0,13	1,23±0,12	- 59,00	- 70,28
	5	6,84±0,15	7,04±0,13	+ 2,92	- 2,62
III	1	7,23±0,13	9,20±0,12	+ 18,03	+ 17,64
	2	6,63±0,11	7,70±0,13	+ 16,13	+ 13,73
	3	8,68±0,12	6,82±0,10	- 21,42	- 28,13
	4.	3,07±0,11	1,17±0,10	- 61,88	- 71,73
	5	6,54±0,14	8,62±0,10	+ 31,80	+ 19,22
IV	1	7,60±0,10	9,47±0,13	+ 24,60	+ 21,09
	2	6,50±0,11	8,65±0,09	+ 33,07	+ 27,76
	3	8,46±0,12	5,79±0,11	- 28,25	- 38,98
	4.	3,17±0,08	0	-100,00	-100,00
	5	6,32±0,13	8, 88±0,12	+ 40,50	+ 22,82
V	1	7,20±0,12	7,82±0,10	+ 8,61	
	2	6,11±0,10	6,77±0,11	+ 10,80	
	3	8,53±0,11	9,49±0,12	+ 11,25	
	4.	3,04±0,10	4,14±0,08	+ 36,18	
	5	6,49±0,12	7,23±0,13	+ 11,40	

Notă: Loturile sunt diferențiate în text.

Genurile de microorganisme: 1–Bifidobacterium, 2–Lactobacillus, 3–Escherichia, 4–Proteus, 5–Enterococcus.

Așadar, în condiții de laborator (*in vivo* pe șoareci albi) s-a constatat că este rațională includerea enterococilor autohtoni în componența asociațiilor sau preparatelor microbiene, destinate fortificării sănătății organismului (profilaxiei dismicrobismului intestinal și disfuncțiilor diareice).

Concluzii

1. Enterococii pot fi considerați ca parte componentă a microbiocenozei tubului digestiv, deoarece au fost izolați din toate mostrele de conținut intestinal studiate.

2. Tulpinile autohtone de enterococi au manifestat proprietăți utile sporite pentru organism, confirmate de indicii sporți ai activității antagoniste și capacității adezive.

3. Monotulpinile de enterococi specifice tubului digestiv uman au demonstrat un nivel mai pronunțat de activitate antagonistă și capacitate adezivă, comparativ cu cele specifice tubului digestiv al animalelor domestice tinere.

4. Experimental, s-a constatat rațional de a include tulpini de enterococi autohtoni în componența asocia-

țiilor sau preparatelor microbiene, destinate fortificării sănătății tubului digestiv (în caz de dismicrobism intestinal și disfuncții diareice).

Bibliografie

1. ALIONA VELCIU, MARIA TIMOȘCO, NATALIA SAINSUS. Constituirea bacteriocenozei intestinale la copii în condiții de maternitate. În: Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Ediția V. Vol. I. Chișinău, 2004, p. 508-512.
2. ALIONA VELCIU, MARIA TIMOȘCO, NATALIA SAINSUS, VICTORIA PROCA. Dinamica particularităților bacteriocenozei intestinale la copii de vârstă fragedă în condițiile presingului ecologic. // Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Ediția VII. Vol. II. Chișinău, 2006, p. 38-42.
3. ALIONA VELCIU, MARIA TIMOȘCO, NATALIA SAINSUS, VICTORIA PROCA. Dinamica constituirii bacteriocenozei intestinale la copii. // Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Ediția VIII. Vol. I. Chișinău, 2007, p. 229-233.
4. ALIONA VELCIU, MARIA TIMOȘCO, NATALIA SAINSUS, VICTORIA PROCA. Bacteriocenoza intestinală a copiilor cu divers mod de constituire. În: Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Chișinău. - 2008. - Ediția IX. - Vol. 2. - P. 61-64.
5. Dughera L., Elia C., Navino M., Cisarò F. Effects of symbiotic preparations on constipated irritable bowel syndrome symptoms. // Acta Biomed. - 2007. - 78(2):111-116.
6. FLOREA NATALIA, TIMOSHCO MARIA, PERDE DIANA, BOGDAN VICTORIA. Enterococci role in intestinal pathologies and body health maintenance. // 2nd Internațional Conference „Microbial Biotechnology-9-10 OCTOBER. Chișinău MOLDOVA– 2014. – P.130
7. Kim P.I., Jung M.Y., Chang Y.H. et al. Probiotic properties of Lactobacillus and Bifidobacterium strains isolated from porcine gastrointestinal tract. // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2007. - 74(5):1103-1111.
8. MARIA TIMOȘCO, ANA LEORDA, LUCIA POPANU, ALIONA VELCIU. Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. În: Analele științifice ale USM, seria “Științe chimico-biologice”. Chișinău, 2006, p. 80-83.
9. MARIA TIMOȘCO. Starea de dismicrobism intestinal consecință negativă a influenței stresogene asupra macroorganismului. În: Creșterea impactului cercetării și dezvoltarea capacității de inovare. Rezultatele comunicărilor la Conferința științifică cu participare internațională 21-22 septembrie UȘM . Chișinău. – 2011. – VI. - P.113
10. Nguyen T.D., Kang J.H., Lee M.S. Characterization of Lactobacillus plantarum PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. //Int. J. Food Microbiol. – 2007. - 113(3):358-361.
11. Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Gómez N. et al. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasserii CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. //Int. Microbiol. – 2006. – 9 (1):47-52.
12. SAINSUS NATALIA, TIMOȘCO MARIA, VELCIU ALIONA. Disfuncțiile diareice și bacteriocenoza intestinală la copii de vârstă fragedă. În: Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Ediția VI. Vol. II. Chișinău, 2005, p. 51-55.
13. TIMOȘCO MARIA. Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău. – 2005. – 172 p.
14. VELCIU ALIONA, TIMOȘCO MARIA, CIOCHINĂ VALENTINA, ȚUREA VALENTIN, HORODIȘTEANU-BANUH ADELA. Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Chișinău: 2011. 38 p.
15. VICTORIA BOGDAN, MARIA TIMOȘCO. Unele proprietăți probiotice ale microorganismelor genului Enterococcus – reprezentant al bacteriocenozei intestinale. În: Creșterea impactului cercetării și dezvoltarea capacității de inovare. Rezultatele comunicărilor la Conferința științifică cu participare internațională, 21-22 septembrie UȘM. Chișinău. – 2011. – VI. - P.111.
16. М.А. ТИМОШКО, А.В. ВЕЛЧУ, В.М. ЛЫЗЛОВ, В.К. БОГДАН. Целенаправленное формирование саногенного бактериоценоза пищеварительного тракта у детей раннего возраста. В: Научные Труды II съезда Физиологов СНГ. Москва–Кишинэу: Медицина–Здоровье, 2008. с. 243.

Liuba Neamțu, Svetlana Șciuca
SINDROAME CLINICE ÎN PNEUMONII CU MYCOPLASMA LA COPII

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

(Rector – MC AȘM, dr. hab. med., profesor universitar Ion Ababii)

Departamentul Pediatrie

(Șef Departamentului - dr. hab. med., profesor universitar Ninel Revenco)

SUMMARY

CLINICAL SYNDROMES OF MYCOPLASMA INFECTION IN PNEUMONIA IN CHILDREN.

Key words: mycoplasma infection, community acquired pneumonia, children

Introduction. Recent studies reported that *Mycoplasma pneumoniae* play a significant role as causes of community-acquired pneumonia in children of all ages. *M.pneumoniae* pneumonia has been reported in 10-40% of community-acquired pneumonia in children.

Objective of our study was to determine clinical syndromes of mycoplasma respiratory infection in children.

Material and methods. Diagnosis of micoplasma infection was based on high levels of specific antimicoplasmal antibodies determined by ELISA. The clinical syndromes were compared between children who tested positive for *Mycoplasma* infection and those whose results were negative.

Results. The study included 287 children, aged 5 months - 7 years, with pneumonia. 141 children completed the study: 113 patients with *M.pneumoniae* infection and 28 children with *M.hominis* and 146 children without *M.pneumoniae* infection. The clinical picture has been represented mostly by cough, bronhoobstructive syndrome, and allergic dermatitis.

Conclusion. The present study confirms that mycoplasma infection plays important role in community – acquired pneumonia and suggesting the necessity of administration of therapeutic program for control of infectious inflammatory process in Mycoplasmal respiratory diseases.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, внебольничная пневмония, дети

Актуальность. Исследования последних лет показали важную роль микоплазменной инфекции при внегоспитальных пневмониях. В 10-40% *M.pneumoniae* является возбудителем внебольничной пневмонии.

Целью данного исследования является изучение клинических синдромов микоплазменной инфекции при внегоспитальной пневмонии у детей.

Материалы и методы. Диагноз микоплазменной пневмонии был подтверждён наличием повышенного титра специфических антител, определяемых иммуноферментным методом. Сравнение клинических синдромов внебольничной пневмонии проводилось между детьми с микоплазменной пневмонией и пневмонией с другой этиологией.

Результаты. В исследование включено 287 детей с пневмонией в возрасте от 5 месяцев до 7 лет. При получении данных титра специфических антител дети были разделены на 2 группы: 141 ребёнок с инфекцией *M.pneumoniae* и *M.hominis* и группа контроля – 146 детей без микоплазменной инфекции. Клиническая картина была представлена кашлем, ассоциированным с обструктивным бронхитом, аллергическим дерматитом.

Заключение. Данная работа подтверждает важную роль микоплазменной пневмонии у детей разных возрастных групп. Пациентам с подозрением на микоплазменную инфекцию необходимо проведение специфических методов диагностики для определения этиологического агента и назначение комплексных методов лечения по контролю микоплазменной инфекции

Actualitatea.

În structura morbidității la copii infecțiile acute ale tractului respirator inferior sunt printre cauzele principale, dintre care pneumonia comunitară prezintă una din cele mai răspândite și grave forme ale infecțiilor

respiratorii acute la copii, cu rata înaltă de îmbolnăvire [6].

În Republica Moldova prevalența pneumoniilor comunitare la copil constituie 110-150 la 10 000 pe parcursul anilor 2000 – 2010, iar mortalitatea copiilor

până la 5 ani prin pneumonie a constituit în anul 2000 – 29%, cu o scădere în anul 2010 – 21%. În România, pneumonia rămâne principala cauză de deces la copiii sub 5 ani, conform datelor OMS în anul 2000 – 35% și anul 2010 - 29%.

Pe parcursul ultimelor decenii morbiditatea înaltă prin infecție cu *Mycoplasma* a fost diagnosticată la școlari și adolescenți, iar la copiii sub 5 ani se consideră o infecție minoră. Conform ultimelor studii, copiii de vârstă mică sunt supuși în măsură egală cu cei de 5-15 ani infectării cu *M.pneumoniae* și evoluția pneumoniei este mai severă în comparație cu copiii mai mari [5].

Frecvența infecției micoplasmice în PC la copiii sub 5 ani, raportată de Waris, este de 21%, iar rata spitalizării este invers proporțională vârstei: 57% din copiii spitalizați sunt de vârstă sub 4 ani, 5% copii de 5-9 ani și 9% de 10-14 ani [3].

Diagnosticul de pneumonie comunitară micoplasmică este stabilit în 30-40% cazuri doar la sfârșitul primei săptămâni de boală, deoarece boala nu are semne clinice și obiective distincte, deseori copiii fiind tratați cu diagnosticul „infecția căilor respiratorii”, „gripă” sau „pneumonie de etiologie nedeterminată” [7].

Mycoplasma, ca microorganism intracelular influențează răspunsul imun al copilului și procesele inflamatorii în sistemul respirator, condiționând instalarea hiperreactivității bronșice, cu dezvoltarea ulterioară a bronhospasmului, *wheezingului* [5,6,10]. Infectarea cu *Mycoplasma* contribuie la agravarea sindromului bronhoobstructiv, menține în timp durata accesului de *wheezing* cu o persistență a semnelor catarale respiratorii. Studiile științifice au demonstrat că în 32-68 % cazuri factorul etiologic în accesele de astm revine micoplasmiei, iar în 32-90% cazuri este agentul patogen al bronșitei obstructive [1,6].

Obiectivul studiului constă în evaluarea sindroamelor clinice ale infecției micoplasmice la copii cu pneumonie comunitară.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 287 copii cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 7 ani cu bronhopneumonie, bronșită acută obstructivă, astm bronșic – maladii confirmate în baza criteriilor de certitudine clinice și explorative.

Fiecărui pacient internat în Clinica de Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului i-a fost per-

fectată fișa medicală de staționar (formularul 112/e) cu respectarea cerințelor față de completarea a documentelor medicale, iar selectarea pacienților pentru loturile de studiu s-a realizat prin evaluarea datelor anamnestice, clinice, paraclinice, radiologice și cu respectarea criteriilor de includere și excludere. Criteriile de excludere a pacienților din cercetare au fost următoarele: copii cu malformații congenitale (ale sistemelor bronhopulmonar, cardiovascular, nervos central), copii cu vârsta sub 5 luni și mai mari de 7 ani, copii cu pneumonie cu evoluție trenantă, cu pneumonie ca boală concomitentă în procesele cronice bronhopulmonare (fibroza chistică, alveolită fibrozantă, boală bronșiectatică, displazia bronhopulmonară). Criteriile de includere a pacienților în acest studiu sunt: vârsta 5 luni – 7 ani, copii cu pneumonie comunitară, prezența opacifierii la radiografia pulmonară (criteriul radiologic de pneumonie), pacienți cu bronșită obstructivă, cu astm bronșic.

Infecția micoplasmică a fost confirmată prin prezența anticorpilor specifici de tip IgG și IgM la *Mycoplasma hominis* și *Mycoplasma pneumoniae* în titru diagnostic determinat prin tehnici imunoenzimice de laborator.

Designul lucrării prevede constituirea a două loturi de pacienți, care au fost selectați în funcție de rezultatul cercetărilor imunologice ale titrului de anticorpi specifici pentru infecția micoplasmică. Lotul de studiu a inclus 141 copii, dintre care 87 pacienți au fost diagnosticați cu infecția *M.pneumoniae*, 28 copii cu *M.hominis* și în 26 cazuri s-a constatat o coinfecție mixtă *M.pneumoniae* + *M.hominis*. Lotul martor l-au constituit 146 copii cu patologie infecțioasă bronhopulmonară micoplasma-negativ, confirmată prin titru subdiagnostic al anticorpilor specifici la *Mycoplasma*.

Rezultate. Lotul de studiu, copii cu infecția micoplasmică pozitivă, a inclus 141 copii cu pneumonii comunitare – 113 cazuri de etiologie *M.pneumoniae* și 28 copii cu infecție de tip *M.hominis*, iar lotul martor – 146 copii cu pneumonii de etiologie nonmicoplasmică. Vârsta medie a copiilor din studiu a constituit $2,52 \pm 0,14$ ani. Analiza distribuției sezoniere a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică pe parcursul anului nu a pus în evidență o predilecție sezonieră în comparație cu pneumoniile de altă etiologie (fig. 1).

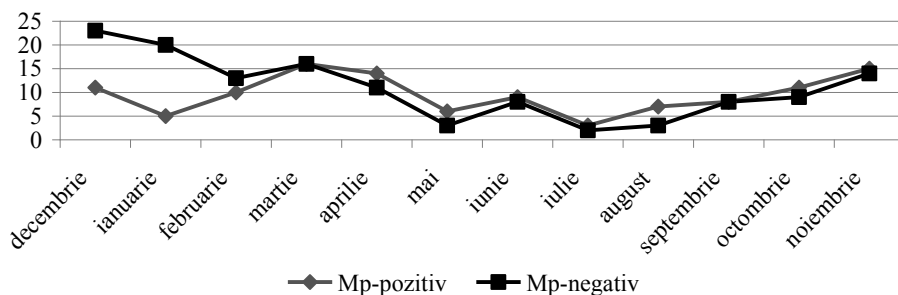


Fig.1. Distribuția sezonieră a cazurilor de pneumonie de etiologie micoplasmică la copii

Vârsta medie a copiilor cu infecția micoplasmică respiratorie și copiilor cu infecție respiratorie de altă etiologie nu diferă ($2,52 \pm 0,14$ ani vs. $2,03 \pm 0,13$ ani). Frecvența mai înaltă a infecției micoplasmice este în grupul copiilor de vârstă 1 – 3 ani, care atinge 47,5% (67 copii) (fig.2).

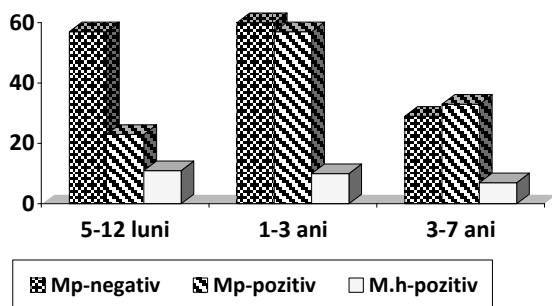


Fig.2. Distribuția pacienților din lotul de studiu în relație cu vârstă copiilor

Pentru evaluarea interrelațiilor de vârstă ale copiilor cu factorii etiologici în pneumoniile comunitare pacienții din ambele loturi au fost repartizați în grupe de vârstă: 5 luni – 1 an, 1 an – 3 ani, 3 ani – 7 ani. În lotul de studiu al copiilor cu pneumonii *Mycoplasma*-pozitiv, 34 copii (24%) aveau vârsta sub 1 an, 67 copii (47,5%) aveau vârsta de 1–3 ani și 40 copii (28%) – vârstă preșcolară. Grupul micoplasma-negativ a inclus 57 copii (39%) cu vârsta sub 1 an, 60 copii (41%) sub 3 ani și 29 copii (20%) între 3 ani și 7 ani.

Investigațiile imagistice (radiografia cutiei toracice) la copiii sugari *Mycoplasma*-pozitivi în 26% cazuri au pus în evidență o localizare unilaterală a opacităților – zone de condensare pulmonară, care confirmau diagnosticul de pneumonie; în 71% cazuri au fost afectați ambii plămâni cu zone de infiltrație pulmonară. Din numărul total de examinări radiologice pulmonare efectuate în acest grup de pacienți, în 8,8% cazuri pneumonia s-a complicat cu leziuni inflamatorii ale pleurei, vizualizate prin revărsat pleural, placă pleurală.

Comorbiditățile de localizare respiratorie la copiii lotului de studiu de vârstă de 6 luni – 1 an se prezentau frecvent prin bronșita acută obstructivă (82%), mai rar – rinofaringita acută (15%). Stările comorbide extrarrespiratorii la acești pacienți erau reprezentate cu o frecvență de 53% de anemie (fiecare al doilea copil), dermatită atopică în 26% cazuri. În lotul martor 63% cazuri de pneumonie au fost asociate cu bronșita acută obstructivă, în 3,5% cu astmul bronșic și în 10% cazuri cu afectarea căilor respiratorii superioare (rinită, faringită); dermatita atopică (19%) și anemia (25%) fiind mai puțin caracteristice pentru copiii cu pneumonii de alte etiologii decât *Mycoplasma*. Focare de pneumonie cu localizare bilaterală s-au confirmat la fiecare al doilea copil (50%), iar prezența unilaterală a focarelor de condensare pulmonară s-a constatat mult

mai frecvent la copiii cu pneumonii nonmicoplasmice (40%).

La copiii micoplasma-pozitivi de vârstă 1–3 ani pneumonia, în 76%, a fost asociată cu bronșita obstructivă, în 9% cu astmul bronșic și 4,4% cu afectarea căilor respiratorii superioare (rino-faringită), dermatita alergică (30%). Radiologic, opacități bilaterale pulmonare au fost diagnosticate în 43%, iar fiecare al doilea copil (50%) a realizat focare de condensare pulmonară unilaterală. Complicațiile pulmonare în acest lot de pacienți au inclus placa pleurală în 13,4%, atelectazie în 4,5% și pleurezie în 1,5% cazuri.

În lotul martor de copii cu vârstă 1–3 ani pneumonia s-a asociat ceva mai rar cu sindromul bronhoobstructiv (66% cazuri de bronșită obstructivă și 10% – astmul bronșic), iar rino-faringita acută a fost confirmată în 6,7% cazuri, dermatita alergică s-a diagnosticat de 2 ori mai rar (16% copii). În etiologiile nonmicoplasmice pneumonia bilaterală a fost diagnosticată în doar 1/3 cazuri (35%), astfel predomina localizarea unilaterală a focarelor de condensare pulmonare (53%), iar în 3% cazuri radiologic se vizualizau opacități confluențe. Complicațiile pulmonare la copiii din lotul martor s-au prezentat prin reacții ale pleurei (11,7%), atelectazii segmentare și subsegmentare (3,3%), revărsat pleural (3,3%).

La copiii de vârstă preșcolară, atât în grupul de studiu cât și în lotul de control, bronșita obstructivă se asocia pneumoniei la fiecare al doilea copil (52,5% și 51%, respectiv), astmul bronșic de diferit grad de severitate a fost confirmat în 1/3 cazuri (32,5% și 31%, respectiv), rino-faringita acută la 3% copii, dermatita alergică – în 18% și 17%, respectiv.

Conform datelor literaturii de specialitate, prezența *M.pneumoniae* este unul din factorii care facilitează apariția dereglărilor în imunitatea respiratorie locală, condiționând hiperreactivitatea bronșică, cu dezvoltarea ulterioară a bronhospasmului, care se realizează în bronșita acută obstructivă mai frecvent la copiii cu pneumonie micoplasma-positivă în diferite grupuri de vârstă.

La copiii preșcolari cu infecție micoplasma-positivă localizarea unilaterală s-a diagnosticat mai frecvent (50%), în comparație cu afectarea pulmonară bilaterală – în numai 35%. Iar în lotul martor atât afectarea unilaterală cât și bilaterală a fost radiologic confirmată în măsură egală (44,8% cazuri pentru localizarea unilaterală și 48% pentru cea bilaterală). Complicațiile pulmonare au inclus în 17,5% placa pleurală, pleurezie în 7,5%, atelectazie în 20% din numărul total de copii micoplasma-pozitivi. La copii micoplasma-negativi atelectazie s-a diagnosticat în numai 3% cazuri, dar placa pleurală a fost mai mult caracteristică pentru acest grup de copii (27,6%). Caracteristica clinică și evoluția bolii în grupul de studiu sunt prezentate în figurile 3,4,5,6,7, fiind dată în comparație cu copii cu pneumonie de altă etiologie nespecificată.

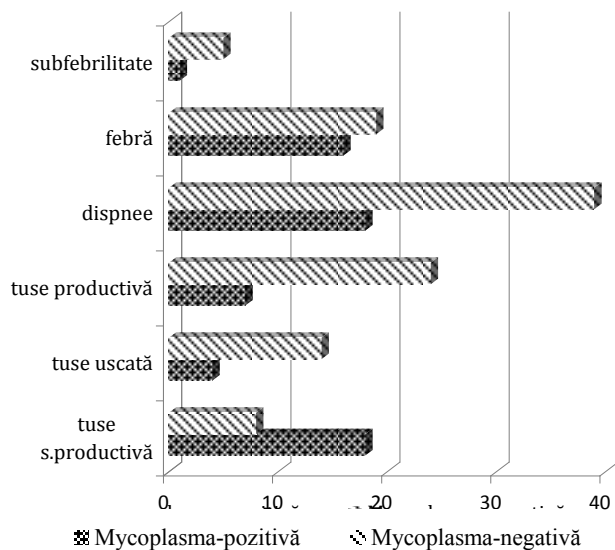


Figura 3. Semnele clinice ale infecției micoplasmice la copiii sugari

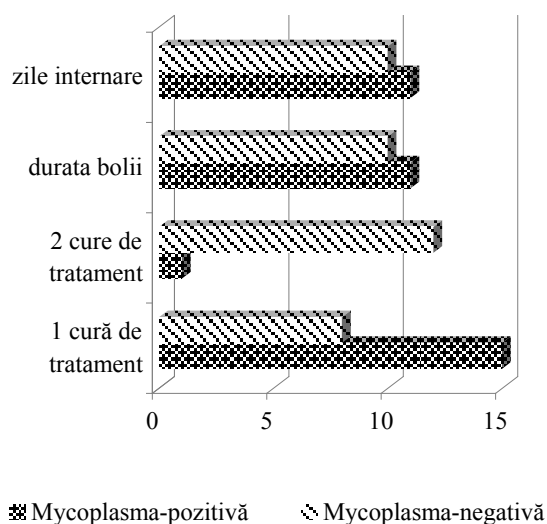


Figura 4. Evoluția bolii la copiii sugari cu infecție micoplasmică

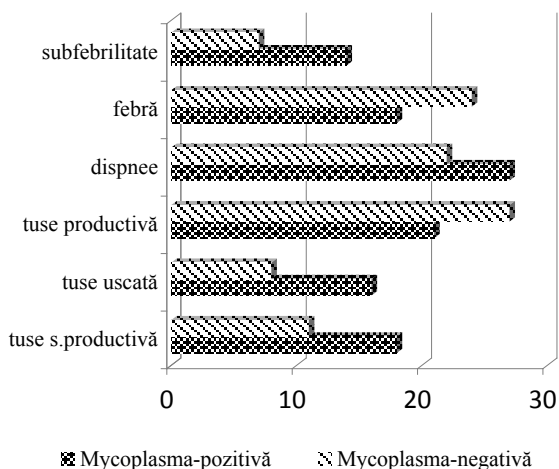


Figura 5. Caracteristica clinică a infecției micoplasmice în grupul copiilor de 1-3 ani

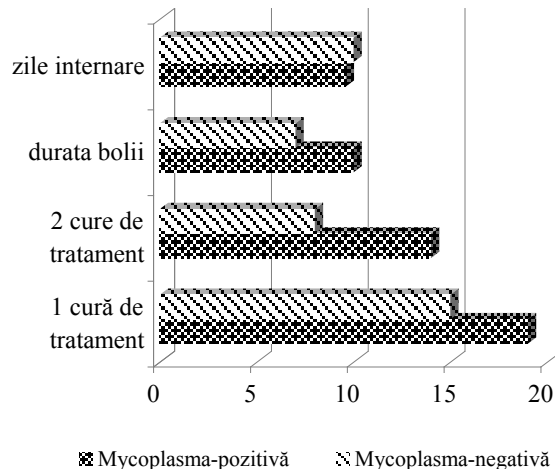


Figura 6. Evoluția bolii la copiii de 1-3 ani din studiu cu infecție micoplasmică

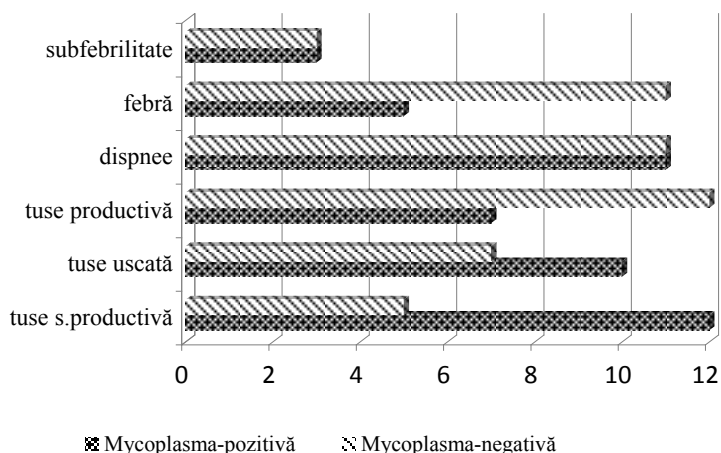


Figura 7. Caracteristica clinică a infecției micoplasmice la copiii de vârsta preșcolară

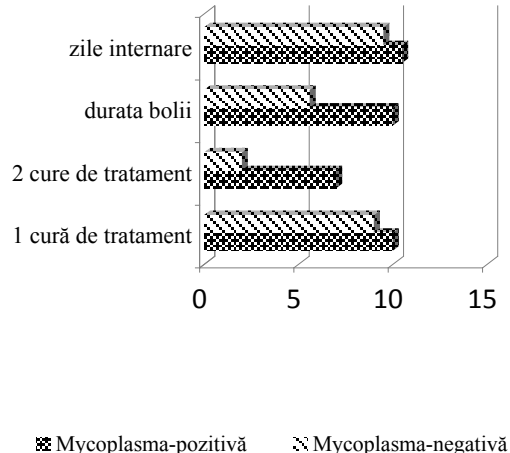


Figura 8. Evoluția bolii la copiii de vârsta preșcolară din studiu

Sindromul cataral respirator în pneumonii cu *M.pneumoniae* la copii este prezentat prin tuse preponderent cu caracter semiproductiv, chinuitor. Cu majorarea vârstei copiilor apare ca simptom clinic în perioada de debut al pneumoniilor - sindromul de tuse uscată. Respirația dificilă (dispneea) se asociază sindromului respirator în pneumonii cu etiologie micoplasmică la copii în vârstă de 1-7 ani.

Cifrele majorate ale temperaturii corporale (>38°C) nu au fost caracteristice infecției micoplasmice la copiii din acest studiu, mai frecvent s-a determinat o subfebrilitate. Așadar, în grupul copiilor sugari cu patologie respiratorie de etiologie micoplasmică febră >38°C a fost apreciată în 12% cazuri (18/67), iar în aceeași grupă de vârstă fără infecția micoplasmică febra mai mare de 38°C a fost înregistrată în 33% cazuri (19/57). În grupul copiilor 12 luni – 3 ani cu infecție micoplasmică febra >38°C s-a înregistrat în 26,9% (18/67) cazuri, iar la copii micoplasma-negativi în 40% (24/60). La fel, și la copiii de vârstă preșcolară fără infecția micoplasmică febra a fost înregistrată mai frecvent în 38% (11/29), iar în grupul micoplasma-positiv în 12,5% (5/40). În toate grupele de vârstă cu afecțiuni bronhopulmonare micoplasma-negative s-au înregistrat mai frecvent valori majorate ale temperaturii corporale (>38°C) în comparație cu copiii micoplasma-positivi. Datele obținute diferă de datele prezentate în studiul efectuat de Huong, Esposito [1].

Până la confirmarea diagnosticului etiologic de infecție micoplasmică pacienții din lotul copiilor până la un an, în majoritatea cazurilor, au urmat o cură de tratament, iar cu majorarea vârstei, până la stabilirea diagnosticului de infecție micoplasmică respiratorie copiilor le-au fost administrate câte 2 și mai multe cure de tratament antibacterian, cu preparate din diferite grupe antibacteriene (amoxiciline, cefalosporine, aminoglicozide). La copiii cu infecție micoplasmică, în toate grupele de vârstă, evoluția bolii a fost cu o durată mai mare în comparație cu copiii din lotul de control (în medie 10,4±0,64 zile versus 7,04±0,45), durata medie a tratamentului în staționar a constituit 10-14 zile (fig.4,6,8).

Conform datelor de literatură, infecția micoplasmică nu are semne clinice distinctive, prin care este posibil de a stabili diagnosticul de certitudine [4], ceea ce confirmă rezultatele obținute în studiul prezent, care nu a pus în evidență manifestări clinice specifice acestui tip de infecții.

Diagnosticul de infecție micoplasmică impune efectuarea testelor serogice, ceea ce permite confirmarea implicării *Mycoplasma* în etiopatogenia procesului infecțios-inflamator bronhopulmonar. Manifestările clinice, radiologice poartă un caracter orientativ și nu pot servi drept argument concludent pentru diagnosticul "infecție respiratorie de etiologie micoplasmică".

Concluzii.

• Infecția micoplasmică în practica pediatrică poate afecta orice grup de vârstă.

• Semnele clinice, datele radiologice poartă un caracter orientativ în suspectarea pneumoniei de etiologie micoplasmică, ceea ce argumentează efectuarea investigațiilor serologice specifice pentru un diagnostic etiologic concludent.

• Studiul a demonstrat importanța stabilirii diagnosticului etiologic al pneumoniilor comunitare la copii pentru ajustarea tratamentului antibacterian.

Bibliografie

1. Esposito S., Blasi F. et al, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. *European Respiratory Journal* 2001; 17: 241-245

2. John S.D., Janaki Ramanathan et al, Spectrum of clinical and radiological findings in Paediatric *Mycoplasma Pneumonia*, *Radiographics* 2001; 21: 121-131

3. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9:109-14

4. Vervolet Leticia Alves, Marguet C., Camargos P., Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias, *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 2007; 11(5):507-514

5. Waites K., Talkington D., *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen, *Clinical Microbiology Reviews* october 2004, p.697-728

6. Вишнякова Л., Никитина М., Петрова С. // Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей, *Пульмонология* 2005; 3: 43-47

7. Королёва Е.Г. Роль острой микоплазма пневмонии инфекции в формировании и течении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей, 2003, автореферат.



© Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc, D. Harea

Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc, D. Harea
EVOLUȚIA NATURALĂ A DIABETULUI GESTAȚIONAL
Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"
(Șef catedră – dr. med., conf.univ. Vudu Lorina)

SUMMARY

THE NATURAL HISTORY OF GESTATIONAL DIABETES

Keywords: gestational diabetes, diabetes mellitus, antibodies, GAD, ICA

Gestational diabetes is the most common metabolic disorder of pregnancy, complicating 1-3% of all pregnancies. Women diagnosed with gestational diabetes are at increased risk for diabetes later in life with world wide reported incidence rate ranging widely from 6 to 62%. Most women with gestational diabetes who develop diabetes after pregnancy will develop type 2 diabetes, but the diagnosis of gestational diabetes may also identify women at increased risk for type 1 diabetes. Autoantibodies to pancreatic β -cell antigen precede the clinical onset of type 1 diabetes, which represents the endpoint of a chronic immune-mediated destruction of insulin producing β -cells. In first-degree relatives, the presence of two or more autoantibodies (ICA, GAD, IA2) is highly predictive for the development of type 1 diabetes. An increased body mass index before pregnancy, age over 40 years and an increased level of C-peptid can be predictors of diabetes mellitus type 2 after gestational diabetes. Hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can have the following postpartum evolution: normalization of blood sugar; preservation of hyperglycaemia and development of diabetes mellitus or can be a predictor for the endpoint of a chronic immune-mediated destruction of insulin producing β -cells. However, information concerning the prevalence and predictive value of this factors in women with gestational diabetes is scarce. Here we describe four cases of diabetes mellitus complicating pregnancy, with different evolution after delivery.

РЕЗЮМЕ

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА

Ключевые слова: гестационный диабет, сахарный диабет, антитела, anti-GAD (к глутаматдекарбоксиллазе), ICA (к островковым клеткам поджелудочной железы)

Гестационный диабет является наиболее распространенным метаболическим осложнением беременности, встречаясь примерно в 1-3% случаев. Риск развития впоследствии сахарного диабета колеблется между 6 и 62%. Женщины с гестационным диабетом в анамнезе, после родов чаще всего развивают сахарный диабет 2 типа, но не исключается риск развития впоследствии сахарного диабета 1 типа. Как правило, началу сахарного диабета 1 типа предшествует появление антител к антигенам β -клеток поджелудочной железы, инициируя аутоиммунное разрушение клеток секретирующих инсулин. Предикторами возникновения сахарного диабета 1 типа можно считать родственников первой степени с сахарным диабетом и наличие одного или более антител (ICA, anti-GAD, IA2). Факторами риска для развития сахарного диабета 2 типа в послеродовом периоде можно считать высокий индекс массы тела до беременности, возраст после 40 лет и высокий уровень C-пептида. Гипергликемический синдром диагностированный во время беременности имеет три варианта развития в послеродовом периоде: нормализация уровня сахара, сохранение гипергликемии и развитие сахарного диабета или развитие начальной стадии аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы с последующим сахарным диабетом 1 типа. Тем не менее, нынешние знания о распространенности и прогностическом значении этих факторов у женщин с гестационным сахарным диабетом являются недостаточными. В статье описываются четыре случая беременности, осложненные гестационным диабетом, с разной эволюцией в послеродовом периоде.

Introducere. Diabetul gestațional (DG) reprezintă orice alterare a toleranței la glucoză, manifestată prin hiperglicemie de diversă severitate, apărută sau determinată în timpul sarcinii [3].

În baza datelor epidemiologice, DG este diagnosticat la 4% dintre femeile însărcinate de rasă caucazi-ană. Prevalența DG este greu de apreciat, se presupune că ea ar varia între 1 și 14% (media fiind de 7%),

conform altor date DG poate afecta 25% din femeile însărcinate, cifrele fiind dependente de populația de femei studiate și de frecvența utilizării testului oral de toleranță la glucoză (TOTG) ca metodă de diagnostic [1,8,12,13].

Apariția DG este determinată de stresul fiziologic căruia sunt supuse celulele- β pancreatice în timpul sarcinii, iar capacitatea organismului de a păstra toleranța la glucoză este direct proporțională cu rezervele acestor celule. În timpul sarcinii sensibilitatea la insulină scade de două ori, iar creșterea secreției postprandiale de insulină se produce doar spre trimestrul trei [6]. DG se dezvoltă ca rezultat al incapacității celulelor- β de a secreta insulină într-o cantitate suficientă pentru depășirea scăderii fiziologice a sensibilității la insulină, menținând astfel nivelul euglicemic. Au fost prezentate argumente că alterarea funcției secretoare a celulelor- β se menține și în perioada post-partum [4].

Către factorii de risc pentru dezvoltarea DG se referă: istoricul familial de obezitate sau diabet zaharat, pe linie maternă în principal; alți factori de risc pentru diabet, independenți de sarcină (vârstă > 35 de ani, supraponderare sau obezitate, greutatea mamei la naștere (4 kg), fumat, multiparitate, IFG sau IGT în antecedente, etnie cu risc crescut); anamnestical obstetrical agravat – DG în antecedente, creștere ponderală excesivă, copii macrosomi sau hipotrofici, exces de lichid amniotic, sterilitate, moarte fetală, avorturi spontane, metroragii în primul trimestru de sarcină, malformații congenitale, HTA sau toxemie gravidică, infecții urinare recidivante); particularitățile de evoluție a sarcinii prezente – exces ponderal rapid, în primele 6 luni; macrosomie sau hipotrofie fetală, înainte de săptămâna a 24-a de sarcină, exces de lichid amniotic, infecții urinare recidivante, tensiune arterială > 135/85 mmHg, iminență de avort sau naștere prematură, utilizarea de beta-mimetice pentru întreruperea contracțiilor, sindromul de ovar polichistic, rasa „non albă”, diete sărace în fibre și bogate în alimente cu index glicemic crescut, sedentarism [8,12].

DG se poate manifesta prin trei forme clinice: 1) diabet sau alte modificări ale metabolismului glucidic preexistente sarcinii, însă nediagnosticate; 2) ATG determinată de sarcină și, o formă rar întâlnită, – 3) faza timpurie a diabetului zaharat (DZ) tip 1, prezentat de distrucția autoimună a celulelor- β . La femeile cu prima formă de DG în perioada post-partum persistă diabetul zaharat sau AGB și/sau ATG. În cazul prezenței ATG determinate de sarcină, în perioada post-partum toleranța la glucoză poate reveni la normal, însă persistă riscul de a dezvolta DZ tip 1 sau 2 pe viitor. Riscul de dezvoltare a DZ tip 1 în următorii 3 ani este evident crescut în cazul când în timpul sarcinii sunt deja prezente etapele timpurii de distrucție autoimună a celulelor- β pancreatice [4].

Riscul de a dezvolta una din patologiiile sus-numite în perioada post-partum este determinat de pre-

valența ATG și a DZ în populația generală, precum și de unii indici demografici, precum etnia, vârsta și obezitatea. În populația în care predomină ATG și DZ tip 1, DG este asociat cu creșterea mortalității și morbidității perinatale și a posibilității de a dezvolta DZ la mame [5]. În populația cu prevalența redusă a ATG și a DZ tip 1, influența DG asupra evoluției sarcinii este nesemnificativă, posibilitatea dezvoltării DZ la mame în perioada post-partum este mai mică, iar morbiditatea infantilă este neglijabilă. Dacă în primul caz screeningul și diagnosticarea DZG trebuie efectuate deja în primul trimestru, în al doilea caz este necesar screeningul în trimestru doi al sarcinii [10].

Femeile cu DZG netratat au risc crescut pentru dezvoltarea complicațiilor obstetricale și, ulterior, un risc de 50-70 % de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 în următorii 5 - 10 ani [1,8]. Copiii mamei diagnosticate cu DZG au șanse sporite de complicații perinatale (macrosomie, distocia umărului, leziuni ale plexului brahial, hipoglicemie) și risc pe termen lung de obezitate și DZ tip 2 [7].

Este demonstrat faptul că femeile care au suferit de DG sunt supuse unui risc crescut de a dezvolta ulterior atât DZ tip 2 cât și tipul 1, în comparație cu populația generală. Un factor de risc important în predicția dezvoltării DZ tip 1 pe viitor este prezența unuia sau mai multor anticorpi specifici diabetului zaharat (ICA, GAD, IA2 și IAA), fiind considerați mult mai semnificativi decât prezența DZ la una din rudele de gradul I a gravidei [2].

Un studiu efectuat în Germania a constatat că 18% dintre femeile cu DG au statutul autoimun compromis, titrul crescut de anticorpi fiind mai frecvent depistat la gravidele care au urmat insulinoterapie (29%), în comparație cu cele care au respectat regimul alimentar (11%). Mai frecvent se determină prezența unui anticorp anti-GAD – în 9,5% cazuri, anti-ICA – în 8,5% și anti-IA2 – în 4,1% cazuri, des asociate cu un IMC (indice al masei corporale) mic. Riscul de a dezvolta în perioada post-partum DZ tip 1 crește odată cu creșterea numărului de anticorpi determinați în serul sangvin. Lăuzele cu 2 anticorpi pot suferi de diabet zaharat tip 1 în 61% cazuri, iar prezența a 3 anticorpi crește riscul până la 81 % în următorii 2 ani post-partum. În ceea ce privește specificitatea statutului imun al gravidelor cu 2 anticorpi – prezența anticorpilor anti-ICA și GAD prezintă un risc mai sporit al DZ tip 1 (80%), în comparație cu statutul pozitiv pentru anticorpii anti-GAD și IA2 (22%). Un alt factor predictiv al dezvoltării diabetului zaharat tip 1 este anamneza obstetricală a mamei astfel încât, dacă numărul de sarcini până la sarcina actuală complicată cu DZG este mai mare, crește riscul de dezvoltare a diabetului zaharat tip 1 [9].

S-a observat că, odată cu nașterea copilului se constată o tendință de diminuare a numărului de autoanticorpi. Din cantitatea totală de anticorpi prezenți în timpul sarcinii, în perioada post-partum se pot întâlni:

anti-GAD 75%, anti-ICA – 35%, iar anti-IA2 la 30% dintre paciente. Aceste cifre confirmă faptul că sarcina exacerbează modificările autoimune preexistente. Nu se exclude că în timpul trimestrului trei celulele- β sunt

supuse atât acțiunii distructive a factorilor autoimuni, cât și stresului secretor indus de insulinorezistență. Drept consecință, are loc creșterea expresiei de autoantigeni, cu creșterea respectivă a anticorpilor [9].

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor cu diabet gestațional

	1	2	3	4
Vârsta (ani)	35	39	29	31
Termenul de gestație (săptămâni)	24	24	14	29
IMC anterior sarcinii (kg/m ²)	33	28	20	28
Antecedente eredocolaterale	Mama cu DZ 2	Neagravată	Neagravată	Bunica, tata cu DZ 2
Anamneza ginecologică:				
- sarcini	3	4	2	3
- avort spontan/ sarcină oprită în evoluție	1	-	-	1/1
- copii născuți/ greutatea	1/ 2980 g	3/ 2800 g, 3300 g și 3600 g	1/ 4800 g	
Glicemia bazală/mmol/l	6,0	9,0	9,7	6,8
TOTG (mmol/l):				
- inițial	6,0			6,8
- la 1 oră	5,5			11
- la 2 ore	7,2			9,8
C-peptidul (ng/ml)	3,1 (0,7 – 1,9)	1,4 (1,1-4,0)	1,12 (1,1-4,4)	3,4 (0,5-3,0)
Anti-GAD (N<10 E/ml)		<5	1960	<5
Profil glicemic:				
Pre/postprandial	↑/N	↑/↑	↑/N	↑/N
Tratamentul pe perioada sarcinii	IB 1 priză	IB+IP	IB 2 prize	IB 1 priză
Nașterea:				
- Termenul	38-39 săpt.	38-39 săpt.	33-34 săpt.	38-39 săpt.
- Rezolvarea sarcinii	cezariană planică	cezariană planică	cezariană planică	cezariană planică
- Greutatea la naștere	3500 g	3400 g	3000 g	3700 g
Investigații post-partum	6 luni -alterarea glicemiei bazale 12 luni – hiperglicemie, Anti GAD >2000	persistă hiperglicemia	persistă hiperglicemia	TOTG – normal
Diagnosticul post-partum	DZ tip 1 manifestat postpartum	DZ tip 2	DZ tip 1 cu debut în timpul sarcinii	
Tratament post-partum	IB+IP	ADO	IB+IP	–

În lucrarea de față ne-am propus drept scop prezentarea cazurilor clinice ale pacientelor cu diabet gestațional și analiza evoluției acestuia în perioada post-partum.

Discuții. În tabelul 1 sunt prezentate 4 cazuri clinice de evoluție a diabetului gestațional urmărite în condițiile Clinicii de Endocrinologie a IMSP SCR. În cazul primei paciente cu diagnostic diabet gestațional în perioada postpartum s-au observat valori nesemnificativ crescute ale glicemiei și, luând în considerație prezența obezității, s-au recomandat măsuri de opti-

mizare a stilului de viață, care au fost eficiente doar pe parcursul primelor 9 luni post-partum. Ulterior glicemiile s-au majorat până la 12 mmol/l fiind imposibil de controlat cu antidiabetice orale. Acest fapt a impus dozarea anticorpilor care a determinat un titru crescut (antiGAD >2000 E/ml), ceea ce confirmă etiologia autoimună a DZ. În acest caz diabetul gestațional a fost o manifestare a fazelor timpurii ale DZ 1. La a doua pacientă prezentată, după sarcină au persistat valori crescute ale glicemiei, aceasta fiind diagnosticată cu DZ 2 din cauza titrului negativ al anticorpilor anti-GAD <5 E/ml. În cazul 3 a fost prezentată o pacientă

la care DZ 1 s-a manifestat primar pe parcursul sarcinii, fiind confirmat cu antiGAD = 1960 E/ml. Ultimul caz prezentat este un exemplu de evoluție favorabilă a DG, post-partum timp de 1 an menținându-se valori normale ale glicemiei în TOTG. Însă acest fapt nu protejează pacienta de dezvoltarea unui diabet în perioadele ulterioare ale vieții, aceasta fiind repartizată în grupul persoanelor cu risc sporit pentru dezvoltarea DZ 2.

Concluzii

Pentru a evita complicațiile materne și fetale ale hiperglicemiei din cadrul diabetului gestațional este necesar screeningul acestuia prin evaluarea glicemiei bazale la toate femeile însărcinate și efectuarea TOTG la termenul de 24-26 săptămâni, în special la cele cu risc crescut pentru diabet. Odată diagnosticat, DG necesită diferențierea formelor acestuia: debut al DZ 1, diabet preexistent sarcinii, dar nedagnosticat sau dereglările metabolismului glucidic determinate de sarcină. Pentru diagnosticul DZ 1 ar fi necesară dozarea anti-GAD a cărui prezență este un factor de risc sporit pentru dezvoltarea DZ 1.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27, S88-S90.
2. Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kuhl C: Increased incidence of true type 1 diabetes acquired during pregnancy. *Br Med J* 294:275-279, 1987.
3. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation; WHO/NCD/NCS/1999.

4. Domhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;284 (New Series 77):1219-28.

5. Huddle K, England M & Nagar A. Outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa. *Diabetic Med* 1993;10:290-4.

6. Kiihl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2): 18-24.

7. Landon et al.»A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes». *New England Journal of Medicine*. Vol: 2009; 361: 1339-1348, No: 14, October 1.

8. Long S, Nelms M & Sucher K. Nutrition therapy and pathophysiology. Belmont, CA: Thomas Wadsworth, 2007.

9. Martin Fiichtenbusch, Karin Ferber, Eberhard-Standl, Anette-G. Ziegler, and participating centers Prediction of Type 1 Diabetes Postpartum in Patients With Gestational Diabetes Mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening A Prospective Multicenter Study.

10. Nelson-Piercy C, Gale EA. Do we know how to screen for gestational diabetes? Current practice in one regional health authority. *Diabetic Med* 1994;11:493-8.

11. Ragozin A.K., Arbatscaia N. Yu., Demidova I.Yu., Kolegaeva O. I., Ghestatsionny saharanny diabet: patogeneza, diagnostica, protoc vedenia [Gestational diabetes: pathogenesis, diagnosis, protocol reference].

12. Roman G., Craciun A. Diabetul zaharat și sarcina. In *Tratat Roman de Boli metabolice 1*, editat de Viorel-Șerban, Ed. Brumar Timișoara, 2010: 527-545.

13. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997; 278: 1078-1083.

Zinaida Alexa, Veronica Cernelev, Aristia Șeremet
PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI ÎN TIMPUL SARCINII
Catedra Endocrinologie USMF "Nicolae Testemițanu"
(Șef catedră – dr. med., conf. univ. Vudu Lorina)

SUMMARY

PREVENTING AND TREATING HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY

Thyroid pathology, being the most frequent endocrinopathy, develops especially in women of reproductive age, influencing the course of gestation. In fact, pregnancy has a potentially stimulating effect on the thyroid by changing thyroid function during pregnancy. The importance of normal levels of thyroid hormone is explained by their action on the development of all body systems and especially the fetal central nervous system. The issue of thyroid hormones deficiency in pregnant women needs to be known by physicians that monitor pregnancy, such as family physicians, endocrinologists, gynecologists and obstetricians. This paper comes with an explanation of pathogenetic changes in thyroid function during pregnancy, thyroid pathology screening and treatment recommendations for these changes.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Будучи самой распространенной эндокринопатией, заболевание щитовидной железы встречается чаще всего среди женского населения репродуктивного возраста, влияя при этом на последующие развитие беременности. В свою очередь беременность так же имеет потенциальное влияние на работу щитовидной железы. Поддержание оптимального уровня материнских тиреоидных гормонов объясняется его неотъемлемой ролью в развитии органов плода и, в первую очередь, органов центральной нервной системы. Поэтому, все врачи, которые ведут беременных – семейные врачи, эндокринологи и акушеры-гинекологи должны быть посвящены в проблему дефицита тиреоидных гормонов у этой части населения. В статье приведены ключевые моменты патогенеза щитовидной дисфункции при беременности, скрининг тиреоидной патологии и рекомендации по лечению данных заболеваний.

Introducere

Disfuncția tiroidiană ocupă primul loc în structura patologiei endocrine, după care se plasează diabetul zaharat și hiperparatiroidia. Patologia glandei tiroide în special de genă autoimună se întâlnește mai frecvent la femei de vârstă tânără, ceea ce presupune apariția disfuncțiilor în perioada reproductivă, având impact nefavorabil asupra sarcinii [1, 2, 7].

Prevalența hipertiroidiei este 5 din 1000, iar hipotiroidia se întâlnește în raport de 3 - 10 femei la 1000 de locuitori. Hipotiroidia maternă în sarcină este o stare patologică care poate fi ușor prevenită. Diagnosticul precoce corect al hipotiroidiei materne este foarte important, deoarece efectele adverse sunt critice pentru evoluția sarcinii și dezvoltarea fătului [12, 16, 19]. Este demonstrat că practic 4-7% dintre femeile de vârstă reproductivă nu se cunosc a fi cu hipotiroidie sau se află la risc de a dezvolta hipotiroidia în timpul sarcinii [16].

Diagnosticul hipotiroidiei este foarte simplu de stabilit dacă este prezentă hipotiroidia primară manifestă asociată cu prezența semnelor clinice evidente

confirmate de valori majorate ale TSH. Cu toate acestea, doar 20-30% dintre pacientele cu hipotiroidie manifestă prezintă simptome clasice ale maladiei, deoarece semnele clinice ale acesteia pot fi prezente și în alte stări patologice [20]

Sarcina afectează funcția glandei tiroide, și invers, disfuncțiile tiroidiene posedă efecte negative asupra evoluției sarcinii, prezentând pericol atât pentru mamă cât și pentru făt, din care motiv este necesar de a evidenția unele particularități de funcționare a glandei tiroide în timpul sarcinii [4, 5, 10, 18].

În timpul sarcinii funcția glandei tiroide este influențată de un șir de factori așa cum sunt: gonadotropina corionică, nivelul crescut de estrogeni, clearance-ul crescut al iodului, activarea deiodinazelor etc. Sub influența acestor factori crește volumul glandei tiroide cu 10% în regiunile cu aport suficient de iod și cu 20-40% în regiunile iod-deficitară. Creșterea volumului glandei tiroide, în timpul sarcinii, este un proces compensator ca urmare a majorării necesității de hormoni tiroidieni pentru dezvoltarea fătului. În această perioadă crește secreția de hormoni tiroidieni cu circa 50%, deoarece

În primul trimestru de sarcină acești hormoni trec de la mamă la făt și asigură creșterea sistemelor și organelor, astfel crește cu 50% și necesitatea fiziologică de iod în această perioadă de sarcină [1, 2, 18]. Datele post-partum statistice demonstrează că circa la 10-20% din femeile însărcinate sunt prezente titre înalte ale anticorpilor către tireoperoxidază (AntiTPO) și antitireoglobulină (AntiTG), acestea având o funcție normală a glandei tiroide. Dintre femeile cu eutiroidie în primul trimestru și AntiTPO, AntiTG pozitivi, 16% fac hipotiroidie în trimestrul II, iar 33-50% dezvoltă tiroidită post-partum. Sarcina este un test de stres pentru glanda tiroidă, evoluând spre hipotiroidie la femeile cu rezerve tiroidiene limitate sau cu deficit de iod [18].

Conform ghidurilor internaționale europene (European Thyroid Association 2014) și americane (American Thyroid Association 2011), pentru diagnosticul și managementul patologiei glandei tiroide în timpul sarcinii și post-partum, au fost stabilite câteva obiective de conduită a patologiilor tiroidiene în sarcină, cum ar fi: testele funcționale tiroidiene, hipotiroidia, tireotoxicoza, deficitul de iod, anticorpii tiroidieni și riscul de avort spontan, nodulii tiroidieni și cancerul tiroidian, tiroidita post-partum și recomandări de screening al patologiei tiroidiene [1, 2, 15, 18].

Fiziologia normală a glandei tiroide

Fiziologia glandei tiroide implică un lanț de conexiuni între hipotalamus, hipofiză, glanda tiroidă și țesuturile periferice, care determină clasificarea patologiei tiroidiene în funcție de nivelul de afectare. Astfel, hipotalamusul secretă tireoliberină (TRH), care posedă efect stimulator asupra hipofizei anterioare și aceasta, la rândul său, secretă hormonul tireotrop (TSH). Sub acțiunea TSH glanda tiroidă va secreta hormonii tiroidieni: triiodtironina (T_3) și tiroxina (T_4). Hormonul T_4 este secretat în totalitate de glanda tiroidă, cantitatea zilnică fiind de circa 100 mcg, la periferie acesta fiind convertit în T_3 . Astfel, doar 20% din cantitatea de T_3 este secretată direct de glanda tiroidă, și restul 80% provin din conversia T_4 în țesuturile periferice. Hormonii tiroidieni circulă în sânge cuplați cu proteinele, în special fracția globulinelor, în proporție de 99,9% pentru T_4 și 99% pentru T_3 , care este un hormon mai activ. Frațiile libere (active), circulante ale hormonilor tiroidieni astfel constituind 0,03% pentru T_4 și 0,3% pentru T_3 . Reglarea funcției tiroidiene este realizată prin feedback negativ între hormonii periferici T_3 , T_4 și hormonii centrali TRH și TSH. Luând în considerare particularitățile de secreție a hormonilor tiroidieni, putem concluziona că pentru aprecierea funcției glandei tiroide este suficientă aprecierea TSH și fT_4 [4, 5, 10, 11].

În funcție de nivelul de afectare, hipotiroidia poate fi primară, secundară sau terțiară. Hipotiroidia primară este determinată de leziunile de la nivelul glandei tiroide, din care motiv în acest caz se vor determina valori reduse ale fT_4 și, ca urmare a reglării prin feed-

back, TSH va fi majorat. În cazul hipotiroidiei centrale (secundare și terțiară), întâlnite în cazuri rare, în urma lezării hipofizei sau hipotalamusului va lipsi secreția stimulatorie a TSH sau a TRH și ca rezultat nivelul de fT_4 va fi micșorat [18].

Particularitățile fiziologice ale glandei tiroide la mamă și făt în timpul sarcinii

În timpul sarcinii, are loc creșterea concentrației de estrogeni care stimulează producția hepatică de globuline transportatoare de hormoni tiroidieni. În urma majorării cantității de globuline transportatoare de hormoni, se atestă o cantitate mai mare de T_3 și T_4 cu acestea, și respectiv vor scădea nivelul de fT_3 și fT_4 care prin feedback, vor stimula secreția de TSH și se va produce o stimulare a glandei tiroide. Un alt stimulator al glandei tiroide este și efectul gonadotropinei corionice (hCG), fiind o glicoproteină produsă de placentă, care structural este formată din 2 lanțuri α și β , fiind asemănătoare cu TSH. În trimestrul I de sarcină, hCG este cel mai puternic stimulator al glandei tiroide, astfel la momentul când hCG atinge valori maxime, TSH este inhibat [5]. În 20% cazuri, gravidele au valori reduse ale TSH și chiar în 2% cazuri se poate dezvolta hipertiroidia tranzitorie. În trimestrul II TSH începe să se normalizeze. În timpul sarcinii se poate observa creșterea filtrației glomerulare cu majorarea clearance-ului urinar al iodului și, ca rezultat, scade nivelul iodului în plasmă [6]. Creșterea clearance-ului iodului plasmatic este responsabilă de majorarea necesarului de iod la gravide. La femeile însărcinate se atestă activarea deiodinazelor (D_2 și D_3), în special celor din placentă, în urma acestor procese se formează T_3 sau rT_3 care nu posedă efect biologic, din care motiv se va produce hiperstimularea glandei tiroide ca mecanism de compensare în condiții de aport suficient de iod [10, 11, 12, 13, 14].

În timpul sarcinii, după cum am menționat mai sus, are loc o adaptare a funcției tiroidiene la necesitățile crescute de hormoni. Se atestă următoarele particularități: reducerea nivelului de TSH în I jumătate de sarcină întâlnită la 20-30% din gravide, nivelul T_4 și T_3 total este crescut de 1,5 ori față de cel normal; nivelul fT_4 în I trimestru este majorat la 2% gravide și la 10 % dintre femeile cu TSH suprimat, în special în sarcinile gemelare. În termene avansate ale sarcinii se poate determina un nivel minim-normal al fT_4 și TSH normal. Astfel, pentru monitorizarea tratamentului hipotiroidiei primare este necesar de evaluat în dinamică nivelul de fT_4 și al TSH-ului, iar în cazul hipotiroidiei secundare doar fT_4 [1, 2, 4, 18].

În cazul unui deficit de iod, sunt afectate mecanismele de adaptare, cu apariția efectului gușogen și scăderea relativă a valorilor de fT_4 , în unele cazuri determinând și apariția hipotiroidiei în sarcină, în special în cazul aportului insuficient de iod. Ghidul Asociației Europene a Tiroidei din 2014, recomandă ca aportul de iod în perioada de sarcină și lactație să fie de 250 mcg/zi, dar nu mai mult de 500 mcg pe zi [22].

În cazul zonelor cu aport suficient de iod se permite suplimentarea cu complexe ce conțin 150 mcg de iod, este ideal ca acest raport să fie și în perioada de concepție, timp de 3-4 luni [18].

Dezvoltarea glandei tiroide la făt are loc din săptămâna 7-9 de gestație. În săptămâna 10 începe captarea iodului și sunt detectabili foliculii tiroidieni, TSH și T_4 . Începând cu săptămâna 17, glanda tiroidă este matură structural și funcțional, și începe sinteza și secreția hormonilor tiroidieni proprii. În perioada 18-40 săptămâni are loc maturarea funcției hipotalamusului și hipofizei fetale, cu producerea de TRH și respectiv TSH, care stimulează tiroida fătului. Din cele expuse anterior, este evident că în prima $\frac{1}{2}$ de sarcină glanda tiroidă fetală nu funcționează de sine stătător și dezvoltarea fătului va depinde întru totul de nivelul hormonilor tiroidieni materni [5, 6, 14]. Importanța hormonilor tiroidieni este determinată de rolul acestora în dezvoltarea sistemului nervos central la făt, care începe în termene timpurii de sarcină, când fătul depinde în totalitate de hormonii materni. În cazul lipsei sau deficitului de hormoni tiroidieni la făt pot apărea consecințe neuropsihice grave [11, 13].

Recomandări privind screeningul patologiei tiroidiene în sarcină

Actualmente problema screeningului disfuncțiilor tiroidiene la femeile însărcinate prezintă motivul discuțiilor controversate și nu există recomandări certe pentru efectuarea acestuia la toate gravidele. Totuși majoritatea autorilor recomandă screeningul funcției glandei tiroide în sarcină la toate gravidele, din cauza efectelor benefice ale tratamentului cu LT4 în cazurile de hipotiroidie manifestă și subclinică, în special pentru dezvoltarea normală a fătului [19].

Conform ghidurilor actuale, screening-ul hipotiroidiei în sarcină se recomandă de efectuat pînă la săptămâna a 12-a de gestație sau chiar înainte de concepere. Drept teste de screening se utilizează aprecierea valorilor TSH. În cazul TSH majorat, se vor determina și valorile de FT4 și AntiTPO [14]. Valorile normale de referință ale TSH în populația generală sunt în limitele de 0,4-4,0 mIU/l, însă în 95% cazuri TSH are valorile cuprinse între 0,3-3,0 mIU/l. În cazul femeilor însărcinate, valorile de referință depind de trimestrul sarcinii: în trimestrul I TSH recomandabil este de 0,1-2,5 mIU/l, în trimestrul II va fi în limitele 0,2-3,0 mIU/l, iar în trimestrul III este de la 0,3 pînă la 3,0 mIU/l [11, 15, 19, 20].

Este important de menționat că valoarea normală a TSH pentru femeile însărcinate este considerată mai mică de 2,4 mIU/ml.

În cazul femeilor cu eutiroidie, dar cu titru crescut al AntiTPO se recomandă monitorizarea TSH înainte de concepere și în primele săptămâni de gestație, cu evaluarea acestuia la fiecare 4 săptămâni în prima jumătate a sarcinii și repetat la termenul de 26-32 săptămâni.

Pentru femeile cu hipotiroidie cunoscută pînă la sarcină se recomandă normalizarea TSH sub valoarea de 2,4 mIU/ml. În cazul hipotiroidiei compensate se recomandă evaluarea TSH în primele săptămâni de gestație pentru corectarea dozelor de levotiroxină.

Diagnosticul hipotiroidiei în timpul sarcinii se bazează pe aprecierea valorilor TSH, dacă acesta are un nivel $>2,5$ mIU/L în corelație cu scăderea concentrației de FT₄ sau valoarea TSH > 10 mIU/L, indiferent de valorile FT₄. Hipotiroidia subclinică se consideră în cazul valorilor TSH cuprinse între 2,5 și 10 mIU/L, cu valori normale ale FT₄. Hipotiroidia subclinică se întâlnește în 2-3% cazuri, iar cea manifestă la 0,3-0,5% dintre pacienți.

Tratamentul hipotiroidiei la gravide

Tratamentul hipotiroidiei primar depistate în timpul sarcinii se recomandă de inițiat cât mai devreme posibil cu administrarea dozei în întregime de levotiroxină. Pentru inițierea terapiei de substituție este necesar de calculat doza de levotiroxină care depinde de valoarea inițială a TSH și de cauza hipotiroidiei, astfel dacă TSH $< 4,2$ mU/l terapia de substituție se inițiază cu 1,2 mcg/kg/zi de levotiroxină. În cazul TSH cuprins între 4,2-10 mU/l, se începe terapia cu 1,2 mcg/kg/zi și la TSH > 10 mU/l, doza va fi de 2,33 mcg/zi de levotiroxină. În cazul hipotiroidiei primar depistate în timpul sarcinii se începe cu doza totală de LT4, respectiv 100 – 150 sau 175 mcg/zi. Monitorizarea TSH și FT4 se face la fiecare 4 săptămâni, ținta TSH $< 2,5$ mU/l și se administrează doza integrală dimineața cu 30 minute înainte de masă [15, 18].

În cazul femeilor cu hipotiroidie cunoscută se compensează hipotiroidia înainte de concepere pînă la valoarea TSH $< 2,5$ mU/l. Doza lor de levotiroxină va fi majorată cu circa 30%. Dozele de levotiroxină se vor ajusta în funcție de valoarea TSH. În cazul valorilor TSH < 10 mU/l se va majora doza de levotiroxină cu 25-50 mcg/zi, în cazul TSH 10-20 mU/l se adaugă 50-75 mcg/zi de levotiroxină, iar la TSH > 20 mU/l doza se va crește cu 100 mcg/zi. Monitorizarea TSH se recomandă de efectuat o dată la 4 săptămâni, pînă la obținerea compensării, și o dată la 6-8 săptămâni după ce se obține compensarea.

În cazul diagnosticării hipotiroidiei manifeste în timpul sarcinii, se indică din start tratament de substituție cu LT4.

Femeilor gravide diagnosticate cu hipotiroidie subclinică cu AntiTPO pozitivi, li se recomandă inițierea tratamentului de substituție cu levotiroxină, deoarece este demonstrată eficacitatea acestui tratament în ceea ce privește reducerea numărului de avorturi spontane [8, 12, 17].

Cosecînțele hipotiroidiei necompensate în timpul sarcinii

Cosecînțele hipotiroidiei necompensate în sarcină sunt determinate de apariția hipertensiunii arteriale, preeclampsiei, de detașarea placentei, hipotrofia fetală,

moartea intrauterină a fătului, anomalii de dezvoltare sau hemoragiile post-partum. Hipotiroidia subclinică crește riscul de diabet gestațional. Toate acestea necesită o abordare promptă și inițierea precoce a tratamentului de substituție în sarcină [1, 2, 13, 17, 18, 21].

Concluzii:

Patologia glandei tiroide și sarcina sunt două stări care se influențează reciproc. Evoluția sarcinii depinde în mare parte de funcția glandei tiroide, care este suprasolicitată în sarcină. Screeningul disfuncției tiroidiene ar fi recomandabil de efectuat în sarcină, deoarece hipotiroidia are urmări negative asupra dezvoltării neuropsihice a fătului. Tratamentul de substituție trebuie inițiat precoce și necesită monitorizare în timpul sarcinii și în perioada post-partum.

Bibliografie

1. Abalovich M. Amino N. Barbour LA. Cobin RH. De Groot LJ. Glinoe D. Mandel SJ. Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1–47

2. Alex Stagnaro-Green, Marcos Abalovich, Erik Alexander, Fereidoun Azizi, Jorge Mestman et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum THYROID Volume 21, Number 10, 2011 Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy.2011.0087

3. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat. *Public Health Nutr.* 2007;10:1606–1611

4. Baloch Z. Carayon P. Conte-Devolx B. Demers LM. Feldt-Rasmussen U. Henry JF. LiVosli VA. Niccolisire P. John R. Ruf J. Smyth PP. Spencer CA. Stockigt JR. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3–126

5. Bianco AC. Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;116:2571–2579

6. Bianco AC. Salvatore D. Gereben B. Berry MJ. Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine seleno-deiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23:38–89

7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526–534.

8. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1129–1135

9. Gharib H. Cobin RH. Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 1999;5:367–368

10. Glinoe D. de Nayer P. Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:276–287

11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549.

12. Haddow JE, Palomaki GE, McClain MR. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol.* 2006;107:205–206

13. Heuer H. Maier MK. Iden S, et al. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations. *Endocrinology.* 2005;146:1701–1706.

14. James SR. Franklyn JA. Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:253–264

15. John Lazarus, Rosalind S. Brown, Chantal Damerie, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Roberto Negro, Bijay Vaidya. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94

16. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1995; 35:41.

17. LeBeau SO. Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:117–136

18. Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*, August 2012, 97(8):2543–2565

19. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Stagnaro-Green A Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1699–1707.

20. Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:791–797.

21. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schietecat J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin antibodies: any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment. *Thyroid.* 2013;23:1022–1028

22. WHO Unicef, ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. ed 3. Geneva: WHO; 2007