

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1/(20)2009

CHIȘINĂU

2009

REDACTOR-ŞEF**Gheorghe Țîbîrnă**, academician**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT****Ion Ababii**, academician**SECRETAR RESPONSABIL****Stanislav Groppa**, membru corespondent**COLEGIUL DE REDACȚIE****Gheorghe Ghidirim**, academician**Teodor Furdui**, academician**Gheorghe Paladi**, academician**Eva Gudumac**, academician**Михаил Давыдов**, академик, Москва, Россия**Mihai Popovici**, academician**Ion Corcimar**, membru corespondent**Nicolae Opopol**, membru corespondent**Constantin Ețco**, doctor habilitat**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat**Irinel Popescu**, profesor, doctor, București, România**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România**Victor Botnaru**, doctor habilitat**Anatol Cernâi**, doctor habilitat**Владимир Поляков**, член-корр. РАМН, профессор, Москва, Россия**Александр Пачес**, профессор, Москва, Россия**Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat**Aurel Grosu**, doctor habilitat**Boris Parii**, doctor habilitat**Constantin Spânu**, doctor habilitat**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat**Leonid Chișlaru**, doctor**Fergana Precup**, cercetător științific**Redactor:** *Ala Rusnac***Copertă:** *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova; Tel./Fax

(+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

SUMAR

ANIVERSĂRI

Gh. Anghelici. Constantin Țăbărnă – chirurg, profesor universitar, savant, cetățean la 80 ani.

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

Ludmila Ețco, P. Stratulat. Rezultatele principale obținute în IMSP ICȘOSMșiC în sfera științei și inovării în anii 2006-2008 și cercetările științifice de perspectivă.

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș. Dinamica implementării tehnologiilor asistenței perinatale în republică în perioada 1998-2008.

Natalia Zarbailov, Yousif Rahim, C. Ețco. Îngrijiri în sarcină – competența medicilor de familie.

STUDII ȘI SINTEZE

E. Gladun, Ana Mișina, Carolina Glijin. Miomul uterin în postmenopauză.

E. Gladun, S. Gladun, Ig. Opalco. Influența diverselor metode de pregătire preoperatorie asupra microbiocenozei vaginului la femei cu prolaps genital în postmenopauză.

E. Gladun, Ludmila Ețco, Ig. Mișin, Ana Mișina, Aliona Lupașcu. Sarcina și hipertensiunea portală: revista literaturii

Gh. Paladi, Olga Cernetchi, V. Moșin, Ludmila Tăutu. Evoluția sarcinii și nașterii după aplicarea metodelor de reproducere asistată.

Eva Gudumac, Gh. Hâncu. Algoritmul de diagnostic și tratament în hemoragia digestivă superioară prin efracție variceală în hipertensiunea portală la copii.

Eva Gudumac, V. Petrovici, Victoria Celac, Lilia Sinițana, B. Curajos, Jana Bernic, I. Zaharia. Interpretarea uronefropatiilor malformative la copii în aspect clinico-morfologic. Viziuni moderne.

SUMMARY

ANNIVERSARIES

7 **Gh. Anghelici.** Constantin Țăbărnă - surgeon, professor, scientist, citizen to 80 years.

PUBLIC HEALTH AND SANITARY MANAGEMENT

10 **Ludmila Etco, P. Stratulat.** The main results obtained by the Mother&Child Research Institute in the frame of research and innovation in 2006-2008 and the future scientific research.

17 **P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Caraus.** Results of the perinatology technologies implementation in the republic during the last 10 years.

24 **Natalia Zarbailov, Yousif Rahim, C. Ețco.** Antenatal care – family physician's competence.

STUDIES AND SYNTHESSES

30 **E. Gladun, Ana Misina, Carolina Glijin.** Uterine myomas in postmenopausal women.

33 **E. Gladun, S. Gladun, Ig. Opalco.** The role of varied methods of pre-operative preparation on female vaginal micro-biocenosis in postmenopausal patients suffering from genital prolapse.

40 **E. Gladun, Ludmila Etco, Ig. Misin, Ana Misina, Aliona Lupascu.** Pregnancy in patients with portal hypertension (literature review)

45 **Gh. Paladi, Olga Cernetchi, V. Mosin, Ludmila Tautu.** Pregnancy outcomes and labor of pregnancies obtained with assisted reproductive technologies.

55 **Eva Gudumac, Gh. Hâncu.** The advantage of the diagnostic and treatment alg in portal hypertension in children.

63 **Eva Gudumac, V. Petrovici, Victoria Celac, Lilia Sinitina, B. Curajos, Jana Bernic, I. Zaharia.** Interpretation of congenital anomalies of reno-urinary system at children in the clinical-morfological aspect. Modern presentation.

- Ludmila Ețco, Natalia Arapu, Viorica Varodi.** Managementul gravidelor din grupul de risc de dezvoltare a patologiei neurologice dobândite la făt.
- Lubov Vasilos, Ala Cojocaru, Marina Aramă, Adela Horodișteanu-Banuh.** Particularități regionale ale stării de sănătate a copiilor din Republica Moldova. Interferențe ecologice.
- Liubov Vasilos, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh, Marina Aramă.** Rolul factorilor infecțioși-parazitari în evoluția maladiilor atopice la copii.
- M. Rotaru, V. Scarlat, Natalia Arapu, Svetlana Jubîrcă.** Utilizarea drenajului limfatic în tratamentul complex al pielonefritelor gestaționale și influența lui asupra metabolismului aminoacizilor.
- Angela Marian-Pavlenco, Ala Burlac, V. Petrov, Viorica Varodi.** Rata nașterii prin cezariană și factorii ce o influențează.
- Corina Iliadi-Tulbure, Uliana Tabuica.** Restricția de dezvoltare intrauterină a fătului: evoluția sarcinii și nașterii.
- Liudmila Stavinskaia, Taisia Eșanu, Uliana Tabuica, A. Leășev.** Principiile abordării diferențiate a conduitei pacienților cu insuficiență fetoplacentară.
- Rodica Catrinici, V. Friptu.** Rolul oxidului Nitric în maturarea cervixului uman.
- Luminița Mihalcean.** Factorul imun și influența lui asupra opririi în evoluție a sarcinii. Sindromul antifosfolipidic și sarcina stagnată.
- M. Rotaru, Stela Balagura.** Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (revista literaturii) **Ion Fuior**
- G. Boian, A. Vahrameev, V. Boian, Lilia Sinițâna, M. Bacalâm, Violeta Rusu.** Rolul infecției și traumei perinatale în geneza complicațiilor postoperatorii la nou-născuții cu malformații congenitale.
- Olga Cernetchi, Viorelia Grosu, Viorica Varodi.** Particularitățile evoluției și conduitei sarcinii și nașterii la gravidele cu miom uterin (Revista literaturii).
- Olga Cernetchi, Silvia Agop.** Statutul imun și hemostaza la gestantele cu herpes genital recidivant. Metode de corecție (revista literaturii).
- 69 **Ludmila Ețco, Natalia Arapu.** The management of high risk pregnancy with neurological aquai red outcome of the foetus
- 75 **Lubov Vasilos, Ala Cojocaru, Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh.** Health regional peculiarities at moldavian children. Ecological interferences.
- 82 **Liubov Vasilos, Ala Cojocaru, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Aramă.** Role of the parasitic infection in the developpment and evolution of atopic disorders in children.
- 86 **M. Rotaru, V. Scarlat, Natalia Arapu, Svetlana Jubirca.** Utilization of lymphatic drainage in the of complex treatment of gestational pielonefrites and the influence of amino acid metabolism.
- 92 **Angela Marian-Pavlenco, Ala Burlac, V. Petrov.** The incidence of cesarian section deliveries and cause factors .
- 98 **Corina Iliadi-Tulbure, Uliana Tabuica.** Intrauterine growth restriction.
- 103 **Liudmila Stavinskaia, Taisia Eșanu, Uliana Tabuica, A. Leășev.** The principles of differential management in patients with fetoplacental insufficiency.
- 109 **Rodica Catrinici, V.Friptu.** The role of Nitric Oxide in the human cervical ripening.
- 112 **Luminita Mihalcean.** Immune factors and the influence of stopping the development of pregnancy. Antiphospholipidic syndrome and stopped pregnancy.
- 119 **M. Rotaru, Stela Balagura.** Intrauterine fetal growth retardation (literature review). **Ion Fuior**
- 125 **G. Boian, , An. Vahrameev, V. Boian, Lilia Sinitina, M. Bacalâm, Violeta Rusu.** The role of infection and perinatal trauma in development of postsurgery complications in newborns with congenital anomalies.
- 131 **Olga Cernetchi, Viorelia Grosu.** The evolution and conduit of pregnancy and delivery in pregnant women with uterine myoma (literature review).
- 136 **Olga Cernetchi, Silvia Agop.** The immunology and haemostatic status of pregnant women with recidivante Genital Herpes. The methods of treatment (literature review).

- Olga Cernetchi, M. Calaraș.** Sindromul antifosfolipidic și sarcina. 139
- Eva Gudumac, Irina Livșiț.** Ocluzie cronică intestinală. 144
- Eva Gudumac, Larisa Rusu, Irina Livșiț.** Caz clinic de nefroblastom la copil. 146
- P. Moroz, L. Stati.** Algoritm de diagnostic și tratament al deformității de varus al gambei la copil. 150
- Jana Bernic.** Displazia renală multichistică. 158
- Lucia Pârțu.** Hipertensiunea arterială și unii factori de risc cardiovascular la copii. 162
- Angela Maniuc.** Mecanismul fiziopatologic și asistența anesteziologică optimizată la pacienții nou-născuți cu hernie diafragmatică congenitală. 167
- Victoria Celac.** Managementul diagnostic în uropatiile malformative la copil. 172
- Angela Ciuntu.** Rolul enzimelor plasmatice în urină la copii cu glomerulonefrită primară. 178
- Svetlana Șciuca, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, V. Rașcov, Olga Belâi.** Evaluarea astmului bronșic pediatric asociat refluxului gastro-esofagian patologic prin aprecierea indicilor funcționali respiratori. 184
- A. Dănilă.** Evaluarea adaptativă a activității simpatico-adrenergice la bolnavii cu valvulopatii mitrale asociate și insuficiență cardiacă congestivă. 189
- L. Grib.** Rolul leptinei, hiperleptinemiei și leptinorezistenței în sindromul metabolic. 199
- L. Grib.** Modificările stilului de viață – un pilon important în managementul sindromului metabolic. 206
- N. Șavga.** Disfuncții microcirculatorii în displazii lombo-sacrale la copii. 213
- Eva Gudumac, N. Șavga, N. Șavga (jr.), V. Rusu, I. Duminică.** Aspecte morfopatologice în displazia lombo-sacrală la copil. 216
- Lilia Sinițâna, V. Petrovici, V. David, Șt. Samciuc, Vasile Rusu, Victor Rusu.** Contribuțiile asistenței morfopatologice în evaluarea letalității la copii. 222
- Olga Cernetchi, M. Calaras.** Antiphospholipid syndrome and pregnancy.
- Eva Gudumac, Irina Livsit.** Cronical intestinal obstruction.
- Eva Gudumac, Larisa Rusu, Irina Livsit.** A child's clinical case of nefroblastoma.
- P. Moroz, L. Stati.** Algorithm of diagnosis treatment of children with varus deformation of shin.
- Jana Bernic.** Multichistic renal displasia.
- Lucia Pirtu.** Arterial hypertension and same of the cardiovascular risk factors in children.
- Angela Maniuc.** Physiological mechanisms and the optimal methods of anesthesia in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia.
- Victoria Celac.** Actual concept son diagnostics and surgical treatment of children up to 0-3 years with congenital malformations of reno-urinary system.
- Angela Ciuntu.** Role of the enzyme activity in the urine at children with primary glomerulonephritis.
- Svetlana Sciuca, Ianos Adam, Rodica Selevestru, V. Rascov, Olga Belii.** Respiratory disorders assessment în children wih bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease.
- A. Danila.** The adaptive evaluation of the sympathoadrenergic system activity in patients with associated mitral valvular disease and congestive heart failure.
- L. Grib.** The role of leptin, hyperleptinaemia and leptin resistance in the metabolic syndrome.
- L. Grib.** Lifestyle changes – an important pillar for the management of metabolic syndrome.
- N. Savga.** Microcirculatory malfunctions in lumbo-sacrals displasia in children.
- Eva Gudumac, N. Savga, N. Savga (jr.), V. Rusu, I. Duminica.** Morphopathological aspects of the lumbo-sacral dysplasia in children.
- Lilia Sinitina, V. Petrovici, V. David, St. Samciuc, Vasile Rusu, Victor Rusu.** Contributions morphological assistants evaluation of the children lethality.

Ion Fuior, Lilia Sinițana, V. David, V. Petrovici, Ș. Samciuc. Insuficiența placentară cronică – un factor de risc major în evoluția retardului de dezvoltare intrauterină a fătului.

**INTEGRARE ÎN PROGRAMUL
UNIUNII EUROPENE**

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș. 235
Experiența utilizării curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului pentru diagnosticul problemelor de creștere fetală.

MATERIAL DIDACTIC

C. Țâbârnă. Sepsisul chirurgical.

IN MEMORIAM

Ion Fuior (1944-2008).

Tamara Avxentiev – promotor al asistenței femeii și copilului din Republica Moldova.

229 **Ion Fuior**, Lilia Sinitina, V. David, V. Petrovici, Ș. Samciuc. Chronic placental insufficiency - major risk factor in the development retardation of intrauterine development of fetus.

**INTEGRATION IN THE EUROPEAN
UNION PROGRAMMES**

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Caraus. 235
The experience of use of the customised growth charts for detection of fetal growth problems.

DIDACTIC MATERIAL

241 **C. Țâbârnă.** Surgical sepsis.

IN MEMORIAM

248 **Ion Fuior (1944-2008).**

250 **Tamara Avxentiev** – promoter of women and child health in Republica Moldova.

ANIVERSĂRI

Constantin Țâbârnă – chirurg, profesor universitar, savant, cetățean la 80 de ani

Vârsta noastră se măsoară după intensitatea vieții.

G. Călinescu



Profesorul universitar, Constantin Țâbârnă, chirurg celebru și savant cu renume mondial, membru de onoare al AȘ a RM, a rotunjit la începutul anului curent, 2009, respectabila vârstă de 80 de ani. Manifestările omagiale s-au ținut lanț, evenimentul fiind sărbătorit în cadrul AȘM (Sala Azurie), apoi la Alma Mater, vestita USMF „Nicolae Testemițanu”, în sânul colectivului Clinicii de Chirurgie „Sfânta Treime”, al catedrei a II-a de Chirurgie, unde Domnia Sa activează cu multă eficiență de ani buni. Opiniile tuturor au fost axate pe ideea clară, cu fundal de adevăr incontestabil: acad. Constantin Țâbârnă e cu adevărat un om-legendă, un fenomen al culturii medicale din republică, este absolvent al primei promoții de medici de la noi, deci, e unul din pilonii de bază ai Universității, unde lucrează fără întrerupere preț de 58 de ani. Chirurg de excepție, pedagog de vocație, savant cu mare reputație – aceste și alte calificative au întregit numele său, conturându-i astfel aureola de om al faptei, devotat până la sacrificiu profesiei.

Toate școlile le-a absolvit cu eminentă. Satul de baștină, actualmente orașul Sângerei, se mândrea și se mândrește pe bună dreptate cu dumnealui. Este printre primii cărturari ai baștinei, după el au purces mulți la școli de învățământ superior, inclusiv fratele Gheorghe (actualmente academician) și sora Olga, de asemenea medic, atâția alții. Rolul de deschizător de drumuri i-a revenit, totuși, dumnealui, ceilalți purtându-i respectul și avându-l mereu drept reper de moralitate. De aici și acea mare popularitate de care se bucură în rândul sângereștilor și nu numai. Dintr-o simplă curte țărănească au ieșit trei medici, apoi au îmbrățișat specialitatea feciori și nepoți, nepoate, arborele dinastiei țâbârnene crescând falnic și viguros.

Academicianul C. Țăbărnă, cu lux de amănunte și cu adevărat har de povestitor, a relatat la manifestările în cauză despre calea întortocheată a destinului său... A făcut liceul la Bălți, luând în 1945 admiterea la Universitatea din Cernăuți, Facultatea de Medicină Generală. Peste puțin timp află că și la Chișinău și-a deschis ușile Institutul de Stat de Medicină, de aceea decide imediat să încerce transferul spre capitala Moldovei, unde avea să se confrunte doar cu o barieră lingvistică. La Cernăuți materiile se predau în ucraineană și rusă, limbi pe care la acea etapă nu le cunoștea. Transferul s-a produs foarte operativ, căci la acea mișcare a pus îndesat umărul Ipatie Gr. Sorocean, directorul ISMC. De omul acesta îl leagă multe amintiri frumoase din anii de studii și chiar din perioada ulterioară, când au activat cot la cot la aceeași catedră. I-a rămas în memorie ca „papa Sorocean”, om ca pâinea cea caldă. Era etapa imediată postbelică, cu boli de tot felul și sărăcie cumplită, cu anii de foamete 1946-1947, cu formarea colhozurilor și deportarea în Siberia a multor gospodari. Anume directorul Ipatie Sorocean, când a aflat că tânărul Constantin Țăbărnă era medaliat cu aur din Bălți, l-a primit la început fără documente la facultate (cu condiția să le prezinte mai târziu, firește). După prima sesiune s-a învrednicit de bursă guvernamentală (stalinistă), în continuare ținând piept exigențelor zilei – studia cu sârguință medicina, ba chiar îi ajută pe cei de acasă din bursa majorată.

Dorința de a deveni chirurg încolțise în sufletul său dornic de afirmare încă din anii studenției. Avuse parte de profesori minunați la liceul bălțean, dar și aici întâlniseră figuri proeminente, profesori cu renume, sosiți în urma unor circumstanțe cunoscute din Sankt Petersburg, adevărați savanți aristocrați, în sensul bun al cuvântului. A absolvit facultatea cu Diplomă de Merit, activând un timp scurt în calitate de chirurg la baștină. În continuare a urmat ordinatura clinică la catedra redutabilului chirurg Alexei N. Lvov. Cu multă dibăcie reușise chiar din start să îmbine chirurgia, pedagogia, activitatea de cercetare, dozându-și cu chibzuință timpul disponibil, trăind mai mult cu viitorul decât cu prezentul. Era tânăr și vivace, ambițios și plin de optimism. A rămas sufletește așa până astăzi. S-a aflat un timp în fruntea Comisiei de admitere la institut, zece ani a activat în calitate de decan al Facultății de Pediatrie și Medicină Generală, concomitent ținea prelegeri, făcea lecții practice, aduna și sintetiza materiale pentru cele două teze științifice. Iarși a avut noroc de minunați îndrumători, îndeosebi de profesorul Nicolae Testemițanu, care i-au dat sfaturi prețioase și l-au sprijinit în momentele decisive ale activității sale științifice.

La realizarea ambelor teze a avut concursul unor chirurghi cu renume, precum Nicolai N. Kukin, Boris E. Frankenberg, Victor I. Strucicov, Boris V. Petrovski, Vladislav I. Socolov, Armaz V. Grigorean etc. Le-a fost și le-a rămas recunoscător acestor personalități pentru mărinimia și bunătatea de care au dat dovadă atunci, la momentul oportun al carierei sale științifice. Cu orice ocazie, când vine vorba de mentorii săi, vorbește cu multă căldură despre ei. Și e minunat că în maratonul vieții sale de până acum s-a străduit să le semene în multe privințe acestor corifei ai chirurgiei. Noi, discipolii Domniei Sale, am simțit mai mult ca oricine acest lucru: este foarte sociabil și săritor la nevoie, e gata oricând să-ți acorde ajutor, simțind o datorie și o plăcere prin orice gest de a face bine cuiva!

Alma Mater, alături de familie, au constituit dintotdeauna pentru dumnealui cele două aripi de zbor în biografia-i luminoasă și îmbibată de muncă creativă. Să conduci 37 de ani consecutiv Catedra Chirurgie, să îndrumezi spre niște scopuri bine conturate colectivul ei, să scrii și să publici peste 400 de lucrări științifice, inclusiv 17 monografii, găsim timp și pentru elaborarea unor metode inedite de diagnostic și tratament, ulterior autorizate, să contribui în mod direct la pregătirea a 36 teze de doctor și doctor habilitat în medicină, să conduci timp de 20 de ani Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății, deținând un timp aceeași funcție și în cadrul Comisiei Superioare de Atestare a RM, dar și aproape zilnic să te afli la masa de operație, salvând astfel mii de vieți umane – înseamnă enorm de mult, înseamnă mult prea mult pentru o viață de om!

Dumnezeu l-a înzestrat cu calități alese, cu energie inepuizabilă; chiar și astăzi, când scriu aceste rânduri, Domnia Sa a avut o operație complicată, finalizată cu mult succes. Este ceva fenomenal și ne bucurăm nespus că suntem contemporani cu acest mentor al nostru, om deosebit în multe privințe! Ne bucurăm că pământul acesta, mult pătimit în decursul istoriei sale milenare, a născut oameni de o asemenea probitate, oameni cu atâta autoritate în rândul semenilor. Pentru mine, semnatarul acestor rânduri, profesorul Țăbărnă a fost și este ca un părinte; de la dumnealui am deprins arta chirurgiei, în tandem am avut multe intervenții chirurgicale, am participat la multe foruri internaționale din

domeniul de referință. Este cunoscut și stimat în lume, ca și în țară. A avut ample și apreciate rapoarte la congresele mondiale ale chirurgilor de la Lisabona (Portugalia), Acapulco (Mexic), Viena (Austria), Bruxelles (Belgia) etc. Reușise să fie cunoscut și apreciat de către specialiștii de anvergură din toate republicile fostei URSS. Din anul 1988 este membru al Asociației Mondiale a Chirurgilor ISS-SIC, de cinci ani e membru de onoare al AȘ a RM.

De zece ani este profesor la Catedra a II-a Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”, șef al Clinicii de Chirurgie „Sfânta Treime”. Este Laureat al Premiului de Stat al RM, s-a învrednicit de mai multe medalii și ordine din partea conducerii țării. Pe timpuri, în 1977, a fost deputat în Sovietul Suprem al RSSM.

Are numeroși discipoli, a încheșat o școală a sa. Meritele-i incontestabile în pedagogie, cercetare, activitatea clinică constituie deja un patrimoniu inestimabil al medicinei noastre. Tot ce a făcut și face acest patriarh al chirurgiei pe ogorul medicinei îl plasează în rândul celor mai merituoși chirurși de la noi, colegi și discipoli ai săi – Nicolae Anestiadi, Natalia Gheorghiu, Vasile Lapușanschi, Ana Axelrod, Ana Aptecareva, Eugen Maloman, Pavel Bâtcă, Eugen Simeniuc, Zoia Gorbușin, Gheorghe Ghidirim, Anton Spânu, Vladimir Hotineanu, Nicolae Gladun, Eustapie Cicală etc.

În activitatea-i prodigioasă de chirurg dl profesor s-a ocupat nemijlocit de problema chistului hidatic-hepatic, pulmonar și poliorganic. A inaugurat, cu ani în urmă, prima în republică secție de chirurgie toracică. O altă preocupare a Domniei Sale este chirurgia ficatului, a căilor biliare, inclusiv multitudinea problemelor legate de ciroză. A operat la toate spitalele din capitala republicii, fiind invitat să facă acest lucru și la Bălți, Tighina, Tiraspol, un timp chiar și la sanatoriile de tuberculoză din Vorniceni, Strășeni. „Sunt bucuros că Dumnezeu îmi dă credință și putere în forțele mele, că mai pot fi de folos oamenilor”, îi place să mediteze în glas uneori. Dar iată și meditațiile unor colegi și prieteni, rostite cu ocazia recentului jubileu: „Prin muncă fără preget, acest dăruit de Dumnezeu medic și savant a devenit mândria Universității, prin talentul său de chirurg – mândria republicii”, a menționat domnul profesor, academician de onoare a AȘM, Alexandru Nacu. Domnul academician Diomid Gherman a ținut, de asemenea, să punteze: „Costică Țâbârnă a venit în marea medicină pe ușa din față, stabilindu-se aici ca un adevărat gospodar. Dacă voi spune că la serviciile Domniei Sale au apelat toți cei trei Președinți de până acum ai țării, voi spune un mic adevăr. Adevărul cel mare e că a salvat mii de vieți!”.

În acest context au devenit memorabile și cuvintele de apreciere ale dlui acad. Gheorghe Duca, Președintele AȘ a RM, moderatorul conferinței dedicate aniversării respective din Sala Azurie: „Totdeauna noi, compatrioții acestui ilustru chirurg și savant, ne-am mândrit cu performanțele Domniei Sale în medicină. Pe acad. Constantin Țâbârnă îl avem ca un reper în activitatea noastră pe ogorul științei. Permiteți-mi să vă înmânez cu deosebit respect medalia «Dimitrie Cantemir», în speranța că chipul marelui înaintaș vă va călăuzi de acum înainte la realizări epocale de care sunteți în stare. Vă felicit și cu ocazia lansării acestui nou volum, adresat tinerilor chirurși și medicilor de familie. Sunteți cu adevărat decanul de vârstă al mării pleiade de savanți de la noi, căruia ne închinăm cu cel mai profund respect. Mulți ani trăiască!”

Țin să adaug aici că monografia „Abdomenul acut – diagnostic și tratament”, editată în limba rusă, este dedicată memoriei minunatei sale soții, Eugenia Țâbârnă, medic-urolog, decedată acum trei ani și ceva. A suportat destul de greu pierderea, dar cele două fiice și nepoții, fiindu-i mereu alături, îi dau mult curaj și îl motivează să-și trăiască la maxim fiecare zi.

Cu ocazia acestui însemnat popas biografic îi dorim voie bună, sănătate, succese în opera sa de mare chirurg, ilustru savant, talentat pedagog. Îl asigurăm că noi, învățăceii Domniei Sale, vom face totul pentru a prelua și duce mai departe ștafeta faptelor de valoare ale mult stimatului nostru îndrumător și dascăl, vom contribui nemijlocit la promovarea aceluia cult al medicinei, pe care ni l-a cultivat!

Gheorghe Anghelici,
doctor habilitat în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”

REZULTATELE PRINCIPALE OBTINUTE ÎN IMSP ICȘOSMȘIC ÎN SFERA ȘTIINȚEI ȘI INOVĂRII ÎN ANII 2006-2008 ȘI CERCETĂRILE ȘTIINȚIFICE DE PERSPECTIVĂ

Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercetător, **Petru Stratulat**, dr. h. în medicină, prof. univ., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Activitatea departamentului științific al IMSP ICȘOSMȘIC (fig.1) a fost axată pe realizarea prevederilor Codului cu privire la știință și inovare, Acordului de parteneriat între Guvernul Republicii Moldova și Academia de Științe a Moldovei, având următoarele obiective majore:

- Organizarea și monitorizarea executării planurilor de cercetări științifice în cadrul direcției strategice „Evaluarea riscului major al mortalității perinatale, infantile, materne și invalidității la copii în Republica Moldova”, prevăzute pe anii 2006-2010 și aprobate prin Hotărârea Parlamentului RM nr. 566-XII din 25.12.2003 în conformitate cu „Prioritățile strategice ale cercetării-dezvoltării pentru anii 2004-2010”;
- Eficientizarea activității de cercetare și inovare a laboratoarelor științifice și edificarea suportului lor științific în reducerea morbidității și mortalității femeilor și copiilor;
- Revitalizarea bazei tehnico-materiale, organizarea și dotarea cu utilaj modern a laboratoarelor de performanță;
- Pregătirea și instruirea continuă a cadrelor științifice.

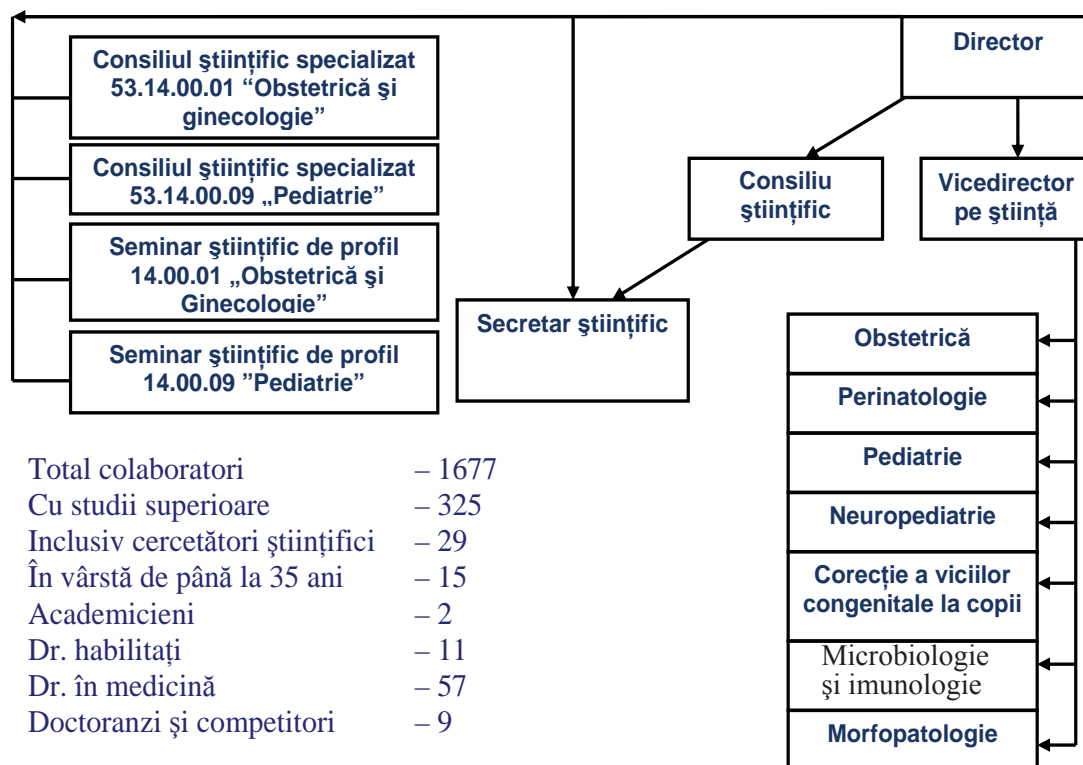


Fig. 1. Organigrama departamentului științific

Direcția științifică este determinată de faptul că în Republica Moldova indicii mortalității perinatale și infantile constituie 13,7‰ și respectiv 12,1‰, fiind de 2,5 ori mai mari decât media în țările Europei de Vest. Actualmente, în circa 70% cazuri, invaliditatea la copii este de origine perinatală și aproximativ 50% din cazurile de invaliditate sunt cauzate de complicațiile neurologice ale copiilor prematuri cu greutate mică și foarte mică la naștere, care constituie 5,4% din toate nașterile. Rămâne înaltă morbiditatea nou-născuților în primele 6 zile de viață pe seama copiilor prematuri cauzată de hipoxia cronică și asfixia la naștere, retardul de creștere intrauterină a fătului, infecții și anomalii congenitale.

Pe parcursul anului 2008 colaboratorii științifici ai Institutului au finisat 4 proiecte instituționale și continuă realizarea a 3 proiecte internaționale și un proiect individual (tabelul 1).

Tabelul 1

Proiecte în curs de realizare în cadrul IMSP ICȘOSMșiC

<i>Nr. d/o</i>	<i>Denumirea proiectului</i>	<i>Anii</i>	<i>Conducător</i>
Instituționale			
1.	„Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală”	2006-2008	Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercetător
2.	„Elaborarea ecopatogeniei maladiilor alergice la copii”	2006-2008	Liubovi Vasilos, dr. h. în medicină, prof. universitar
3.	„Evaluarea criteriilor de diagnostic și tratament în procesul de recuperare a copilului neurologic handicapat”	2006-2008	Gheorghe Railean, dr. în medicină, conferențiar universitar
4.	„Rolul infecției în geneza morbidității și mortalității postoperatorii a nou-născuților cu vicii congenitale”	2006-2008	Gavril Boian, dr. în medicină, conferențiar universitar
Internaționale			
5.	„Modernizarea sistemului perinatal din Moldova, faza a II-a”	2008-2011	Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. universitar
6.	„Ce spun cifrele: Implementarea noilor abordări în analiza cazurilor decesului perinatal în Republica Moldova”	2008	Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. universitar
7.	„Ameliorarea situației privind îngrijirile antenatale în cadrul asistenței perinatale de calitate”	2008-2009	Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. universitar
Individuale			
8.	„Elaborarea metodelor și ameliorarea psihomotorică a pacienților cu maladia Down și a stării psihologice a familiei”	2008-2009	Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercetător

Prin proiectul *Determinarea factorilor de risc major în morbiditatea și mortalitatea perinatală* au fost evidențiate gravidele cu factori de risc major al morbidității și mortalității perinatale (prezența pelvină, preeclampsie, sarcină multiplă). Printre factorii de risc cu potențial de deces predomină factorii legați de volumul și calitatea serviciilor medicale.

Implementarea tehnologiilor cost-eficiente, a auditului deceselor perinatale și trecerea la conduita standardizată a sarcinii și nașterii a permis micșorarea mortalității perinatale de la 33,1‰ la 22,3‰ în perioada 2006-2008 și oferă posibilitatea nașterii sigure (fig. 2).

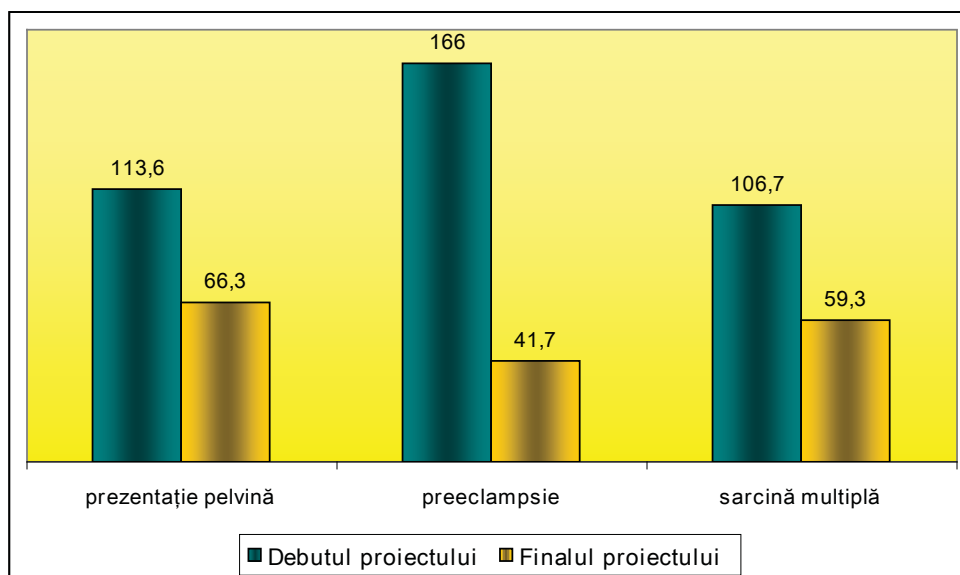


Fig. 2. Morbiditatea și mortalitatea perinatală în dinamică (%)

Au fost delimitați factorii de risc major pentru decesul și morbiditatea neonatală precoce: maladiile cardiovasculare la mamă, maladiile sexual transmisibile; necunoașterea de către mamă a semnelor de pericol; prezentarea malformațiilor congenitale la copil.

Utilizarea curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului a permis sporirea cu 17% a posibilității de identificare a cazurilor de retard de creștere intrauterină a fătului comparativ cu curbele standard (gravidograma).

Prin proiectul *Elaborarea ecopatogeniei maladiilor alergice la copii* s-a confirmat că morbiditatea prin astm bronșic în cohortă depășește de 2 ori datele statisticii oficiale. Au fost elaborate criteriile de aplicare, a fost testată și implementată metoda de tratament aditiv cu preparatul antileucotrienic Zespira în astmul bronșic la copii, ceea ce a determinat micșorarea frecvenței, a gravității recidivelor și a reprezentat un efect economic.

Prin proiectul *Evaluarea criteriilor de diagnostic și tratament în procesul de recuperare a copilului neurologic handicapat* s-a constatat că 70,3% din cazurile de invaliditate neurologică provin din copii prematuri. În 38,7% din cazuri factorii cauzali ai invalidității neurologice la copii prematuri sunt infecțiile intrauterine (infecția TORCH, infecția bacteriană și protozoică). Cauzele antenatale motivează 38,5% din cazurile de epilepsie la copii.

Aplicarea în practică a rezultatelor cercetărilor obținute contribuie la diminuarea dizabilităților neurosomatice la copii, la prevenirea invalidizării copiilor, problema rămânând extrem de actuală la moment (fig. 3).

Prin proiectul *Rolul infecției în geneza morbidității și mortalității postoperatorii a nou-născuților cu vicii congenitale* s-a constatat că în 85,7% cazuri malformațiile congenitale la nou-născuți s-au dezvoltat pe fundalul focarelor de infecție cronică maternă, al stresului psihoemoțional și altor afecțiuni materne, iar în structura malformațiilor congenitale la 51,4% nou-născuți predomină viciile tractului digestiv.

Examenul bacteriologic al materialului recoltat din diferite substraturi biologice denotă prevalența agenților patogeni gram-negativi (*E. coli* etc.) în asociere cu *Staphilococcus aureus*, Bacilul piocianic și microorganismele anaerobe, totodată, 55,6-94,5% din agenții patogeni au fost rezistenți la preparatele antibacteriene.

Proiectul *Modernizarea serviciului perinatalogic în Republica Moldova* (susținut de agenția Elvețiană de Dezvoltare și Cooperare) a arătat că, în urma implementării tehnologiilor moderne de suport respirator (respirație cu presiune pozitivă la sfârșitul expirului (CPAP) și ventilație artificială pulmonară la ventilatoare de ultima generație), s-a redus incidența dereglărilor respiratorii la nou-născuții prematuri (sindromul de detresă respiratorie (SDR) de 1,4 ori și al pneumopatiei congenitale de 2 ori) și numărul complicațiilor cerebrale (hemoragiei intraventriculare (HIVE) de 2,6 ori).

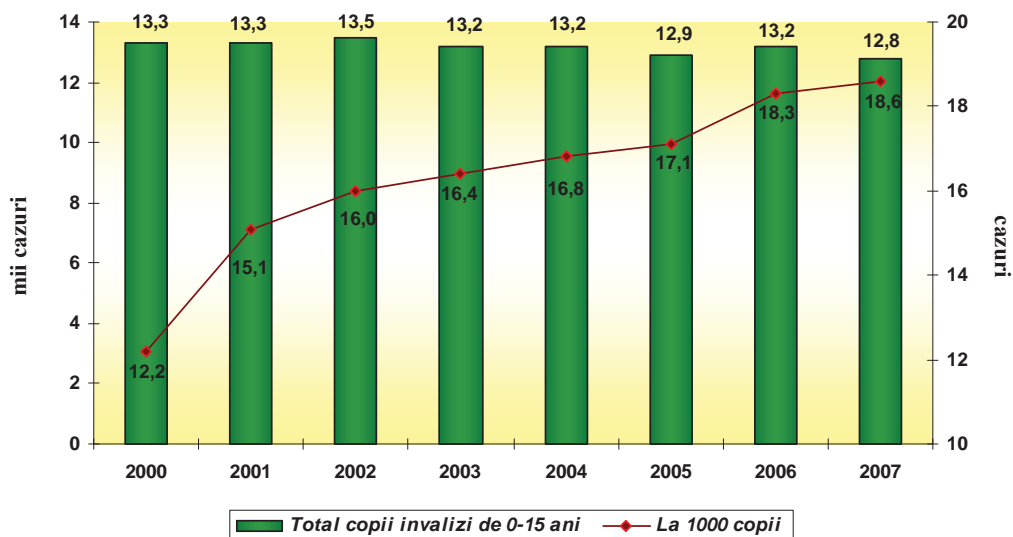


Fig. 3. Copii invalizi

(Sursa: Biroul Național de Statistică: Ocrotirea Sănătății în Republica Moldova, 2008)

În cadrul proiectului *Ce spun cifrele: implementarea noii abordări în analiza cazurilor decesului perinatal în Republica Moldova* (susținut de Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) a fost elaborat pachetul de documente ce conține toate instrumentele care se folosesc în analiza cazului de deces perinatal, au fost instruite cadrele medicale din maternitățile republicii în această tehnologie. Seminarele instructive, pe lângă subiectele dedicate auditului perinatal, au inclus subiecte dedicate proximităților materne și auditului decesului matern, precum și utilizării curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului. Pe parcursul perioadei 2006-2008 au fost analizate și discutate 150 cazuri de deces perinatal în cadrul a 32 de sesiuni ale Comitetului Național de Anchetă Confidențială de analiză a cazurilor de deces perinatal. În discuția cazurilor de deces perinatal au fost implicați 198 de experți din rândul medicilor obstetricieni, neonatologi, morfopatologi, medici de familie și moașe.

Prin proiectul *Ameliorarea îngrijirilor antenatale în cadrul asistenței perinatale de calitate* (susținut de Biroul de Cooperare al Elveției la Chișinău) a fost desfășurată Campania Națională de Comunicare „Copilărie fără risc” axată pe reducerea morbidității infantile, îndeosebi a celei extraspitalicești, și a fost evaluat impactul ei în vederea promovării mesajelor comportamentale ale campaniei. Astfel, rezultatele evaluării au arătat creșterea ratei gravidelor care cunosc unde să se adreseze la apariția semnelor de pericol pentru copil (90%); a mamelor care cunosc despre poziția pe spate a copilului pentru somn (80%); mamelor care cunosc 2 semne de pericol pentru sănătatea copilului (87%) și a mamelor care cunosc 2 semne de pericol pentru viața copilului (88% la nivel național).

În cadrul proiectului individual pentru tineri cercetători *Elaborarea metodelor și ameliorarea psihomotorică a pacienților cu maladia Down și a stării psihologice a familiei*, analiza citogenetică efectuată copiilor cu suspiciune de sindrom Down a confirmat diagnosticul, evidențiind trei forme citogenetice ale maladii: omogenă – în 86 %; translocatională – 10%; mozaică – 4 %. Toți copiii depistați au beneficiat de programul recuperator complex în clinica Institutului.

Menționăm că efectuarea cercetărilor științifice pe parcursul acestor ani a fost posibilă datorită unei finanțări stabile și în continuă creștere din partea Academiei de Științe (fig. 4) și cofinanțării din partea donatorilor internaționali (2992,3 mii lei) și clinicii IMSP ICȘOSMșiC.

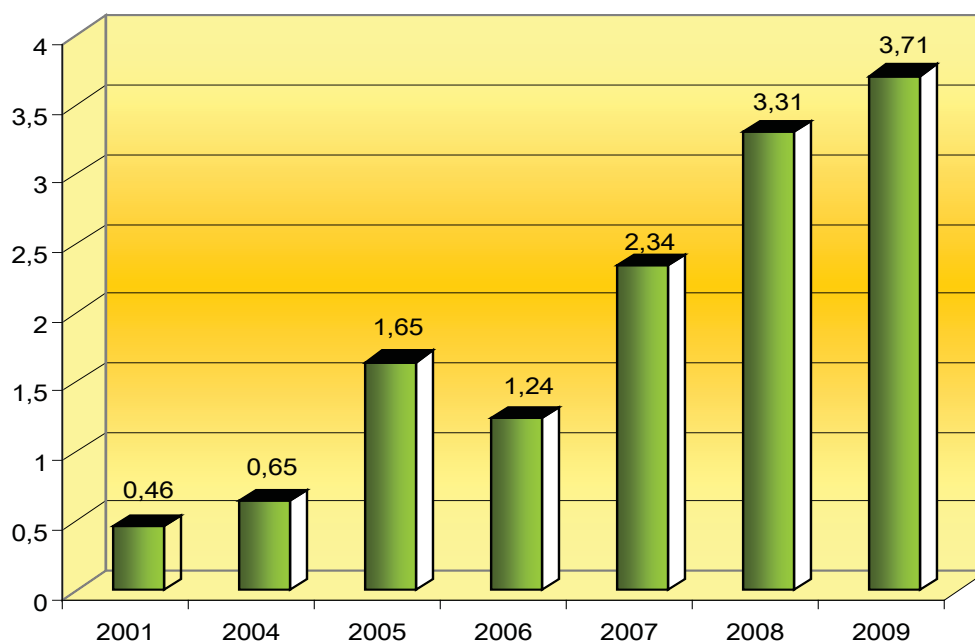


Fig. 4. Finanțarea cercetărilor științifice realizate în MSP ICȘOSMȘiC în dinamică (mln. lei)

Este semnificativ faptul că 20% din resursele bugetare au fost alocate pentru procurarea echipamentului medical și asigurarea bazei tehnico-materiale, pentru deplasări în scopul perfecționării continue a cunoștințelor.

Pe parcursul acestor ani au fost publicate peste 200 de lucrări științifice, inclusiv 12 monografii și Ghiduri clinice. În anul 2008 au fost publicate 42 de lucrări în reviste naționale recenzate și peste hotarele țării.

IMSP ICȘOSMȘiC a fost unul dintre fondatorii „Buletinului Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” (anul fondării 2005), din 1998, cu suportul UNICEF, editează revista științifico-practică „Buletin de Perinatologie” (ISSN 1810-52-89).

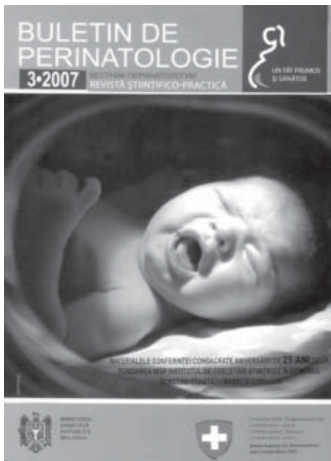
Au fost prezentate la AGEPI 8 cereri de brevet în colaborare cu USM, USMF „Nicolae Testemițanu” și IFP „Chiril Draganiuc”, primite 5 brevete de invenții.

La consiliile științifice specializate „Obstetrică și Ginecologie – 14.00.01” și „Pediatrie – 14.00.03” au fost susținute 10 teze de doctor în medicină, la moment sunt prezentate pentru susținere 4 teze.

IMSP ICȘOSMȘiC a participat la numeroase expoziții naționale „Fabricat în Moldova” și la expoziții internaționale precum Expoziția Specializată „INFOINVENT 2007”, „Pro-Invent” din cadrul Târgului Internațional Tehnic (Cluj-Napoca), în 2006 a organizat conferința a III-a Internațională de Medicină Perinatală.

Cercetătorii IMSP ICȘOSMȘiC din sfera științei și inovării au obținut 3 medalii de aur și 2 de bronz în România, Federația Rusă, Ucraina. În aprilie 2006 Centrului Metodic de Perinatologie i-a fost conferit titlul de „Centrul colaborativ OMS”.





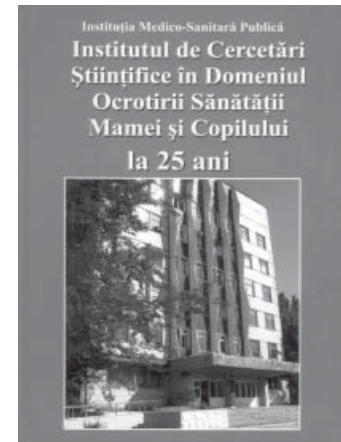
În octombrie anul 2007 Instituția Medico-sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului a organizat conferința științifico-practică consacrată aniversării a 25-a de la fondare cu genericul „O mamă sănătoasă – un copil sănătos”. La conferință au fost prezenți 300 de participanți, inclusiv cercetători științifici și medici practicieni: obstetricieni-ginecologi, pediatri, neonatologi, chirurghi profil pediatric, moașe și asistente medicale din republică, veterani IMSP ICȘDOSMșiC.

În cadrul conferinței au fost prezentate 7 rapoarte consacrate problemelor manageriale în acordarea asistenței mamei și copilului, dezvoltării cercetărilor științifice în acest domeniu, experienței în aplicarea reproducerii

asistate, ecopatologiei pediatrice, corecției chirurgicale a viciilor congenitale etc. În legătură cu acest remarcabil eveniment a fost editată cartea despre istoria Institutului.

În anul 2008 au fost planificate un șir de lucrări privind organizarea și desfășurarea Conferinței științifico-practice consacrate Anului Tineretului, care a avut loc în noiembrie 2008, având următoarele obiective:

- activitatea participativă a tineretului;
- susținerea spiritului de inițiativă;
- stimularea activității profesionale și a perfecționării cadrelor tinere;
- susținerea în soluționarea problemelor tinerilor specialiști;
- formarea unui comitet organizatoric al tineretului.



În baza Programului de Stat „Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății” pentru anul 2009, în registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării, prin Hotărârea Consiliului Suprem nr. 210 din 06 noiembrie 2008 și Protocolul anual, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 27 din 22 ianuarie 2009 pentru departamentul științific al Instituției Medico-sanitare Publice Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului s-a preconizat efectuarea a 4 proiecte științifice instituționale, prezentate în *tabelul 2*.

Temele științifice preconizate pentru realizare în anul 2009

Nr. d/o	Denumirea proiectului	Conducător	Finanțare (mii lei)	
			bugetul de stat	cofinanțarea
Instituționale				
1.	„Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt în vederea reducerii invalidității copiilor și sanării neuropsihice a societății”	Ludmila Ețco, dr. h. în medicină, prof. cercetător	1359,6	338,6
2.	„Specificul adaptării nou-născuților cu greutate mică (GMN) și foarte mică la naștere (GFMN) și studiul impactului tehnologiilor medicale înalte în dezvoltarea complicațiilor somatice și neurologice la acești copii”	Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. universitar	594,9	166,5
3.	„Studiul unor factori genotipici cu impact în dezvoltarea și răspândirea maladiilor atopice la copii în funcție de determinanții ecologici”	Ala Cojocaru, dr. în medicină, conferențiar cercetător	791,2	196,5
4.	„Perfectarea diagnosticului și tratamentului medico-chirurgical al malformațiilor neuromusculare intestinale la copii în baza examenului morfofuncțional”	Gavril Boian, dr. în medicină, conferențiar universitar	967,6	240,8

Implementarea continuă a proiectelor va permite obținerea următoarelor rezultate:

- Vor fi elaborate și implementate la nivel național procedee de profilaxie precoce și tratament preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt în vederea micșorării morbidității și invalidității copiilor.

- Vor fi perfecționate și implementate tehnologii moderne în aprecierea riscului de dezvoltare a dereglărilor neurologice la copii cu greutate mică și foarte mică la naștere cu formarea unui sistem de supraveghere neonatală la nivel național (Fallow-up neonatal).

- Va fi micșorat nivelul morbidității la copii prematuri cu 20-30%, iar nivelul invalidității cu 10-15%.

- Vor fi elaborate programe naționale de profilaxie și tratament al maladiilor alergice în funcție de mediu și indicatorii de calitate pentru monitorizarea continuă a maladiilor alergice la copii.

- Vor fi elaborate și aprobate noi tehnologii de corecție chirurgicală în displaziile neuromusculare intestinale congenitale la copii, a căror implementare va reduce decesul cu 10-15%.

Scopurile primordiale în activitatea științifică a IMSP ICȘOSMșiC în conformitate cu obiectivele nivelului, care vizează nemijlocit proiectele realizate pe parcursul anilor 2006-2008 și vor fi continuate în viitor, sunt:

- îmbunătățirea sănătății materne;
- reducerea mortalității perinatale și infantile.

Bibliografie selectivă

1. *Dirjeciile strategice ale activității din sfera științei și inovării pentru anii 2006-2010*. Hotărârea Parlamentului nr. 160-XVI din 21.07.2005.

2. *Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului la 25 de ani*. Sub redacția L. Ețco. Chișinău, 2007, 416 p.

3. *Ocrotirea sănătății în Republica Moldova*, Chișinău, 2008, 182 p.

4. *Sănătatea publică în Moldova*, Chișinău, 2008.

5. *Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017*. Hotărârea Guvernului nr. 1471 din 24.12.2007.

6. P. Stratulat. *Dezvoltarea cercetărilor științifice în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copi-*

lului în Republica Moldova timp de 20 ani: realizări și perspective, Buletin de perinatologie, 2008, nr. 1, p. 3-13.

Rezumat

În articol sunt rezumate principalele realizări obținute de colaboratorii Institutului în cadrul a patru proiecte științifice instituționale, trei proiecte internaționale și un proiect individual, fiind arătat impactul acestor proiecte asupra stării de sănătate a mamei și copilului.

De asemenea, autorii menționează publicațiile științifice elaborate în perioada de referință, forurile științifice organizate de instituție.

Sunt trasate temele proiectelor științifice instituționale în următorii ani, precum și rezultatele așteptate.

Summary

The authors have showed the main results obtained by the staff of the Institute in the framework of the forth scientific institutional, three international, and one individual projects and the impact of those projects on the mother and child health.

Also the authors have mentioned the scientific publications elaborated in this time and organized by the institution scientific forums.

The article includes the topics of the institutional scientific projects for next years as well as expected results.

DINAMICA IMPLEMENTĂRII TEHNOLOGIILOR ASISTENȚEI PERINATALE ÎN REPUBLICĂ ÎN PERIOADA 1998-2008

Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. univ., **Ala Curteanu**, dr. în medicină, conf. cercet.,
Tatiana Carauș, cercet. șt., IMSP ICȘOSMșiC

Programul Național de Perinatologie a fost implementat în republică în două faze: prima cu genericul „Ameliorarea serviciilor perinatale în R. Moldova” (1998-2002) și a doua cu genericul „Promovarea serviciilor perinatale de calitate” (2003-2008) cu susținerea Guvernului și Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și cu suportul financiar al Reprezentanței UNICEF în Republica Moldova, al Agenției Elvețiene de Dezvoltare și Cooperare reprezentată de Biroul de Cooperare din Republica Moldova, al Guvernului Japoniei și Organizației Mondiale a Sănătății.

Deoarece o activitate importantă în cadrul implementării oricărui program este evaluarea rezultatelor acestuia, Programul Național a fost evaluat de două ori: în ultimul an de implementare a fazei întâi (2001) și la sfârșitul fazei a doua de implementare (2008).

Ambele studii de evaluare au avut ca **scop** să estimeze impactul / eficacitatea Programului asupra stării de sănătate a mamelor și copiilor și evoluției practicilor medicale utilizate în îngrijirea perinatală.

Unul din **obiectivele** studiilor a fost de a evalua gradul de aplicare a tehnologiilor noi recomandate de OMS / UNICEF în timpul gravidității, nașterii și perioadei postpartum din interviul mamei. Acest articol conține rezultatele analizei chestionarului „Date despre mamă și copil”, elaborat în 2001 și perfectat pentru studiul din anul 2008, care vizează aplicarea tehnologiilor oportune în perioadele menționate de timp, gradul de satisfacție a femeilor vizavi de îngrijirile oferite, gradul de cunoaștere a acestor tehnologii de către femei.

Materiale și metode. Ambele studii s-au desfășurat la nivel național, având o reprezentanță geografică largă. Metodologia folosită în ambele studii a fost descriptiv-comparativă între localitățile incluse în studii. În studiul din 2001 au fost comparate rezultatele parvenite din județele aflate la diferite etape de implementare a programului: avansat, mediu și incipient. Deoarece în anul 2008

toate localitățile din republică erau antrenate în egală măsură în implementarea programului, la baza selectării localităților s-a aflat principiul selectării aceluiași localități pentru a putea compara progresul înregistrat, iar pentru a asigura o reprezentanță mai largă a localităților au fost incluse raioanele marginale de la nordul și sudul republicii.

Eșantionul. Calculul mărimii eșantionului a fost identic în ambele studii, având la bază numărul de nașteri înregistrat în maternitățile participante. Având în vedere că mărimea eșantionului varia pentru fiecare maternitate, localitățile incluse în studiu au fost împărțite în 3 tipuri de sectoare: **tip I** cu numărul de nașteri 600, eroarea 10%, prevalența așteptată 50, design efect 2, interval de încredere (Î) 95%, mărimea eșantionului 166; **tip II** cu numărul de nașteri 1000 și mărimea eșantionului 176 și **tip III** cu numărul de nașteri 2500 și mărimea eșantionului 186 cu aceleași caracteristici.

Studiul din anul 2001 a fost desfășurat în 21 de raioane și municipii, iar cel din 2008 în 24 de raioane și municipii. În studiul din anul 2001 au fost intervievate 3274 de femei, iar în cel din 2008 – 4046 femei. Selectarea femeilor pentru interviu a fost efectuată de coordonatorul echipei folosind registrele nașterilor cu datele ultimului an calendaristic începând cu ziua sosirii echipei în maternitate. Numărul de femei selectate a corespuns cu mărimea eșantionului pentru fiecare tip de sector. Volumul eșantionului a fost reprezentativ pentru fiecare raion (ME=10%, Î 95%).

Colectarea datelor în teren a fost realizată în ambele studii de 5 echipe de lucru, constituite din 3 operatori de teren, un coordonator al echipei și un șofer. Ambele studii au avut o durată de 6,5 săptămâni.

Prelucrarea și analiza datelor a fost realizată cu ajutorul programului SPSS.

Rezultate. Date generale. În ansamblu, mai bine de 50% din numărul total de femei incluse în studii l-au constituit cele cu vârsta de 19-25 de ani, adică de vârsta sexual-reproductivă cea mai activă. Majoritatea absolută (circa 80%) a femeilor intervievate în ambele studii au avut 1-3 sarcini pe parcursul vieții. Circa 45-60% din ele au avut câte o naștere, 30% – 2 nașteri și 10-15% – 3 nașteri. În studiul din 2008 1,6% din toate mamele intervievate au relatat că au născut câte 1-2 copii morți comparativ cu 3,5% în 2001. Rata copiilor născuți cu greutate mică în antecedente a variat la femeile intervievate, constituind 7% în anul 2001 și 4,5% în 2008.

Ultima sarcină s-a rezolvat cu nașterea unui copil matur la 96% din femeile intervievate în 2001 și la 97,7% în anul 2008. Ultima naștere s-a rezolvat pe cale naturală în 96% cazuri în anul 2001 și în 91% în 2008, în 2008 fiind în creștere numărul copiilor extrași prin cezariană (8,3%). Copilul se afla cu mama în timpul interviului într-un număr de 99% cazuri în 2008 comparativ cu 97% în anul 2001.

În ambele studii au participat mai multe femei locuitoare ale regiunilor rurale (70% în 2001 și 66,3% în 2008) decât ale celor urbane (30% în 2001 și 33,7% în 2008). În jur de 90% din femei erau căsătorite.

Peste 80% din femeile intervievate în 2001 aveau studii liceale și secundare, studii primare în jur de 1%, iar superioare 12% din femei, pe când în 2008 în studiu au participat mai multe femei cu studii primare – 4,4% și superioare – 22,8%, ponderea celor cu studii liceale și secundare fiind de 73%.

Îngrijiri prenatale. Conform standardelor naționale, femeile beneficiază de asistența antenatală începând cu perioada precoce a sarcinii (≤ 12 săptămâni de gestație). *Serviciile prestate în perioada precoce a sarcinii cu cel mai mare impact asupra sănătății mamei și copilului includ: prevenirea malformațiilor congenitale și corecția anemiei [8]. Dacă graviditatea evoluează fiziologic, femeia gravidă trebuie să facă 6 vizite la medic, conform recomandărilor medicului sau dacă are unele probleme sau întrebări.*

Compararea dinamicii luării gravidei în evidența medicului permite de a menționa că rata femeilor luate precoce în evidență este cu 30% mai mare în anul 2008 decât în anul 2001 (fig. 1).

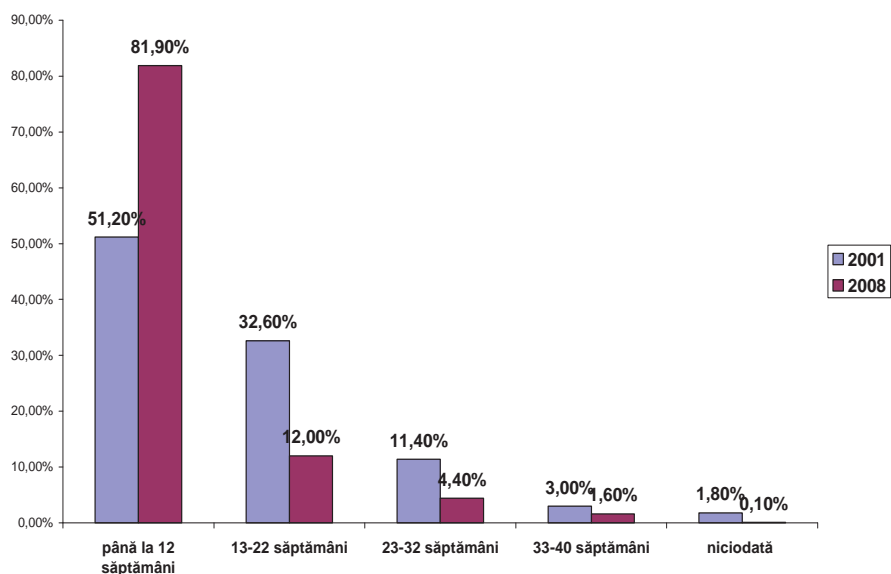


Fig. 1. Repartizarea femeilor interviuate în funcție de termenul primei vizite antenatale, în ultima sarcină

O dinamică pozitivă se înregistrează în respectarea standardului național privind numărul de vizite la medicul de familie în timpul sarcinii (fig. 2): dacă în 2001 44,3% din respondente au vizitat medicul de 6-9 ori în sarcină, atunci în 2008 ponderea lor a crescut la 75,2%. De remarcat descreșterea evidentă a numărului de vizite de 10 și mai multe de la 27,3% în 2001 la 1,4% cazuri în 2008.

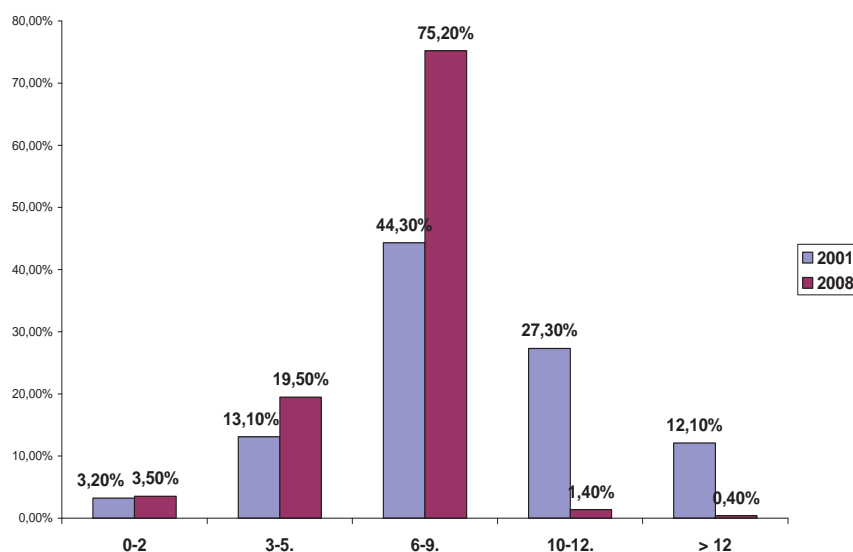


Fig. 2. Repartizarea femeilor în funcție de numărul vizitelor antenatale la medic efectuate pe parcursul ultimei sarcini

Dacă în ansamblu în anul 2001 doar circa 70% din femei au fost consultate pe parcursul ultimei sarcini de medicul de familie, atunci în 2008 acest număr a crescut la 99,6%.

În studiul din 2001 numai 6,7% din femeile interviuate erau deținătoare de Carnet medical perinatal, pe când în 2008 96% au relatat că l-au primit de la lucrătorul medical. 97% din femeile interviuate în 2008 au menționat că medicul de familie a completat carnetul la fiecare vizită.

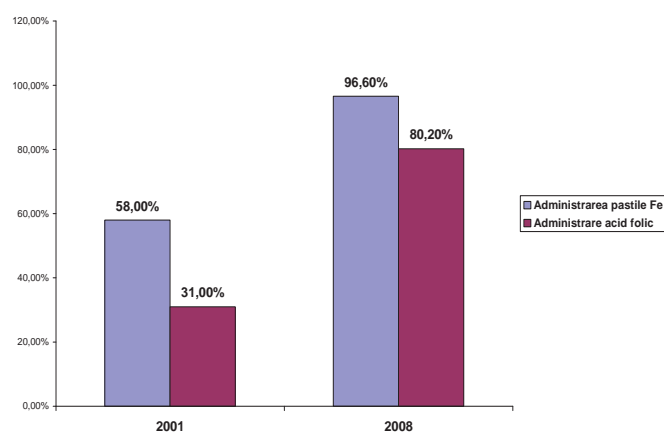


Fig. 3. Repartizarea femeilor în funcție de administrarea preparatelor de Fe și acid folic în ultima sarcină

Din 2001 până în 2008 a crescut cu aproape 40 la sută ponderea femeilor gravide utilizatoare de preparate de fier și cu 50% a celor utilizatoare de acid folic (fig. 3). Preparatele de Fe și acid folic sunt distribuite gratuit femeilor gravide în cadrul asistenței medicale primare. *Datele meta-analizei demonstrează că administrarea acidului folic scade decesele antepartum și neonatale cu 14%, morbiditatea asociată cu prematuritatea cu 4% și greutatea mică la naștere (GMN) cu 23% [3]. OMS nu recomandă administrarea de rutină a preparatelor de Fe tuturor gravidelor decât pentru țările cu o prevalență înaltă a anemiei în sarcină, cum este Republica Moldova.*

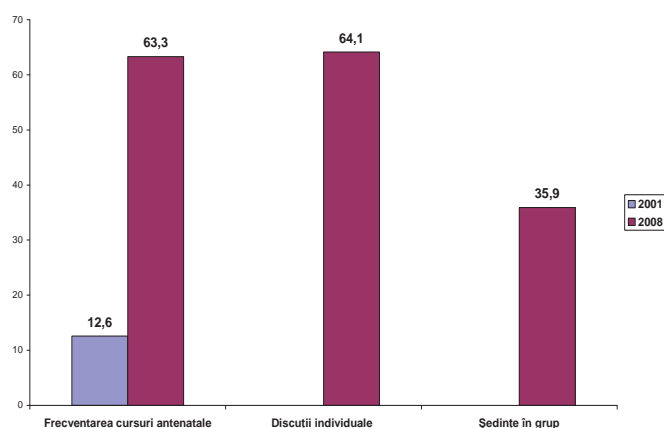


Fig. 4. Repartizarea femeilor în funcție de frecventarea cursurilor antenatale

Este în creștere cu 50 la sută ponderea femeilor gravide care au frecventat cursurile de educație antenatală în 2008 comparativ cu anul 2001, cu toate că clasele antenatale s-au efectuat în cadrul discuțiilor individuale, adică în timpul vizitelor antenatale, ceea ce indică asupra lipsei de utilizare a materialelor audio-vizuale și altor materiale educative cu care au fost asigurate Centrele Medicilor de Familie din republică. Cursurile de pregătire psihoemoțională îi oferă femeii posibilitatea de a căpăta încredere în sine și de a fi capabilă să facă față bucuriei și stresului provocate de sarcină, travaliu și naștere.

Rămâne joasă pregătirea soților / partenerilor femeilor gravide în cadrul claselor antenatale: 12,4% în 2008 versus 2,5% în 2001, cu toate că ponderea femeilor doritoare ca soțul să fie instruit în subiectele îngrijirilor mamei și a nou-născutului a fost înaltă în ambele studii (60% în 2001 și 75% în 2008).

În ambele studii a fost relevat un număr egal de femei care au fumat în sarcină – 2,5%, iar 46,4% din femeile intervievate în 2008 au menționat că locuiesc cu o persoană care fumează. *Rezultatele studiilor bazate pe dovezi confirmă că sistarea fumatului în sarcină sporește greutatea copilului cu ~100,0 g și reduce GMN [4]. Există o relație doză-răspuns între fumat și evoluția patologică a sarcinii, morbiditatea și mortalitatea fetală crescută care se manifestă prin prematuritate, sindrom de moarte subită a copilului, reducerea cantității de lapte matern și deficiență respiratorie la nou-născut [8].*

Dacă în studiul din 2001 35% din femeile intervievate au confirmat consumul de alcool pe parcursul ultimei sarcini, atunci în 2008 se constată o scădere (12,2%) a acestui număr. *Abuzul de alcool cauzează un complex de anomalii cunoscut ca sindromul alcoolic fetal* [8].

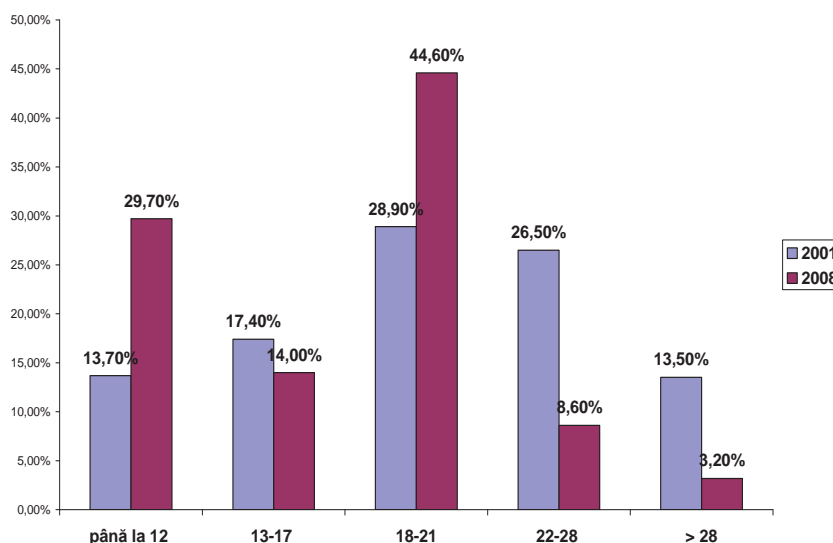


Fig. 5. Repartizarea femeilor în funcție de efectuarea primei ecografii și a termenului ei

Standardele naționale recomandă ca primul examen ultrasonografic obligatoriu să fie efectuat la 18-21 săptămâni de gestație. Conform datelor redată în fig. 5, în 2008 ponderea femeilor gravide investigate până la termenul de 18-21 săptămâni este de 88 la sută comparativ cu 60 la sută în anul 2001. În această perioadă de timp la 18-21 săpt. de gestație au fost examinate 45% femei *versus* 29% în anul 2001. Examinarea ecografică suplimentară până la 18 și după 21 de săptămâni se efectuează numai la indicațiile medicale. *Deoarece până în prezent nu există date sigure despre efectul ultrasunetului asupra dezvoltării fătului, întrebuițarea lui în afara indicațiilor medicale nu este recomandată* [5].

Îngrijiri în naștere. Este în creștere numărul femeilor care au fost susținute la naștere de către o persoană de suport: 12,2% în 2001 comparativ cu 47% în 2008, cu toate că acest indicator rămâne sub nivelul dorit (fig. 6).

Din femeile intervievate în 2008, 77% au menționat că soții/rudele lor le-au vizitat în salon în timpul aflării în maternitate comparativ cu 66,8% cazuri în 2001, ceea ce arată o creștere neînsemnată a indicatorului (fig. 6).

Din totalul respondentelor din 2008, 92% au relatat că s-au mișcat liber în timpul travaliului comparativ cu 89% femei în studiul din 2001 (fig. 6).

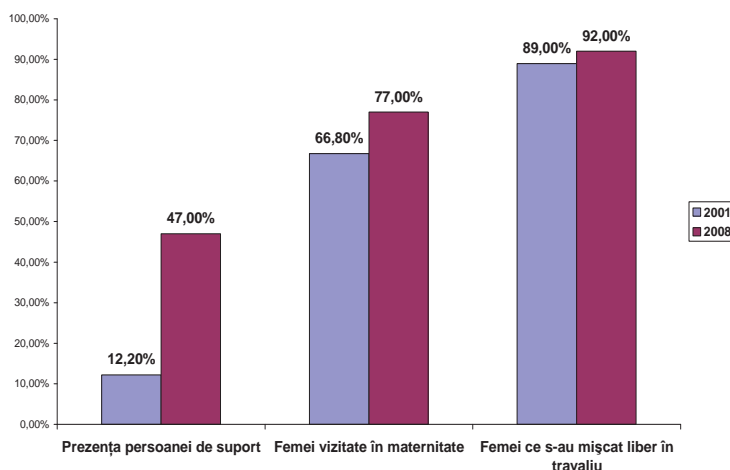


Fig. 6. Repartizarea femeilor în funcție de prezența persoanei de suport la naștere, vizitele ce le-au fost făcute în maternitate și permisiunea de a se mișca liber în travaliu

Despre înmânarea copilului în primele 2 ore după naștere au relatat 90% din mamele intervievate în anul 2001 comparativ cu 97% femei în anul 2008 (fig. 7).

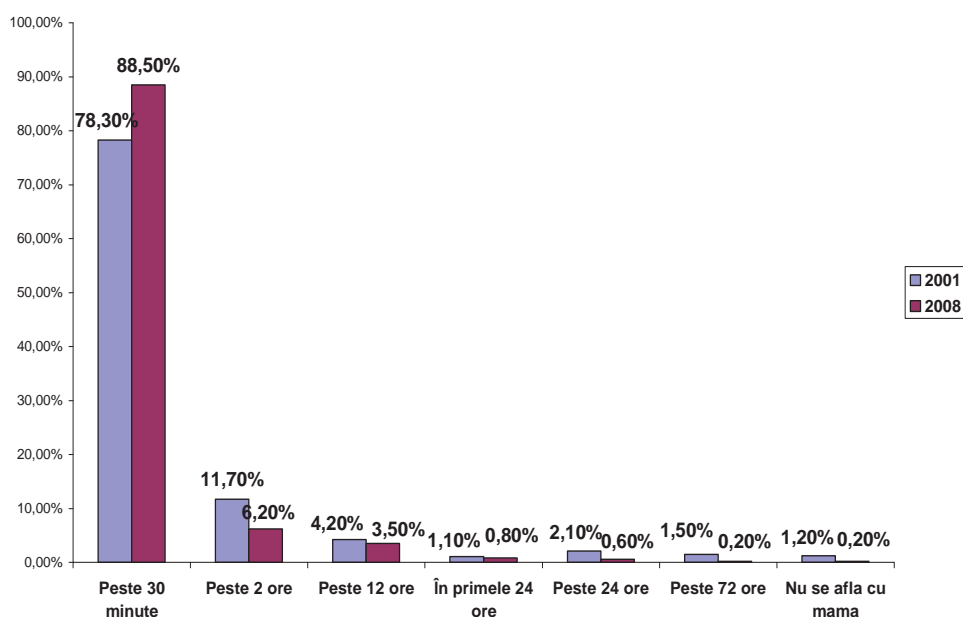


Fig. 7. Repartizarea femeilor în funcție de timpul când le-a fost înmânat copilul

În dinamică a crescut cu 30 la sută numărul femeilor care au confirmat că copilul le-a fost aplicat pe burtă în contact „piele-la-piele”, cu 7% al celor care s-au aflat împreună cu copilul în maternitate și cu 5% al celor care și-au alăptat precoce copilul (fig. 8). *Contactul piele-la-piele fortifică interacțiunea dintre mamă și copil și trebuie să aibă loc pe parcursul primelor 2 ore după nașterea lui* [5].

După naștere copilul sănătos este pregătit pentru alimentare. Rolul primei alăptări este nu numai alăptarea în sine, dar menținerea contactului biologic dintre mamă și copil. *Există dovezi conform cărora prima alăptare ameliorează menținerea temperaturii nou-născutului, prelungește durata alăptării și stabilizează nivelul glucozei în sânge, astfel reducând cu 77-85% incidența hipoglicemiei neonatale* [7]. *A fost demonstrat că alăptarea precoce reduce mortalitatea neonatală precoce cu 55-87%* [1], iar rezultatele meta-analizei indică asupra 8% (5-13%).

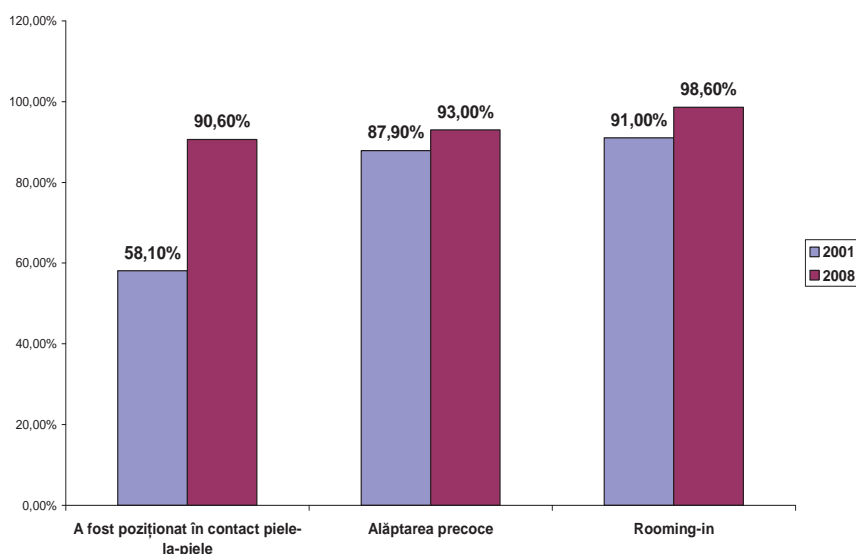


Fig. 8. Repartizarea femeilor în funcție de aplicarea copilului în contact piele-la-piele, alăptarea precoce a lui și beneficiere de „rooming-in” în maternitate

Conform ordinului nr. 327 al Ministerului Sănătății (2005) “Cu privire la implementarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală în Maternitățile Prietenoase Familiei”, fiecare maternitate trebuie să promoveze aflarea nou-născutului împreună cu mama sau „rooming-in”-ul, care facilitează alimentația naturală. *Aflarea copilului lângă mamă reduce semnificativ incidența colonizării nou-născutului cu bacterii patogene și infecția de cordon* [6].

Îngrijirea postnatală. *Copiii alimentați la sân nu au nevoie de apă* [2], de aceea până la 6 luni un copil normal nu trebuie să primească nimic altceva în afară de laptele matern. Din fig. 9 se poate vedea că ponderea copiilor cu vârsta de până la 6 luni cărora li s-au introdus în rația alimentară alte lichide decât laptele matern a fost mai mare în anul 2001 decât 2008, respectiv 58,4% versus 20,8%. De asemenea, se evidențiază creșterea aproape de 2 ori (32%) în 2008 a ponderii copiilor cu vârsta de după 6 luni cărora li s-a diversificat alimentația cu alte produse lichide decât laptele matern, ceea ce corespunde recomandărilor OMS, comparativ cu 12,7% în anul 2001.

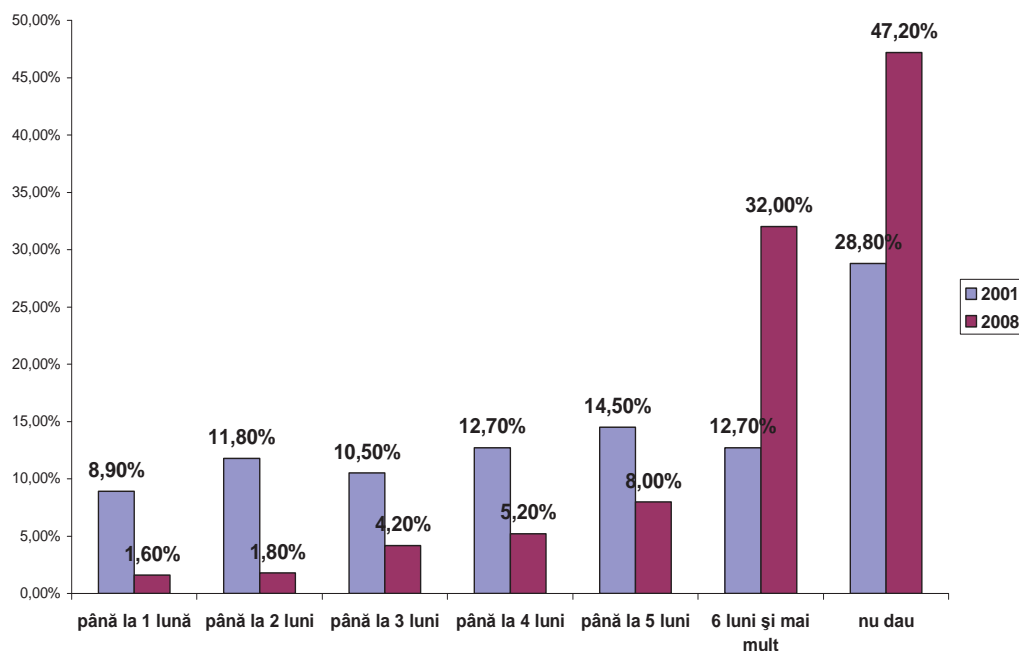


Fig. 9. Repartizarea femeilor în funcție de timpul introducerii în alimentația copiilor a hranei lichide

În **concluzie** putem menționa că în toate compartimentele îngrijirilor perinatale se constată o dinamică pozitivă a implementării tehnologiilor promovate de program. Cu toate acestea, se constată o implementare nejustificat de lentă a implicării soțului/partenerului în frecventarea claselor de educație antenatală, a parteneriatului la naștere și a vizitelor mamei cu copilul în maternitate de către soți / rude.

Bibliografie selectivă

1. Augustine T, Bhatia B., *Early neonatal morbidity and mortality pattern in hospitalized children*. Indian J Matern Child Health 1994;5:17-19.
2. *Evidence Based Guidelines for Breastfeeding Management during the First Fourteen Days*. International Lactation Consultant Association. April 1999. 31 p.
3. Mahomed K. *Folate supplementation in pregnancy* (Cochrane Review). Oxford: 2001a.
4. WHO systematic review of randomised trails of routine antenatal care. The Lancet, 2001.
5. Stratulat P., Friptu V., Ețco L., *Ghid A Național de Perinatologie „Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale”*, ediția a doua. Chișinău 2006, 165 p.
6. Rush J., *Rooming-in and visiting on the ward: effects on newborn colonization rates*. Infect Control. 1987;2 (suppl 3) :10-15
7. Singhal P., Singh M., Paul V, et al. *Prevention of hypoglycemia: a controlled evaluation of sugar fortified milk feeding in small-for gestational age infants*. Indian Pediatr 1992;29:1365-1369.

8. *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2003.

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele comparative ale implementării unor tehnologii costefective în asistența perinatală în baza interviului a 7320 mame în cadrul a două studii naționale de evaluare organizate în anii 2001 și 2008.

Majoritatea tehnologiilor promovate de program au o dinamică pozitivă de implementare în afară de: implicarea partenerului în frecventarea claselor antenatale, realizarea primului examen ultrasonografic în termenele stabilite, prezența persoanei de suport la naștere, vizitarea mamei și copilului de către persoanele apropiate în salonul din maternitate.

Summary

The authors present the comparative results of the implementation of some cost-effective technologies in perinatal care obtained by mother interview in the framework of two national studies of the Perinatology program run in the Republic in 2001 and 2007. 7320 women participated in both studies. Most of the interventions promoted by the program were implemented successfully. Some of the technologies are implemented slowly: involvement of the husband/partner in the prenatal education; performing of the ultrasound exam at 18-21 weeks of gestation, partnership in labor, visits of mother and newborn by relatives in maternity.

ÎNGRIJIRI ÎN SARCINĂ – COMPETENȚA MEDICILOR DE FAMILIE

Natalia Zarbailov¹, dr. în medicină, master în Managementul Sănătății Publice, conf. univ., **Yousif Rahim**², master în Promovarea Securității, candidat PhD, **Constantin Ețco**³, dr.h. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Universitatea Torino, Italia²

Introducere. Noțiunea de competență, în general, presupune cunoștințe și abilități care permit unei persoane să acționeze eficient într-un loc de muncă sau într-o situație. Competența indică, de asemenea, suficiența de a fi „destul de bun”, care să permită persoanei să acționeze într-o mare varietate de situații. Pentru că fiecare nivel de responsabilitate are propriile sale cerințe, competența poate fi necesară în orice perioadă de viață a unei persoane sau în orice stadiu al carierei sale [1].

Până la introducerea în sistemul de sănătate al Republicii Moldova a asistenței medicale primare bazate pe activitatea medicilor de familie, îngrijirile antenatale se considerau domeniul de activitate exclusiv al medicilor specialiști obstetricieni /ginecologi. Reformarea sistemului de sănătate a fost urmată de modificări de ordin organizatoric, în baza cărora „Sarcina normală” a devenit domeniul responsabilității medicilor de familie, în conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății nr. 163 din 21.05.1998 [2].

Competența unei organizații sau a unui grup profesional are la bază trei componente (competențe): competența tehnică, competența tehnologică și competența umană [3].

Prin **competența tehnică** a organizației înțelegem totalitatea dotărilor, a infrastructurii, a elementelor materiale de care dispune o organizație la un moment dat (exemple: clădiri, spații de lucru, echipamente de lucru, spații de depozitare, rețeaua de calculatoare, sisteme de gestiune informatică, birouri, dispozitive de măsurare etc.).

Prin **competența tehnologică** a organizației înțelegem totalitatea normelor, procedurilor, regulilor care condiționează utilizarea tehnicii existente (exemple: norme de utilizare a echipamentelor, proceduri de realizare a unui anumit produs/serviciu, reguli de predare/primire între gestiuni etc.).

Prin **competența umană** a organizației înțelegem numărul și calificarea personalului necesare pentru a utiliza tehnica conform tehnologiei. Alte componente ale competenței umane sunt climatul organizațional și cultura organizațională, acestea influențând substanțial modul în care este utilizată tehnica conform tehnologiei.

Toate cele trei componente ale competenței sunt determinante în așa mod încât investiția doar în una din componente nu va asigura succesul deplin al organizației. Pentru a continua să se dezvolte, o organizație trebuie să investească în mod echilibrat atât în competența tehnică, cât și în competența umană și în cea tehnologică.

În cadrul implementării Programului Național de Perinatologie „Ameliorarea asistenței medicale perinatale în Republica Moldova” (1998-2002) au fost elaborate, aprobate și publicate „Ghidurile A și B Naționale de Perinatologie” [4, 5]. „Ghidul A” este adresat medicului de familie – persoana-cheie în efectuarea îngrijirilor în timpul gravidității, lucrătorilor medicali medii, precum și specialiștilor din diverse domenii. Ghidul îndeplinește funcția unei recomandări integrale și multifuncționale, în permanentă reînnoire.

În faza a doua de implementare a programului „Promovarea serviciilor perinatale de calitate” (2003-2007) a început procesul de actualizare a ghidurilor și, ținând cont de necesitățile educaționale ale medicilor de familie, a fost elaborat „Ghidul practic în asistența antenatală pentru medici de familie” [6].

Îngrijirea gravidelor în perioada sarcinii este asigurată și din punctul de vedere al competenței tehnice, toate instituțiile de asistență medicală primară fiind dotate cu utilaj standard, care include un fotoliu ginecologic și/sau cușetă, pelvimetru, instrumentariu ginecologic, cântar medical, tonometru pentru măsurarea tensiunii arteriale, stetofonendoscop, lentă centimetrică. Sunt contractate serviciile necesare de laborator și ultrasonografie. Este asigurată documentația medicală pe perioada sarcinii.

Așadar, având cele două componente ale noțiunii de competență asigurate la un nivel similar, indiferent de locul de activitate a medicului de familie, urmează să fie evaluată competența umană, care, după părerea autorilor, exprimă în mare măsură atât succesele, cât și perspectivele dezvoltării serviciului de îngrijiri antenatale în țară.

Scopul studiului este evaluarea opiniei medicilor de familie privind competența proprie în domeniul îngrijirilor antenatale.

Sarcinile trasate de autori au inclus evaluarea gradului de competență a medicilor de familie în domeniul îngrijirilor antenatale în sarcina fiziologică și competența acestora privind conduita gravidelor cu sarcină patologică.

Material și metode. În scopul evaluării situației curente privind poziția medicilor de familie în sistemul de sănătate al Republicii Moldova autorii au realizat un studiu descriptiv, care a urmărit opinia medicilor de familie referitoare la competența lor profesională în diferite domenii de activitate, atât preventive, cât și curative. Din numărul total de medici de familie, care au fost înregistrați către 01.01.2008 (2001) prin metoda aleatorie, au fost selectați 358 de medici din diferite zone geografice ale țării (Nord, Centru, Sud). Acestor medici de familie li s-a expediat prin poștă chestionarul elaborat de autori. Participarea la cercetare a fost benevolă. Autorii au asigurat persoanele participante la studiu de caracterul anonim al acestuia și de caracterul confidențial al datelor oferite de ei. Chestionarele completate au fost codificate, iar informația a fost introdusă într-o bază de date sub formă de tabel Excel. Pentru analiza datelor colectate – 140 de chestionare – a fost aplicat programul statistic SPSS, versiunea 15.0. Au fost analizate variabilele și aplicată analiza ecologică (de corelație). Au fost evaluate răspunsurile medicilor de familie privind îngrijirile antenatale în sarcina fiziologică și competența în conduita sarcinii patologice.

Rezultatele studiului. Vârsta medicilor participanți la studiu a variat de la 28 la 73 de ani. Din acest motiv, medicii au fost divizați în categorii de vârstă, cu interval de 10 ani, în ordine de regresie, începând cu anul 1988. Medicii de familie din categoria de vârstă mai tineri de 30 de ani au participat la studiu în proporție de 2,1%, în intervalul de vârstă 30-40 de ani – 27,9%, cu aceeași cotă de 27,9% a medicilor cu vârsta între 40 și 50 de ani. O treime din respondenți (34,3%) au vârsta în limitele 50-60 de ani.

Așadar, mai mult de jumătate (55,8%) au fost medicii în perioada cea mai productivă de activitate, între 30 și 50 de ani, când pregătirea teoretică și experiența practică a medicilor se completează reciproc. Este semnificativ faptul că aproape fiecare al 8-lea (7,8%) medic de familie, care a participat la studiu, a avut vârsta de peste 60 de ani, iar 1,4% - de peste 70 de ani. Astfel, îmbătrânirea populației, ca proces demografic, se reflectă și asupra grupurilor profesionale. Pe acest fundal și mai îngrijorător

este faptul că numărul medicilor tineri, pentru care se preconizează perspectiva de dezvoltare a sistemului de sănătate, a fost catastrofal de mic (2,1%). Printre medicii tineri, cu posibilități și perspective mai largi de angajare în câmpul muncii, este mai exprimat și procesul de migrație.

Evaluarea localității în care activează medicii de familie participanți în cercetare, din totalul de 140 de persoane, a demonstrat că 21,6% (30) medici sunt din municipiu, 17,9% (25) – din centre raionale și 60,4% (85) – din localități rurale.

În corespundere cu locul de bază de activitate, medicii au fost distribuiți în modul următor: 34,3% (48) activează în Centrul Medicilor de Familie, 42,1% (59) activează în Centre de Sănătate și aproape fiecare al patrulea – 23,6% (33) în Oficiul Medicului de Familie.

Conform datelor prezentate, sub 1000 de persoane sunt deservite de 1,4% medici de familie, între 2001 și 2500 persoane sunt înscrise la 7,1% medici și între 2501 și 3000 persoane sunt deservite de 2,9% medici. Peste 3000 de persoane se află în grija a 10,7 % medici sau aproape fiecare al zecelea medic de familie inclus în studiu.

Activitatea profilactică este prioritară printre toate activitățile realizate de medicii de familie. În cazul nostru, am apreciat gradul de implicare a medicilor în activități de menținere a sănătății populației, inclusiv îngrijiri antenatale în sarcina fiziologică.

În ceea ce privește îngrijirile antenatale ale gravidelor cu sarcină fiziologică (*tab. 1*), medicii au apreciat pozitiv gradul lor de competență în 93,6% cazuri, „Foarte bună” – 42,9% și ca „Bună” – 50,7% cazuri. Din restul respondenților, 5% au considerat că sunt implicați în îngrijiri antenatale „Parțial”, două persoane nu au dat răspuns.

Nu au fost observate diferențe considerabile în răspunsurile medicilor în funcție de localitate. De remarcat că 10% din reprezentanții municipiilor, 4,0% din centrele raionale și 3,6% din sate au remarcat diferențe „Parțiale”.

Tabelul 1

Activitatea medicilor de familie în domeniul îngrijirilor antenatale în funcție de locul de bază de activitate (%)

<i>Instituția medicală pe care o reprezintă medicul de familie</i>	<i>Activitatea medicilor de familie în domeniul îngrijirilor antenatale</i>			
	<i>foarte bună</i>	<i>bună</i>	<i>implicare parțială</i>	<i>nu sunt implicați</i>
Centrul medicilor de familie	47,9	45,8	6,3	0
Centrul de sănătate	50,8	42,4	6,8	0
Oficiul medicului de familie	22,6	77,4	,0	3,1
Total	43,5	51,4	5,1	0,7

Dacă analizăm locul de bază de activitate, printre cei care au răspuns „Posedă parțial” sunt 6,3% medici din CMF și 6,8% din CS. Medicii din OMF doar în 22,6% cazuri au dat răspuns ferm pozitiv și 77,4% au răspuns „Bine”, comparând cu medicii din CMF și CS, care au dat răspuns ferm pozitiv în 47,9% și respectiv 50,8% cazuri.

Următorul compartiment a fost consacrat conduitei sarcinii patologice. Conduita sarcinii patologice nu este o problemă pentru 41,0% medici, doar 2,2% cunosc conduita sarcinii patologice „Foarte bine” și restul 38,8% – „Bine”. Totodată, 48,2% respondenți au considerat că parțial cunosc tratamentul bolilor în sarcină, 8,6% cunosc problema „Nu prea bine” și 2,2% „Nu posedă deloc”, răspunsul de la un medic a lipsit (*fig. 1*).

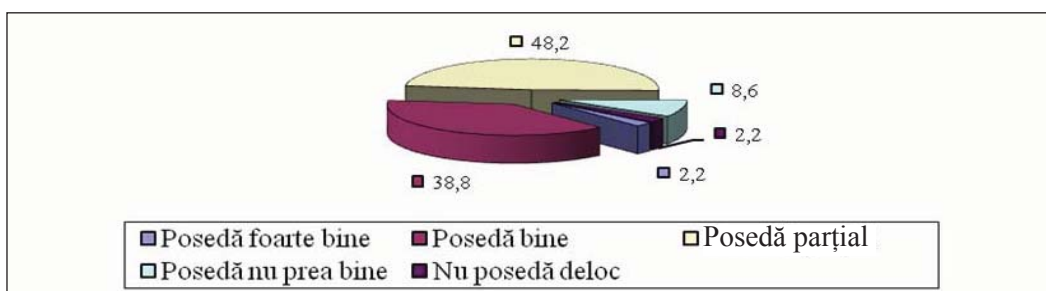


Fig. 1. Tratamentul sarcinii patologice de către medicii de familie

Analizând răspunsurile medicilor care posedă conduita sarcinii patologice „Nu prea bine” sau „Deloc”, observăm că acestea sunt în mare parte din municipii (13,3% și respectiv 3,3%) și mai frecvent din localitate rurală (8,3% și 2,3%) decât din centre raionale (4,0% și 0%). Totodată, cota medicilor din centrele raionale care au răspuns „Posedă parțial” este cea mai mare – 60,0%, comparativ cu 43,3% și 46,4% în municipii și localități rurale.

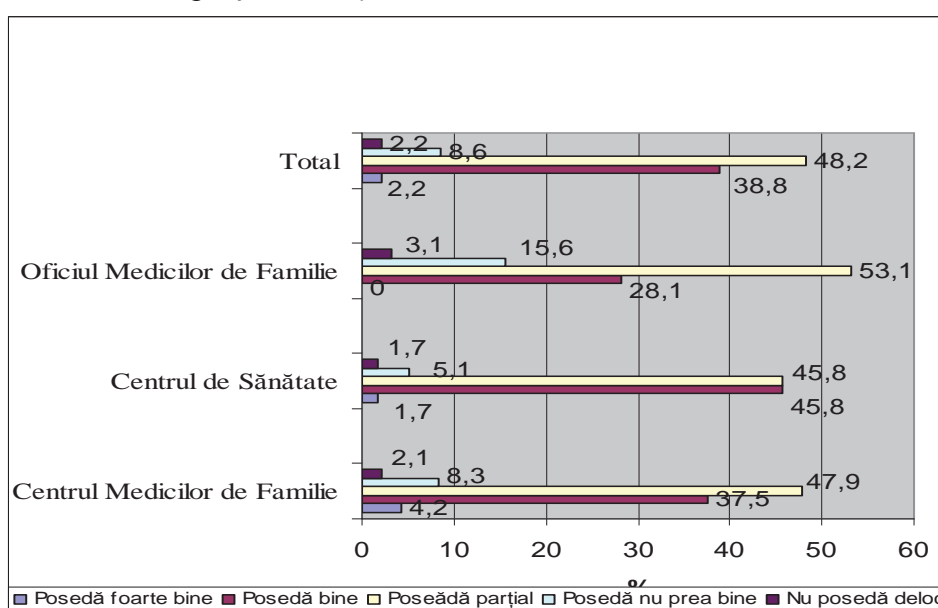


Fig. 2. Tratamentul sarcinii patologice de către medicii de familie în funcție de locul de activitate

În funcție de locul de bază de activitate (fig.2), putem menționa că răspunsurile „Nu prea bine” și „Nu posedă deloc” au parvenit aproape de la fiecare al cincilea medic din OMF (15,6% și 3,1%), fiecare al zecelea medic din CMF (8,3% și 2,1%) și de la 6,8% medici din CS (5,1% și 1,7%). Cunoșc subiectul „Bine” și „Foarte bine” 47,5% de medici din CS, 41,7% din personalul CMF și 28,1% medici de familie ce activează în OMF.

Discuții. Înainte de implementarea medicinei de familie în țară, 65,0% din medicii implicați în studiul dat au avut o altă poziție profesională. Din informația oferită reiese că 25,5% respondenți au practicat anterior ca medici interniști, 25,1% ca medici pediatri, 2,9% au fost neurologi, 1,4% – medici militari, 1,4% – medici stomatologi, câte 0,7% au practicat cardiologia, ftiziopulmonologia, traumatologia/ortopedia, obstetrica/ginecologia, boli infecțioase, medic de urgență.

Pentru a fi certificați ca specialiști în „Medicina de familie”, profesioniștii au beneficiat de cursuri de instruire. Din datele prezentate de medicii de familie reiese că 43 dintre ei sau 30,7% au beneficiat de cursul de instruire prin internatură cu durata de un an de zile. Majoritatea medicilor – 71,4% au fost instruiți în cadrul programului de 6 luni de specializare primară, care le-a permis să fie certificați ca medici de familie. Sumând datele oferite de medici, putem presupune că 3,5% din ei au avut posibilitatea de instruire la două cursuri: mai întâi internatura, apoi specializarea primară. Doar fiecare al zecelea respondent (10,7%) a fost instruit în cadrul rezidențiatului în medicina de familie,

al cărui program permite o pregătire multilaterală în domeniu. Instruirea medicilor se prezintă ca un moment decisiv în realizarea de către ei a unor sarcini concrete, care necesită și unele competențe speciale.

În ceea ce privește îngrijirile antenatale ale gravidelor cu sarcină fiziologică, medicii au apreciat competența ca fiind pozitivă în 93,6% cazuri, fiind „Foarte bună” – 42,9% și „Bună” – 50,7% cazuri. Medicii din OMF au fost mai rezervați în răspunsurile lor – doar 22,6% au dat răspuns ferm pozitiv, iar 77,4% au răspuns „Bine”, comparativ cu medicii din CMF și CS, care au dat răspuns ferm pozitiv în 47,9% cazuri și respectiv 50,8% cazuri. Evaluând răspunsurile medicilor, se poate crea impresia că indicatorii de activitate a medicilor în acest domeniu sunt buni, însă situația reală atestă că până la momentul actual îngrijirile antenatale rămân un domeniu de activitate dificil atât din punctul de vedere al organizării serviciului, cât și din punctul de vedere al practicii medicale [7]. În plus, acest compartiment de activitate nu poate fi privit separat, adică fără a lua în considerare răspunsurile medicilor la compartimentul conduita sarcinii patologice.

Numărul medicilor care cunosc bine activitățile în domeniul tratamentului bolilor în perioada sarcinii a fost de 2 ori mai mic în comparație cu competența vis-a-vis de pacienții pediatrici. Au considerat că cunosc conduita bolilor în sarcină „Parțial” jumătate (47,9%) din respondenți și fiecare al zecelea (10,7%) medic a recunoscut că „Nu prea bine” cunoaște problema sau nu o cunoaște „Deloc”. Printre aceștia au fost 18,7% medici din OMF, 10,4% medici din CMF și 6,8% medici din CS. Medicii din OMF numai în 28,1% cazuri consideră că activează la compartimentul dat „Bine” și „Foarte bine”. Din cele expuse putem trage concluzia că conduita sarcinii patologice prezintă pentru medicii de familie o dificultate, deci asistența antenatală este mai puțin cunoscută pentru ei. Au fost unii medici care au recunoscut că deloc nu sunt competenți în domeniu, fapt care este îngrijorător. Cea mai nefavorabilă pare a fi situația pentru medicii din OMF, dar printre aceștia sunt și angajații CMF și CS.

Rezultatele obținute atestă că instruirea medicilor de familie în domeniul îngrijirilor antenatale la moment nu a atins nivelul suficient pentru „o practică bună” [8, 9], deși toți medicii de familie certificați au fost formați în domeniu.

Concluzii

Conform opiniei medicilor de familie, ei sunt mai competenți în acordarea serviciilor de îngrijire a gravidelor, având competențe insuficiente în tratamentul sarcinii patologice.

Gradul de competență a medicilor de familie variază în funcție de locul de bază de activitate și este cel mai afectat la angajații Oficiilor Medicului de Familie. Este îngrijorător faptul că unii medici au recunoscut că deloc nu sunt competenți în domeniul îngrijirii gravidelor.

Pregătirea profesională a cadrelor în instituțiile de învățământ trebuie să fie susținută și de o motivație a persoanelor, de la care se așteaptă că vor dezvolta noi competențe în activitatea lor.

Componentele tehnice și tehnologice ale competenței nu pot asigura în măsura deplină o practică medicală bună atâta timp cât nu va fi evaluată componenta umană și impactul investițiilor în ea.

Bibliografie selectivă

1. <http://www.businessdictionary.com/definition/competence.html>
2. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 163 din 21.05.1998, Chișinău, 1998, 51 p.
3. <http://www.premier-management.ro/articol04.html>
4. Ghidul A Național de Perinatologie, Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale. Ediția a doua. Chișinău, 2006, 158 p.
5. Ghidul B Național de Perinatologie, Serviciul perinatal regionalizat: niveluri și conținut. Ediția a doua, Chișinău, 2006, 192 p.
6. Ghid practic în asistența antenatală pentru medici de familie, Chișinău, 2006. 103 pag.
7. Stratulat P., *Situația actuală în asistența perinatală și problemele existente în asistența mamei și copilului*, Buletin de perinatologie, 4(40), 2008, p. 3-11.
8. *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence, London, October, 2003.
9. Enkin, M. et al. *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, 2d Edition, 1995.

Rezumat

Până nu demult îngrijirea antenatală a fost prestată exclusiv de specialiștii obstetricieni-ginecologi. Dar în baza noilor reforme ale sistemului de sănătate în Republica Moldova responsabilitatea pentru îngrijirile antenatale a fost transferată medicilor de familie.

Medicii de familie, pentru a fi capabili să ofere servicii de îngrijire antenatală, au nevoie de sprijin tehnic și tehnologic și îmbunătățirea noilor competențe. În această lucrare am explorat și evaluat competența medicilor de familie în ceea ce privește îngrijirile antenatale. Rezultatele studiului arată că certificarea în urma unor instruirii medicale nu asigură o “bună practică medicală”, fiind necesare mai multe investiții în dezvoltarea resurselor umane, inclusiv în scopul dezvoltării la medicii de familie a deprinderilor practice în domeniul antenatal. Ca urmare vor apărea mai multe studii și cercetări.

Summary

Until recently Antenatal care is medical field that was provide exclusively by ob/gyn specialists. But based on the new health care reforms in the Republic of Moldova, the responsibility of antenatal care has been transferred solely to the family physicians.

Family physicians to be able to provide antenatal care services, they need technical and technological support and improving new skills. In this paper we explore and asses the competence of family physicians in carrying out their tasks and duties. The results of this study shows that medical degree certificate does not ensure a “good medical practice”, it requires more resource investments in development of family physicians skills in the antenatal area and it requires more studying and investigation.

STUDII ȘI SINTEZE

MIOMUL UTERIN ÎN POSTMENOPAUZĂ

Eugen Gladun¹, dr. h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Ana Mișina**², dr. în medicină, **Carolina Glijin**², doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului²

Fibromiomul uterin este una dintre cele mai frecvente tumori ale tractului genital feminin, incidența acestuia fiind de 15-20% la pacientele de vârstă fertilă [1, 2, 3]. De regulă, este o tumoră benignă hormonodependentă, care se referă la grupul de tumori mezenchimale și se dezvoltă din țesutul muscular al uterului. Fibromiomul uterin apare cel mai des în perioada reproductivă, iar în menopauză, odată cu stingerea funcției ovarelor, el regresează. În pofida acestor date, în literatura de specialitate sunt descrise câteva cazuri de creștere a miomului uterin în postmenopauză, care pot ajunge la dimensiuni impresionante (4329 g) [1] și se întâlnește până la o vârstă destul de înaintată (101 ani) [4].

Materiale și metode. În studiu au fost incluse 14 paciente, cu vârsta cuprinsă între 55 și 70 de ani (vârsta medie 57.5±1.02 ani), cu miom uterin simptomatic cu dimensiunile de 13 – 31 s.a. (în medie 19±1.3 s.a.) internate în Secția Ginecologie Chirurgicală a IMSP ICȘDOSM și C în perioada ianuarie 2000 – decembrie 2007. Pacientele acuzau la internare sindrom dolic (n=13, 92.8%), menoragie (n=7, 50%), dizurie (n=4, 28.6%) sau combinarea acestora (*tab. 1*).

Tabelul 1

Caracteristica principală a pacientelor incluse în studiu

<i>Cazul</i>	<i>Vârsta (ani)</i>	<i>Simptomele clinice</i>	<i>Mărimea miomului (săptămâni)</i>	<i>Menopauza (ani)</i>	<i>Rezultatul histologic</i>
#1(M.M.)	55	sindrom algic + metroragii	24	3	Fibroleiomom cu zone de hialinoză
#2(G.V.)	55	sindrom algic + dizurie	14	2	Fibromiom
#3(G.V.)	55	metroragii	17	2	Leiomiom cu sectoare de endometrioză
#4(L.V.)	61	sindrom algic+dizurie	25	10	Leiomiom
#5(B.E.)	54	sindrom algic	22	2	Leiomiom + adenomioză
#6(P.L.)	56	sindrom algic + metroragii	13	2	Fibromiom cu schimbări de hialinoză
#7(Z.S.)	55	sindrom algic + metroragii	31	12	Leiomiom cu focare de edem și distrofie
#8(S.N.)	56	sindrom algic	15	2	Fibromiom
#9(L.A.)	60	sindrom algic + metroragii	18	4	Fibroleiomom
#10(D.V.)	56	sindrom algic + metroragii + dizurie	20	2	Fibromiom
#11(R.E.)	70	sindrom algic + dizurie	14	30	Fibromiom uterin cu zone de hialinoza
#12(R.M)	59	sindrom algic	18	5	Fibromiom
#13(C.Z.)	56	sindrom algic + metroragii	17	2	Fibromiom
#14(R.E.)	57	sindrom algic	20	2	Fibromiom

Metodele principale de investigare au fost examenul bimanual, examenul ultrasonor, în caz de necesitate Tomografia computerizată (TC) (*fig. 1*) sau Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN). Toate pacientele au fost supuse reclajului cavității uterine preoperator pentru excluderea malignizării endometrului și examinarea CA-125.

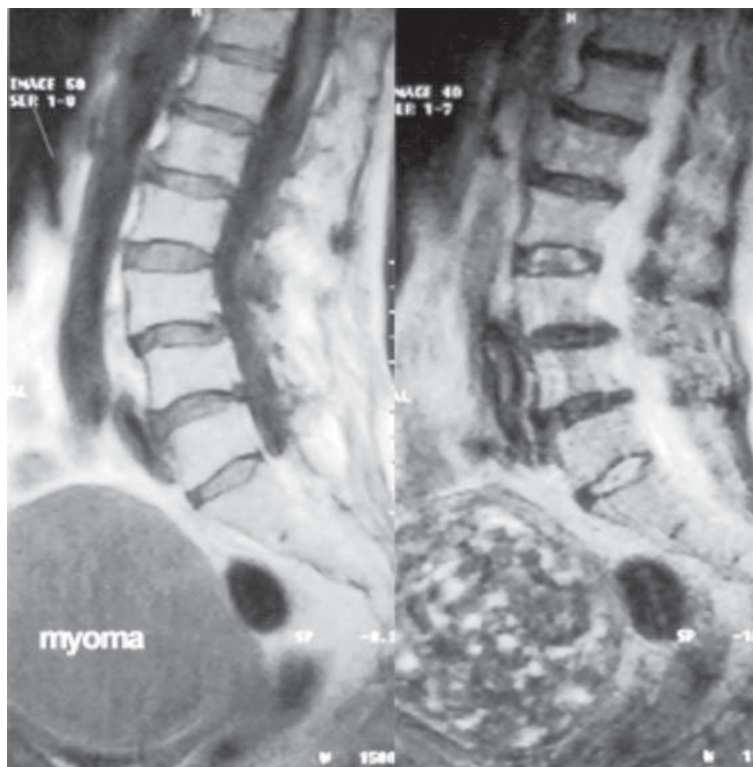


Fig. 1. Tomografie computerizată: miom uterin cu degenerație hialinică (cazul #11)

Rezultate și discuții. Cauzele apariției fibromiomului uterin nu sunt pe deplin cunoscute. Toate teoriile emise aduc explicații, dar nu scot în evidență adevărata cauză și geneza lui. Cea mai acceptată este ipoteza care admite rolul estrogenilor. Hiperestrogenemia ar fi o condiție necesară creșterii fibromiomului, dar nu este una suficientă pentru apariția acestuia, patologia fiind condiționată de un anumit teren fibromatos: predispoziția ereditară, dereglări ale funcției menstruale, tulburări metabolice și endocrine, nuliparitatea, procesele inflamatorii ale tractului genital, stresul etc. [5, 6].

În literatura de specialitate sunt descrise câteva cazuri de creștere a miomului uterin în postmenopauză [4, 5, 6]. Datele literaturii descriu diferite cazuri de lipoleiomom și degenerații chistice [6, 7]. Actualmente se dezbate o mulțime de teorii ce se referă la histogeneza lipoleiomomului. Conform acestor ipoteze, în marea majoritate se discută plasarea incorectă a celulelor embrionale și ca rezultat metaplazia celulelor musculare sau a țesutului conjunctiv [8]. În 67% cazuri aceste tumori se întâlnesc la vârsta de 50-70 de ani. Aceste observări sugerează faptul că astfel de tumori se dezvoltă într-o manieră hormonal-independentă.

Rezultatele histologice obținute de noi au relevat: 6 cazuri de leiomiom uterin și 8 cazuri de fibromiom uterin. Din grupul leiomiomelor 2 au avut zone de hialinoză și 2 – combinare cu adenomioză. La 2 paciente cu fibromiom s-au depistat focare de hialinoză. Toate pacientele au fost supuse operației de histerectomie totală sau subtotală cu anexe (*fig. 2*).

În mod normal odată cu instalarea menopauzei, miomul uterin ar trebui să regreseze [9], dar statistic avem miom uterin și în menopauză [4, 5, 6]. O explicație a acestuia ar putea fi acumularea rapidă a zonelor de degenerare hialină în miomul deja existent, numărul de celule proliferative propriuzise fiind minim. Tradițional, degenerarea hialină reflectă consecința compresiei fluxului sangvin, datorită acestui fapt leiomiomul este supus infarctelor și degenerărilor histologice (arii de hialinoză



Fig. 2. Leiomiom (imagine intraoperatorie) (cazul #4)

lichefiată), uterul crește pe contul acumulărilor de lichid, neavând la bază celule proliferative, fapt demonstrat prin nivelul mic de celule Ki-67 imunopozitive (Ki-67 marker al celulelor proliferative) [5]. O altă explicație sunt faptul că miomul uterin poate crește în menopauză și pe baza celulelor grasoase – lipoleiomiom, care ar putea surveni în 2 cazuri: (1) drept consecință a degenerării hialine, (2) de novo (metaplazii embrionare cu celule adipoase) [5,10]. Incidența acestuia variază de la 0.03% la 0.12% din toate fibroamele uterine.

Concluzii

Cu toate că miomul uterin foarte des se întâlnește la femei de vârstă fertilă, totuși etiologia, epidemiologia și biologia tumorii sunt foarte limitate. Este evident faptul că multiple alterații de genom joacă un rol primordial în creșterea miomului, iar mecanismele moleculare și celulare, pe de o parte, și factorii hormonalți aparte, pe alta, pot provoca creșterea lui. Se va stabili că această maladie enigmatică cu o simptomatologie și manieră heterogenoasă nu este unica esență a ei. Aceste aspecte vor reflecta viitoarele strategii și modalități de tratament.

Studiul efectuat a demonstrat că, deși miomul uterin nu este o patologie caracteristică menopauzei, el există și în această perioadă și poate ajunge la dimensiuni destul de impresionante. La momentul actual este problematică explicarea mecanismelor de creștere a miomului uterin în menopauză, exceptând lipoleiomiomul și leiomiomul degenerativ.

Noi admitem că celulele proliferative ar putea și în menopauză să prezinte un punct declanșator în creșterea miomului, sub influența estrogenilor sintetizați la nivelul subcutanului adipos, estronei, factorului epidermal de creștere sau factorilor de creștere „insulin-like”. Acestea rămân o direcție de cercetare în viitor.

Notă. Rezultatele acestui studiu au fost parțial prezentate la Primul Congres al Medicinii de Urgență din Republica Moldova în cadrul „The XXXth Balcan Medical Week”.

Bibliografie selectivă

1. Okamoto T., Koshiyama M., Yamamoto K., *Rapidly growing leiomyoma in a postmenopausal woman.* J Obstet Gynaecol Res. 2004; 30(4): 316-318.
2. Abdul Ghaffar N.A., Ismail M.P., Nik Mahmood N.M., et al., *Huge uterine fibroid in a postmenopausal woman associated with polycytemia: a case report.* Maturitas. 2008; 60(2): 177-179.
3. Okolo S., *Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008; 22 (4): 571-588.
4. Jaluvka V., Strecker J.R., Weitzel H.K., *Uterine myomatosis with senile hematometra in a 101-year-old patient.* Zentralbl Gynakol. 2002; 124(2): 135-136.
5. Okamoto T., Koshiyama M., Yamamoto K., *Treatment of huge uterine tumors thought to be benign in post-menopausal women.* Med Sci Monit. 2004; 10(2):CR43-45.
6. Jao M.-S., Huang K.-G., Jung S.-M., Hwang L.-L., *Postmenopausal uterine leiomyoma with hemorrhagic cystic degeneration mimicking ovarian malignancy.* Taiwan J Obstet Gynecol. 2007; 46 (4): 431-434.
7. Carter J.R., Ruhr D.M., Okagaki T., Fowler J.M., *Uterine lipoleiomyoma: A rare tumor.* J. Ultrasound Med. 1993; 12: 491-492.
8. Fujii S., *An atlas of MRI with histopathology of smooth muscle tumors of the uterus.* Tokyo: Medical View, 1999.
9. Vollenhoven B.J., Lawrence A.S., Healy D.L., *Uterine fibroids: a clinical review.* Br J Obstet Gynaecol. 1990; 97(4):285-298.
10. Nyholm H.C., Nielsen A.L., Lyndrup J. et al., *Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer.* Br J Obstet Gynaecol. 1993; 100(12):1115-1119.

Rezumat

Autorii descriu 14 cazuri de miom uterin la paciente în postmenopauză pe parcursul perioadei ianuarie 2000 – decembrie 2007. Se discută cauzele creșterii miomului și tratamentul chirurgical.

Summary

The authors describe 14 cases of uterine myomas in postmenopausal women during Jan. 2000 to Dec. 2007. They discuss possible uterine growth and surgical treatment.

INFLUENȚA DIVERSELOR METODE DE PREGĂTIRE PREOPERATORIE ASUPRA MICROBIOCENOZEI VAGINULUI LA FEMEII CU PROLAPS GENITAL ÎN POSTMENOPAUZĂ

Eugen Gladun, membru corespondent al AȘ RM, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Sergiu Gladun, asist. univ., **Igor Opalco**, dr. în medicină, asist. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Prolapsul organelor genitale interne la femei este o stare frecvent întâlnită. Multe dintre femei consideră prolapsul uterului și vaginului ca un rezultat inevitabil al nașterilor și îmbătrânirii organismului. Un anumit grad de relaxare a planșeului pelvin se observă la peste o jumătate din femeile care au născut, însă numai 10-20% prezintă simptome și acuze [1]. În structura morbidității ginecologice prolapsul genital constituie 1,7-28%, iar în structura intervențiilor chirurgicale operațiile pentru prolaps genital alcătuiesc 20%, atingând 59% printre operațiile efectuate femeilor în etate [1, 2, 3].

Este cunoscut faptul că în microbiocenoza vaginului la femeile de vârstă reproductivă predomină lactobacili peroxid-producători, care asigură proprietățile protectorii ale vaginului, concurând cu microorganismele patogene. În paralel cu proprietățile protectoare caracteristice florei vaginale la femeile de vârstă reproductivă se determină funcțiile ei fermentative, de sinteză a vitaminelor, imunostimulatorii și altele necesare funcționării normale a ecosistemului vaginului [8, 9].

În perioada postmenopauzei aceste proprietăți de protecție se pierd, mucoasa se subțiază, ulcează ușor cu infectarea ulterioară nu numai cu germeni patogeni, dar și cu cei condiționat-patogeni,

apar vaginite atrofice, cervicite, ulcere trofice. Aceste schimbări în vagin se caracterizează prin reducerea fluxului sanguin și a microcirculației, fragmentarea fibrelor elastice și hialinoza fibrelor de colagen, reducerea conținutului de glicogen în celulele epitelului vaginal, reducerea colonizării cu lactobacili și, respectiv, a cantității de acid lactic cu ridicarea pH al vaginului până la 5,5-6,8 [4, 6, 7, 9]. Schimbările menționate ale mucoasei și microbiocenozei vaginului la femeile în postmenopauză cu siguranță vor spori riscul complicațiilor intra- și postoperatorii la intervențiile chirurgicale plastice pentru prolaps genital.

Scopul acestui studiu a fost aprecierea influenței diverselor metode de pregătire preoperatorie asupra microbiocenozei vaginului la pacientele cu prolaps genital în postmenopauză.

Materiale și metode. În studiu au fost incluse 158 de femei care s-au adresat în secția de ginecologie operatorie pentru tratament chirurgical al prolapsului genital în perioada 2003-2005. Vârsta femeilor era în medie $59,31 \pm 1,57$ ani.

În baza tacticii de pregătire preoperatorie aplicată diferențiat, au fost formate trei loturi:

Lotul 1 – 54 de paciente pregătite cu preparatul „BioR” (grupul de bază). La pacientele din acest lot în condiții de ambulator s-a efectuat pregătirea preoperatorie prin introducerea intravaginală de supozitoare cu conținut de 10 mg extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* „BioR” timp de 10 zile.

Lotul 2 – 52 de paciente care au urmat o pregătire preoperatorie cu aplicarea intravaginală de supozitoare *Estriol* (grupul de comparație).

Lotul 3 – 52 de paciente pregătite preoperator cu Liniment de Sintomicină 1% (grupul de control) timp de 10 zile.

Cercetările microbiologice au inclus următoarele investigații: analiza microbiocenozei vaginale (partea aerobă și cea facultativ-anaerobă) a determinat Indicele Colonizării (IC), care prezintă titrul microorganismului, exprimat în logaritmul zecimal (lg) și frotiul nativ. Complexul cercetărilor microbiologice s-a efectuat conform ordinului N 535 din 22.04.85 după un principiu metodologic unic în dinamică cu interval de 2 săptămâni. Interpretarea rezultatelor a inclus așa-numita analiză calitativă și cantitativă în toate loturile de paciente.

Rezultatele și discuții. La pacientele lotului de bază până la tratament prevalează agenții microflorei condiționat-patogene și patogene cu o frecvență înaltă a depistării: *S. viridans* – 77,8 %, *S. aureus*, *S. epidermidis* – 16,7%, *E. coli* – 18,5%. De menționat că prezența în spectrul microbial a microorganismelor Gram-negative, deseori rezistente la întregul șir al preparatelor antimicrobiene (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*), de asemenea, este un fapt alarmant, fiindcă poate duce în majoritatea cazurilor la dezvoltarea complicațiilor septico-inflamatorii.

După aplicarea tratamentului special (preparatul „BioR”) spectrul microbial s-a schimbat semnificativ. Din tabloul microorganismelor au dispărut următorii agenți: *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*; totodată a scăzut considerabil frecvența depistării *S. aureus*, *Kl. Pneumoniae* și a cocilor Gram-pozitivi condiționat-patogeni.

În ceea ce privește frecvența depistării pseudolevirilor de g. *Candida*, este necesar de menționat că scăderea considerabilă a frecvenței depistării acestora de la 27,8% până la 9,3% ($p < 0,05$) sugerează o tendință spre normalizarea microbiocenozei vaginale. O dovadă a acestui fapt este și creșterea în dinamică a frecvenței depistării microflorei de protecție (Lactobacili) de la 51,9% până la 88,9% ($p < 0,01$).

Partea anaerobă a spectrului microbial depistat la pacientele lotului de bază este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Frecvența depistării anaerobilor facultativi la pacientele lotului de bază

Agenți microbieni	Frecvența depistării, %		p
	până la tratament (n=54)	după tratament (n=54)	
<i>Bacteroides spp.</i>	55,6	22,2	0,0002 ($p < 0,001$)
<i>Peptostreptococ. spp.</i>	72,2	63,0	0,318
<i>Veilonella spp.</i>	35,2	14,8	0,010 ($p < 0,05$)
<i>Fuzobacterium spp.</i>	40,7	14,8	0,001 ($p < 0,01$)

Este evident că în grupul microorganismelor anaerobe la pacientele lotului de bază se remarcă aceeași tendință spre scădere a frecvenței depistării după aplicarea preparatului „BioR”, iar *Veilonella* și *Fuzobacterium* au ajuns la un nivel foarte jos.

Analiza cantitativă. Indicii colonizării pentru toate microorganismele depistate sunt prezentați în tabelul 2, care relevă că după aplicarea preparatului „BioR” a scăzut semnificativ numărul majorității microorganismelor, atât anaerobe, cât și aerobe. Practic la același nivel a rămas numai cantitatea *S. viridans* (lg 4,8±0,31 și lg 4,4±0,58 până la tratament și după aceasta) și *Fuzobacterium spp.* (lg 5,2±0,14 și lg 4,9±0,09 până la tratament și după aceasta). Deosebit de important este faptul scăderii semnificative a IC *Candida spp.* (de la lg 3,7±0,25 până la lg 0,6±0,32) și revenirii în limitele normei a IC *Lactobacillus spp.* (de la lg 2,9±0,15 până la lg 4,7±0,09).

Tabelul 2

Indicii colonizării microorganismelor depistate la pacientele lotului de bază în dinamică până la tratament și după tratament

Agenți microbieni	Indicii colonizării, lg		p
	până la tratament (n=54)	după tratament (n=54)	
<i>S. viridans</i>	4,8 ± 0,31	4,4 ± 0,58	1,0
<i>S. aureus</i>	5,2 ± 0,36	1,4 ± 0,58	0,0003 (p<0,001)
<i>S. epidermidis</i>	4,1 ± 0,31	1,4 ± 0,58	0,0002 (p<0,001)
<i>E. coli</i>	3,5 ± 0,26	0,9 ± 0,46	0,0002 (p<0,001)
<i>Enterococcus spp.</i>	4,7 ± 0,33	2,3 ± 0,44	0,0004 (p<0,001)
<i>Kl. Pneumoniae</i>	5,0 ± 0,10	2,0 ± 0,50	0,0003 (p<0,001)
<i>Corynebacterium spp.</i>	5,0 ± 0,12	-	(p<0,001)
<i>Proteus spp.</i>	4,0 ± 0,11	-	(p<0,001)
<i>G.vaginalis</i>	5,0 ± 0,10	3,0 ± 0,20	(p<0,001)
<i>Candida spp.</i>	3,7 ± 0,25	0,6 ± 0,32	(p<0,001)
<i>Bacteroides spp.</i>	7,9 ± 0,12	3,2 ± 0,08	(p<0,001)
<i>Peptostreptococ. Spp.</i>	7,2 ± 0,12	5,1 ± 0,08	(p<0,001)
<i>Veilonella spp.</i>	6,3 ± 0,14	3,9 ± 0,09	(p<0,001)
<i>Fuzobacterium spp.</i>	5,2 ± 0,14	4,9 ± 0,09	(p<0,001)
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,9 ± 0,15	4,7 ± 0,09	(p<0,001)

Lotul de comparație

Analiza calitativă. La pacientele lotului de comparație până la tratament tabloul microbial este asemănător cu cel din lotul de bază – agenții microbieni condiționat-patogeni și patogeni cu frecvență înaltă a depistării: *S. viridans* – 75%, *S. aureus* – 21,2%, *S. epidermidis* – 19,2%, *E. coli* – 30,8%, *Candida spp.* – 36,5%. Și aici sunt prezenți în spectrul microbial microorganismele Gram-negative antibioticorezistente (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*), deci există un pericol al apariției maladiilor septico-purulente în perioada postoperatorie.

Analizând rezultatele cercetării în lotul de comparație, constatăm că acestea se deosebesc de modificările înregistrate în lotul de bază. După aplicarea tratamentului hormonal de substituție în spectrul microbial s-au produs unele schimbări. Frecvența depistării *E. coli* a scăzut veridic (de la 30,8% până la 13,5% după tratament (p<0,05)). Se determină reducerea depistării și altor microorganisme – *S. viridans*, *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, care însă nu au fost statistic veridice.

Un aspect pozitiv l-a constituit creșterea frecvenței depistării microflorei de protecție (*Lactobacili*) de la 34,6% până la 44,2%, însă din nou această creștere a fost statistic neveridică (p>0,05). Ne îngrijorează și frecvența rămasă la fel de înaltă a depistării pseudolevurilor de g. *Candida*. Modificările pozitive obținute în microbiocenoza vaginului după aplicarea pregătirii preoperatorii cu *Estriol* sunt similare celor expuse în literatură și constituie un moment încurajator pentru reducerea eventuală a riscului de dezvoltare a complicațiilor septico-purulente în perioada postoperatorie.

Anaerobii facultativi depistați la pacientele lotului de comparație sunt prezentați în tabelul 3.

Frecvența depistării anaerobilor facultativi la pacientele lotului de comparație

Agenți microbieni	Frecvența depistării, %		p
	până la tratament (n=52)	după tratament (n=52)	
<i>Bacteroides spp.</i>	57,7	46,2	0,261
<i>Peptostreptococ. spp.</i>	73,1	67,3	0,504
<i>Veilonella spp.</i>	40,4	42,3	0,836
<i>Fuzobacterium spp.</i>	48,1	38,5	0,303

Datele prezentate în tabelul 3 demonstrează că tratamentul aplicat în lotul de comparație nu are acțiune pronunțată asupra microorganismelor anaerobe facultative, determinate în cadrul cercetării microbiocenozei vaginale (frecvența depistării lor în dinamică practic nu s-a schimbat).

Analiza cantitativă. Indicii colonizării pentru toate microorganismele depistate sunt prezentați în tabelul 4. Datele relevă că aplicarea tratamentului cu *Estriol* a condus la scăderea statistic veridică a indicilor colonizării numai la coci Gram-pozitivi (*S. viridans* de la $5,0 \pm 0,27$ până la $4,3 \pm 0,16$ după tratament ($p < 0,001$), *S. aureus* de la $4,4 \pm 0,26$ până la $3,7 \pm 0,40$ după tratament ($p < 0,05$), *S. epidermidis* de la $4,7 \pm 0,27$ până la $2,9 \pm 0,5$ după tratament ($p < 0,001$)), iar scăderea IC și altor parametri au fost statistic neveridice sau au rămas practic la nivelul cercetării inițiale.

Indicii colonizării microorganismelor depistate la pacientele lotului de comparație în dinamică până la tratamentul și după tratamentul

Agenți microbieni	Indicii colonizării, lg		p
	până la tratament (n=52)	după tratament (n=52)	
<i>S. viridans</i>	$5,0 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,16$	0,00002 ($p < 0,001$)
<i>S. aureus</i>	$4,4 \pm 0,26$	$3,7 \pm 0,40$	0,038 ($p < 0,05$)
<i>S. epidermidis</i>	$4,7 \pm 0,27$	$2,9 \pm 0,50$	0,0006 ($p < 0,001$)
<i>E. coli</i>	$3,9 \pm 0,19$	$3,1 \pm 0,35$	1,0
<i>Enterococcus spp.</i>	$5,0 \pm 0,30$	$5,0 \pm 0,30$	1,0
<i>Kl. Pneumoniae</i>	$4,0 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,50$	0,064
<i>Corynebacterium spp.</i>	$3,0 \pm 0,12$	$3,0 \pm 0,18$	1,0
<i>Proteus spp.</i>	$5,0 \pm 0,18$	$5,0 \pm 0,18$	1,0
<i>G.vaginalis</i>	$5,2 \pm 0,17$	$5,2 \pm 0,18$	1,0
<i>Candida spp.</i>	$3,7 \pm 0,68$	$3,7 \pm 0,29$	1,0
<i>Bacteroides spp.</i>	$7,8 \pm 0,17$	$7,3 \pm 0,18$	1,0
<i>Peptostreptococ. spp.</i>	$7,5 \pm 0,19$	$7,5 \pm 0,18$	1,0
<i>Veilonella spp.</i>	$6,9 \pm 0,17$	$6,7 \pm 0,18$	1,0
<i>Fuzobacterium spp.</i>	$5,5 \pm 0,18$	$5,9 \pm 0,18$	1,0
<i>Lactobacillus spp.</i>	$2,9 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,25$	0,001

S-a observat creșterea IC Lactobacililor de la $2,9 \pm 0,16$ până la $3,3 \pm 0,25$ ($p < 0,001$), ceea ce demonstrează un început de restabilire a biotopului vaginal și coincide cu rezultatele studiului similar al autorilor E.F. Kira și V.I. Balan.

Lotul de control

Analiza calitativă. Spectrul microorganismelor aerobe condiționat-patogene, patogene și al microflorei de protecție (Lactobacili) la pacientele lotului de control în dinamică este prezentat în tabelul 5.

Frecvența depistării microorganismelor aerobe la pacientele lotului de control

Agenți microbieni	Frecvența depistării, %		p
	până la tratament (n=52)	după tratament (n=52)	
<i>S. viridans</i>	73,1	76,9	0,726
<i>S. aureus</i>	23,1	25,0	0,811
<i>S. epidermidis</i>	17,3	13,5	0,568
<i>Candida spp.</i>	36,5	40,4	0,674
<i>E. coli</i>	26,9	28,8	0,818
<i>Enterococcus spp.</i>	15,4	13,5	0,769
<i>Kl. Pneumoniae</i>	9,6	7,7	0,707
<i>Corynebacterium spp.</i>	5,8	1,9	0,231
<i>Proteus spp.</i>	3,8	3,8	1,0
<i>Enterobacter spp.</i>	1,9	5,8	0,231
<i>G.vaginalis</i>	3,8	5,8	0,606
<i>Lactobacillus spp.</i>	42,3	36,5	0,531

Datele tabelului 5 denotă că la pacientele lotului de control la prima cercetare tabloul microbial este asemănător cu cel din lotul de bază și lotul de comparație: aceiași agenți microbieni condiționat-patogeni și patogeni cu frecvența înaltă a depistării. La a doua cercetare nu se observă schimbări esențiale din partea cocilor Gram-pozitivi. Se remarcă însă predominarea pseudolevurilor de g. *Candida* și scăderea numărului depistărilor de Lactobacili. Anaerobii facultativi depistați la pacientele lotului de control sunt prezentați în tabelul 6.

Tabelul 6

Frecvența depistării anaerobilor facultativi la pacientele lotului de control

Agenți microbieni	Frecvența depistării, %		p
	până la tratament (n=52)	după tratament (n=52)	
<i>Bacteroides spp.</i>	57,7	46,2	0,261
<i>Peptostreptococ. spp.</i>	73,1	67,3	0,504
<i>Veilonella spp.</i>	40,4	42,3	0,836
<i>Fuzobacterium spp.</i>	48,1	38,5	0,303

Datele prezentate în tabelul 6 confirmă o aprofundare a disbacteriozei vaginale în dinamică la acest lot de paciente, ceea ce poate fi un semn prognostic nefavorabil cu referință la dezvoltarea complicațiilor septico-inflamatorii în perioada postoperatorie.

Analiza cantitativă. Indicii colonizării pentru toate microorganismele depistate sunt prezentați în tabelul 7.

Tabelul 7

Indicii colonizării microorganismelor depistate la pacientele lotului de control în dinamică

Agenți microbieni	Indicii colonizării, lg		p
	până la tratament (n=52)	după tratament (n=52)	
<i>S. viridans</i>	4,5 ± 0,18	3,8 ± 0,21	0,00046 (p<0,001)
<i>S. aureus</i>	4,6 ± 0,30	3,7 ± 0,40	0,048 (p<0,05)
<i>S. epidermidis</i>	4,4 ± 0,24	3,5 ± 0,29	0,009 (p<0,01)
<i>E. coli</i>	4,0 ± 0,38	3,3 ± 0,53	0,128
<i>Enterococcus sp.p</i>	4,8 ± 0,30	4,4 ± 0,20	1,0
<i>Kl. Pneumoniae</i>	3,5 ± 0,50	3,0 ± 0,01	1,0

<i>Corynebacterium spp.</i>	3,5 ± 0,50	3,5 ± 0,50	1,0
<i>Proteus spp.</i>	5,0 ± 0,08	3,5 ± 0,50	0,0001 (p<0,001)
<i>G.vaginalis</i>	5,0 ± 0,09	5,0 ± 0,50	1,0
<i>Candida spp.</i>	2,4 ± 0,65	2,9 ± 0,51	1,0
<i>Bacteroides spp.</i>	7,2 ± 0,12	7,5 ± 0,19	1,0
<i>Peptostreptococ. spp.</i>	7,1 ± 0,15	6,9 ± 0,19	0,00007 (p<0,001)
<i>Veilonella spp.</i>	5,6 ± 0,11	5,2 ± 0,12	1,0
<i>Fuzobacterium spp.</i>	4,4 ± 0,12	4,2 ± 0,11	1,0
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,8 ± 0,12	2,8 ± 0,17	1,0

Conform datelor din tabel, în pofida reducerii IC al unei serii de microorganisme – *S. viridans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus spp.*, *Peptostreptococ. spp.*, nu se înregistrează nici o restabilire a IC al lactobacililor, acesta rămâne la nivel scăzut și după finisarea pregătirii preoperatorii (2,8±0,12 până la pregătire și 2,8±0,17 după pregătire) și se observă creșterea IC cu *Candida spp.* de la 2,4 ± 0,65 până la 2,9 ± 0,51 (p>0,05), ceea ce demonstrează menținerea disbiozei vaginului și păstrarea posibilității dezvoltării complicațiilor infecțioase-inflamatorii în perioada postoperatorie.

Tabloul morfologic al frotiurilor a fost apreciat după numărul de leucocite, celule epiteliale, exprimarea florei microbiene. În dependență de tabloul frotiurilor se aprecia gradul de puritate a vaginului, folosind clasificarea tradițională în 4 grade.

În grupa de bază până la începerea pregătirii preoperatorii numărul de femei cu gradul 1 de puritate a vaginului era 3, constituind 5,6%, cu gradul 2 – 26 (48%), cu gradul 3 – 22 (40,7%), cu gradul 4 – 3 (5,6%).

În grupa de comparație, gradul 1 de puritate a vaginului a fost determinat la 2 (3,9%) paciente, gradul 2 – la 27 (51, 9%) paciente, gradul 3 – la 19 (36,5%) paciente, gradul 4 – la 4 (7,7%) pacente. În grupa de control până la începerea pregătirii preoperatorii gradul 1 de puritate a vaginului a fost determinat la 2 (3,9%) paciente, gradul 2 – la 28 (53, 8%) paciente, gradul 3 – la 17 (32,7%) paciente, gradul 4 – la 5 (9,6%) paciente.

După aplicarea pregătirii preoperatorii numărul de paciente cu gradul 3 de puritate a vaginului în grupa de bază s-a redus veridic până la 1 (1,9%) (p < 0,01), gradul 4 de puritate a vaginului nu s-a depistat la nici o pacientă, iar numărul de femei cu gradele 1 și 2 a crescut veridic până la 16 (29,6%, p<0,01) și respectiv 37 (68,5%, p <0,05).

Aplicarea pregătirii preoperatorii cu supozitoare Estriol a dus la următoarele schimbări: a crescut numărul de paciente cu gradele 1 și 2 de puritate a vaginului până la 9,6% și respectiv 82,7%. De menționat creșterea statistic veridică a numărului de femei cu gradul 2 de puritate (p<0,01) și reducerea veridică a numărului de paciente cu gradul 3 de puritate a vaginului, care s-a redus veridic până la 7,7% (p<0,01). Paciente cu gradul 4 de puritate a vaginului nu au fost depistate.

Aplicarea pregătirii preoperatorii tradiționale a determinat creșterea numărului de paciente cu gradele 1 și 2 de puritate a vaginului până la 7,7% (p>0,05) și respectiv 75% (p<0,05).

Numărul de femei cu gradul 3 de puritate a vaginului s-a redus până la 17,3% (p >0,05), însă această reducere este statistic neveridică. Gradul avansat, adică 4 de puritate a vaginului cu leucocitoză exprimată în grupa de control, altfel, și în celelalte grupe după efectuarea pregătirii preoperatorii, nu a fost înregistrat.

Astfel, datele cercetării inițiale sunt asemănătoare în toate loturile de paciente și demonstrează semne de disbacterioză vaginală. Frecvența depistării și indicele colonizării sunt parametrii principali, care reflectă starea microflorei biotopului în cauză. Pseudolevirile de g. *Candida* și *Lactobacilii* sunt hipersensibili la schimbările stării biotopului și, prin urmare, pot arăta tendința dezvoltării populației microbiene în cadrul acestui biotop. Folosirea tratamentului tradițional duce la o corecție superficială a microbiocenozei vaginale. Aplicarea preparatului „BioR” corectează semnificativ starea microbiocenozei vaginale. Prin urmare, normalizarea microbiocenozei vaginului va fi o bază pentru evitarea complicațiilor septico-inflamatorii în perioada postoperatorie.

Concluzii

1. Datele cercetării inițiale sunt asemănătoare în toate loturile de paciente și se caracterizează prin semne de disbacterioză vaginală, care poate fi un semn prognostic nefavorabil pentru dezvoltarea complicațiilor septico-inflamatorii în perioada postoperatorie.

2. Folosirea preparatului „BioR” în pregătirea preoperatorie pentru operații plastice pentru prolaps genital la femeile de vârstă înaintată a demonstrat o influență benefică în atingerea unei microbiocenoze vaginale fiziologice, exprimate prin scăderea semnificativă și statistic veridică a numărului majorității microorganismelor condiționat-patogene și creșterea în dinamică a numărului depistărilor microflorei de protecție (Lactobacili) de la $10^{2,9 \pm 0,15}$ până la $10^{4,7 \pm 0,09}$ ($p < 0,01$).

Bibliografie selectivă

1. Bidmead & Cardozo L.D., *Pelvic floor changes in the older woman*, Br. J. Urology, 1998; 82, p. 18-29.
2. Chaliha C., Stanton S.L., *Complications of surgery for genuine stress incontinence*, Br. J. Obstet. Gynecol., 1999; 106, p. 1238-1245.
3. Lambrou N. C., Buller J.L., Thompson J.R. et al., *Prevalence of perioperative complications among women undergoing reconstructive pelvic surgery*, Am. J. Obstet. Gynecol., 2000; 183, p. 1355-1360.
4. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., *Подготовка к оперативному лечению стрессового недержания мочи*, Акушерство и гинекология, 2004, № 3, p. 52-56.
5. Гинда С.С., Круду В.Я., Постолати Н.Г. и др., *Влияние препарата из группы иммуномодуляторов растительного происхождения на иммунологическую реактивность больных туберкулезом легких*. Украинський пульмонологічний журнал, 2003, № 2, с. 144.
6. Долгушина В.Ф., Галичанин И.А., *Лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов*, Материалы IV российского форума «Мать и дитя», 2002, № 2, с. 144-146.
7. Кира Е.Ф., *Инфекции и репродуктивное здоровье*, Журнал акушерства и женских болезней, 1999, № 2, с. 19-25.
8. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И., *Оперативная гинекология*, Нижний Новгород, 1997; с. 283-301.
9. Прилепская В.Н., *Влагалище и шейка матки в постменопаузе. Возможности терапии*, РМЖ, 1999, № 1(1), с. 12 - 19.

Rezumat

Schimbările microbiocenozei vaginului la femeile cu prolaps genital în postmenopauză se caracterizează prin apariția semnelor de disbacterioză, ce se dezvoltă pe fundalul atrofiei mucoasei vaginului. Folosirea preparatului „BioR” cu scop de pregătire preoperatorie duce la normalizarea microbiocenozei vaginului, ceea ce se manifestă prin creșterea frecvenței prezenței Lactobacililor și reducerea indicelui de colonizare a majorității microorganismelor condiționat-patogene. Pe contul efectului imunomodulator este necesar de menționat și activitatea antivirală a preparatului „BioR” față de CMV și Herpes virus de tip 1 și 2.

Summary

Changes in vaginal micro-biocenosis in post-menopausal patients suffering from genital prolapse is characterized by appearance of signs of disbacteriosis as a result of atrophy of vaginal mucosa. Use of Bio-R for the purpose of pre-operative preparation results in normalization of vaginal micro-biocenosis, demonstrated by an increased presence of *Lactobacillus spp.*, and decreased value in Colonization Index for most pseudo-pathogenic bacteria. Due to the Bio-R's immuno-modulatory ability, an anti-viral effect on CMV and Herpes Type 1 & 2 has been observed.

SARCINA ȘI HIPERTENSIUNEA PORTALĂ: REVISTA LITERATURII

Eugen Gladun^{1,3}, dr. h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Ludmila Ețco**¹,
dr. h. în medicină, prof. univ., **Igor Mișin**², dr. h. în medicină, conf. univ.,
Ana Mișina¹, dr. în medicină, **Aliona Lupașcu**¹, doctorandă, Institutul de Cercetări
Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului¹, Laboratorul de Chirurgie
Hepato-Pancreato-Biliară, din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”²,
USMF „Nicolae Testemițanu”³

Hipertensiunea portală (HP) evoluează în urma obstrucției circulației în bazinul portal, la diferite nivele: presinusoidal (în vena porta), sinusoidal (sinusoide hepatice-ciroza hepatică) și postsinusoidal (sindrom Budd-Chiari) [31]. Sarcina în condiții de HP este o situație clinică relativ rară, cauzată de hipofertilitate, secundată de insuficiența hepatocelulară, vârsta înaintată la care de obicei apare ciroza și de caracterul sporadic al HP non-cirogene, precum și din cauza dereglării severe a metabolismului estrogenic și a funcției menstruale, cu cicluri anovulatorii – factori principali de sterilitate în condiții de HP [10, 11, 28, 29, 45]. La momentul actual în literatura de specialitate există date controversate referitoare la funcția fertilă a pacienților cu HP în dependență de formă (intra- sau extrahepatică), precum și de rezerva funcțională hepatică (clasa funcțională Child-Pugh) [2, 28, 29, 51, 52].

Evoluția sarcinii și nașterea în condiții de HP depind în mare măsură de etiologia cirotică sau non-cirotică (HPNC). În țările în curs de dezvoltare și în majoritatea țărilor asiatice mai frecvent se întâlnește HPNC [29], având în ultimii ani o scădere a incidenței mai puțin de 25% din totalul pacienților cu HP [2, 34]. În literatura de specialitate nu se întâlnesc date exacte privind prevalența, etiologia, evoluția sarcinii și nașterii, precum și un ghid de management al patologiei date în timpul gravidității [2, 20]. Evoluția sarcinii și nașterii la femei cu HPNC este controversată, raporturi timpurii sugerând rata înaltă a complicațiilor materne și fetale [23, 51]. Datele recente susțin însă că funcția fertilă la acest grup de paciente este aproape neschimbată, iar incidența avorturilor și nașterilor premature este aceeași ca și în populația generală [29]. La moment sunt discutabile metodele de tratament al unor complicații majore, cum ar fi hemoragiile variceale și potențialul lor risc pentru făt [2, 20, 34, 36].

Cea mai frecventă etiologie a HP presinusoidale este tromboza venei porta [29], o altă cauză frecventă fiind șistosomiya. În acest contingent de paciente funcția fertilă nu este afectată [29, 34].

Sunt descrise un șir de patologii hepatice „specifice,” care se pot complica cu HP, printre care sunt fibroza hepatică necirotică, ciroza hepatică biliară primară, atreziile congenitale ale căilor biliare, colangita sclerozantă. Acest grup de maladii progresează lent și se asociază cu funcția fertilă relativ păstrată, până la momentul dezvoltării insuficienței hepatice [16, 29, 51].

Graviditatea la femeile cu ciroză hepatică survine rar, cauza fiind dereglările metabolice și endocrine, determinate de patologia de bază. Această sarcină este asociată cu risc înalt de evoluție nefavorabilă atât pentru mamă, cât și pentru făt [10, 43, 48]. Apariția sarcinii, evoluția gravidității și nașterea la gravidele cu ciroză hepatică depind de rezerva funcțională a ficatului [29, 48, 51]. Deși maladiile cronice hepatice și HP prezintă o multitudine de complicații, acestea nu constituie contraindicații absolute pentru graviditate [11, 29, 51, 53]. Conduita, tratamentul și pronosticul gravidității asociate cu HP trebuie să se bazeze pe două interacțiuni:

- acțiunea gravidității asupra hemodinamicii portale și funcțiilor hepatice;
- acțiunea HP asupra parturientei și asupra fătului.

Actualmente, există ipoteza conform căreia sarcina poate fi asociată cu sporirea presiunii portale și creșterea dimensiunilor varicelor esofago-gastrice [47], fapt ce poate fi explicat prin sporirea volumului sângelui circulant cu 40-50% în trimestrul II al sarcinii [17, 21, 22, 25]. Un alt mecanism evocat este compresia venei cave inferioare de uterul gravid, cu redistribuirea sângelui venos în sistemul venei azigos, din care acesta este drenat în venele esofagiene [11, 17, 26, 28, 29, 31, 34, 42, 45, 52]. Presiunea portală se poate majora semnificativ în perioada a doua de naștere [11, 22, 31]. Toate acestea însă nu corespund cu datele prezentate de Robson S.C. et al. într-un studiu privind fluxul sangvin hepatic [26]. Prezența datelor contradictorii în acest compartiment argumentează necesitatea studierii suplimentare a parametrilor fluxului portal în condiții de HP la diferite termene de gestație

[32, 40] prin metoda neinvazivă (doplerografie USG) și influența acestor modificări asupra evoluției flebectaziilor esofago-gastrice.

Care este riscul matern estimat? S-a observat că mortalitatea maternă la acest grup de paciente este mai mare decât la populația generală [11, 43]. Hemoragia variceală sporește mortalitatea maternă de 400 ori comparativ cu sarcina fiziologică [52]. Variabilitatea mortalității materne depinde esențial de tipul HP [43], fiind estimată între 15 și 55% în cazul cirozei [1, 11, 31, 33, 35, 42, 45, 52, 53] și între 4 și 13% în cazul HP cu bloc prehepatic sau suprahepatic [2, 11, 29, 31, 34, 36, 52].

O cauză importantă a mortalității observată la femeile cu HP cu bloc intrahepatic se explică prin insuficiența hepatocelulară, absentă în cazul HP cu bloc extrahepatic [51]. Cheng et al. au raportat o letalitate sporită în cazul cirozelor de etiologie alcoolică comparativ cu cele de altă etiologie, în cazul cirozei biliare primitive rata letalității fiind zero [11]. Hemoragia digestivă este cauza principală a mortalității materne [43], reprezentând aproximativ 70% de decese [45] în cazul HP, urmată de alte complicații cum ar fi rupturile anevrismelor a. lienale, hemoragie postpartum pe fundal de coagulopatie, ascită, peritonite spontane, insuficiență hepatică [5, 11, 35, 42,]. Morbiditatea maternă depinde de forma HP, fiind mai frecventă (42%) la pacientele cu bloc intrahepatic. Principalele cauze sunt preeclampsia (8%), hemoragia postpartum (8%), anemia (7%), trombocitopenia. În cazul gravidelor cu bloc extrahepatic morbiditatea este estimată la 31%, cauzele fiind: anemia (13%), preeclampsia (9%) [11].

Conform datelor literaturii, hemoragia din flebectaziile esofagiene se întâlnește în 20% de cazuri la gravidele cu bloc intrahepatic, iar mortalitatea în acest lot de pacienți este de 62% [11, 42, 43, 45, 51]. În cazul gravidelor cu HP extrahepatică, incidența acestei complicații este de 7%-15%, mortalitatea fiind de 45% [11, 42, 43, 45, 51]. Riscul complicațiilor hemoragice este mai mare în cazul gravidelor cu HP și antecedente hemoragice în anamneză [10]. Riscul hemoragiilor variceale este triplu sporit în cazul pacientelor cu ciroză hepatică și cu flebectazii diagnosticate până la graviditate comparativ cu gravidele care nu au avut această complicație a HP [22, 35, 43, 47, 54]. Riscul hemoragiei în cazul HP se reduce considerabil de la 24% la 3% în cazul anastomozelor porto-cavale efectuate [45] și de la 34% la 9% în cazul scleroterapiei sau ligaturării endoscopice, indiferent de etiologia HP [21, 47, 55]. Pentru determinarea localizării, formei și dimensiunilor varicelor, precum și cu scop de apreciere a riscului de hemoragie este indicat examenul endoscopic (FEGDS) la fiecare trimestru de sarcină [17, 25, 31, 43].

La femeile cu sindrom Budd-Chiari sarcina poate constitui un factor de exacerbare a trombofiliei, care poate fi indusă de sarcină sau în perioada postpartum [14, 38, 41, 50]. Prognosticul matern este bun, fiind necesar tratamentul anticoagulant în timpul sarcinii [41].

Eruperea anevrismului arterei lienale este o complicație majoră, potențial letală, întâlnindu-se cel mai frecvent din toate anevrismele viscerale arteriale (60%) [24, 27, 39]. Prevalența în populația generală este de 0,1-0,2% la 10,4%. Această complicație se întâlnește de patru ori mai frecvent la gravide cu HP, comparativ cu populația sănătoasă [19, 24, 46]. Mortalitatea maternă la femeile negravidă în cazul rupturii anevrismului a. lienale atinge 25%, mortalitatea acestei complicații la gravide fiind de 75% [4, 19, 24, 39, 46]. Mortalitatea perinatală în urma complicației date atinge 95% [19].

O complicație severă, potențial letală este reprezentată de hemoragiile de delivrență, care se întâlnesc în 16-26% cazuri [1, 33, 35, 42]. La parturientele cu ciroză hepatică, complicația menționată se întâlnește în 8-26% [1, 11, 33, 35, 42, 43, 45], fiind condiționată de dereglările sistemului de coagulare [43]. Însă în cazul HP necirogene incidența hemoragiilor de delivrență este redusă (0-4%) [2, 29, 34, 42].

Infecțiile în perioada postpartum reprezintă o complicație severă, fiind mai frecvente la parturientele cirotice [42]. Aceste infecții necesită diagnosticare și tratament precoce (combinații de antibiotice: amoxicilină-acid clavulonic) cu respectarea contraindicațiilor condiționate de lactație [7, 8, 13, 30, 37].

Luând în considerație diversitatea complicațiilor, la momentul actual este controversată tactica de conduită a nașterii, fiind disponibile mai multe oportunități de rezolvare a acesteia, fie prin operație cezariană [11, 46], fie per vias naturalis (prin excluderea perioadei a doua de naștere cu aplicarea forcepsului sau a vacuum extractorului) [18, 21, 22, 34, 35, 36, 42, 43, 49]. La începutul anilor '80

cezariana era practică voluntar, pentru a reduce riscul hemoragiilor digestive în timpul travaliului [11]. Actualmente nu există opinie unanim acceptată referitoare la metodele de rezolvare a nașterii la parturientele cu HP. Unii autori raportează risc major de complicații hemoragice la gravidele cu HP, sursa hemoragiei fiind nu numai varicele esofago-gastrice, dar și cele ectopice, precum și anevrismul arterei și venei lienale [4, 19, 24, 39, 46]. Luând în considerație riscul potențial sporit de hemoragie intraabdominală, este argumentată finalizarea gravidității prin abord abdominal [3, 25, 44]. Un alt risc semnificativ îl reprezintă hemoragiile din postpartum, frecvența acestora fiind de 16-26% [35]. Alți autori consideră că intervenția chirurgicală trebuie efectuată doar în cazuri obstetricale sau de agravare a patologiei hepatice [2, 11, 22, 31, 34, 35, 36, 42, 43]. Astfel, este actuală și argumentată cercetarea în continuare în acest domeniu pentru optimizarea tacticii și metodelor de conduită a nașterii în acest grup de pacienți.

Până la implementarea metodelor endoscopice, hemostaza era obținută prin aplicarea sondei de tip Sengstaken-Blakemore ori chirurgical [53]. Metodele de decompresie a axului portal pot fi de două tipuri: anastomoze portocavale și TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) [54]. Anastomoze portocavale erau folosite la gravide în anii '60-'70, însă din cauza riscului sporit și pronosticului nefavorabil, precum și datorită dezvoltării tehnologiilor miniinvazive, la momentul actual aceste intervenții sunt practicate extrem de rar la gravide [16, 28, 49]. Riscul de obliterare la distanță a TIPS-urilor reprezintă o complicație semnificativă, necesitând radioterapie repetată pentru deoblitare, ceea ce este potențial riscant pentru făt. Actualmente în literatura de specialitate este descris un singur caz de tratament prin aplicarea TIPS la gravide [54].

Primele comunicări referitoare la scleroterapia flebectaziilor esofagiene la pacientele cu HP necirogenă au fost publicate în anii '80- '90 ai secolului XX [3, 28, 29, 36]. Rata de hemostază reușită în cazul scleroterapiei la acest contingent de paciente este de 88% [3].

O alternativă terapeutică este tratamentul medicamentos cu β -blocatori neselectivi [12]. Aceste preparate reduc presiunea în sistemul portal, însă pot avea efect potențial nefavorabil asupra fătului (bradicardie și retard de dezvoltare intrauterină) [12].

Pacientele cu hemoragii din varice în anamneză și cu funcție hepatică limitrofă trebuie incluse în grupul cu risc sporit de complicații hemoragice [10]. Metoda alternativă pentru tratamentul complicațiilor hemoragice este scleroterapia endoscopică și ligaturarea endoscopică [3, 19, 28, 36, 44]. Sunt descrise cazuri de ineficacitate a tratamentului endoscopic (scleroterapie) a varicelor esofagiene, fenomen ce poate fi argumentat prin particularitățile hemodinamicii, și anume prezența colateralelor paraesofageale și venelor perforante [16]. În literatura de specialitate sunt descrise rezultate pozitive referitoare la eradicarea flebectaziilor esofagiene prin ligaturare endoscopică (3 ședințe în săptămânile 15-26-31 de gestație) [55]. Din cauza lipsei opiniei general acceptate referitoare la metoda optimală de eradicare a varicelor esofagiene, selectarea metodei de tratament se bazează pe experiența fiecărui grup de specialiști în parte.

Riscul avorturilor la paciente cu HP necirogenă este similar cu cel din populația generală [11, 34] și se estimează la 20% în cazul cirozei hepatice [11]. Rata nașterilor premature variază de la 19% la 44% [11, 36, 42], în Franța fiind stabilită la 7% [9]. Frecvența RDIU (retard de dezvoltare intrauterină) este de 50% la gravidele cirotice, comparativ cu 5% în populația generală [9]. Riscul retardului de dezvoltare poate surveni pe fundal de hemoragii digestive cauzate de HP cirogenă [35] și necirogenă [2]. În cazul cirozei mortalitatea perinatală variază de la 18% la 29% [11, 45] și depinde de rezerva funcțională hepatică [11]. Conform datelor literaturii, mortalitatea perinatală era estimată la 12% în cazul HP necirogene [11], aceasta înregistrând o reducere recentă. Actualmente ea este similară cu cea în populația generală [34].

Concluzii

1. Studiarea funcției fertile și reproductive în condițiile HP reprezintă un subiect insuficient studiat și actual, ceea ce argumentează necesitatea cercetărilor în acest domeniu.
2. Prezența datelor contradictorii argumentează necesitatea studierii suplimentare a parametrilor

fluxului portal în condiții de HP la diferite termene de gestație prin metode neinvazive (dopplerografie USG) și influența acestor modificări asupra evoluției flebectaziilor esofago-gastrice.

3. Luând în considerație diversitatea complicațiilor patologiei principale, în baza rezervei funcționale a ficatului este necesară determinarea oportunităților diferitelor metode de rezolvare a nașterii.

4. În baza studiilor efectuate, se propune alegerea metodei de eradicare a varicelor esofago-gastrice, cu risc potențial minimal pentru mamă și făt.

Bibliografie selectivă

1. Aggarwal N., Sawhney H., Suril V., Vasishta K., Jha M., Dhiman R.K., *Pregnancy and cirrhosis of the liver*, Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.1999; 39(4):503-6.
2. Aggarwal N., Sawhney H., Vasishta K., Dhiman R.K., Chawla Y., *Non-cirrhotic portal hypertension in pregnancy*, Int.J.Gynaecol.Obstet.2001; 72(1):1-7.
3. Augustine P., Joseph P.C., *Sclerotherapy for esophageal varices and pregnancy*, Gastrointest. Endosc.1989; 35(5):467-8.
4. Arepally A., Dagli M., Hofmann L.V., Kim H.S., Cooper M., Klein A, et al., *Treatment of splenic artery aneurysm with use of a stent-graft*, J.Vasc.Interv.Radiol.2002; 13(6):694-9.
5. Benyamini L., Merlob P., Stahl B., Braunstein R., Bortnik O., Bulkowstein M, et al., *The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation*, Ther.Drug.Monit. 2005; 27(4):499-502.
6. Bergeret S., Loffredo P., Bosson J.L., Palot M., Seebacher J., Benhamou D., et al., *Enquete nationale sur les alternatives a l'analgesie peridurale obstetricale*, Ann.Fr.Anest.Reanim. 2000; 19(7):530-9.
7. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R., Cohen M., Bulkowstein M., Shechtman S., et al., *First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study*, Br.J.Clin.Pharmacol. 2004; 58(3):298-302.
8. Bernard B., Grange J.D., Khac E.N., Amiot X., Opolon P., Poynard T., *Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis*, Hepatology1999; 29(6):1655-61.
9. Blondel B., Breart G., du Mazaubrun C., Badeyan G., Weislo M., Lordier A., et al., *La situation perinatale en France. Evolution entre 1981 et 1995*, J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod. (Paris) 1997; 26(8):770-80.
10. Britton R.C., *Pregnancy and esophageal varices*, Am.J.Surg.1982; 143(4):421-5.
11. Cheng Y.S., *Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension*, Am.J.Obstet.Gynecol. 1977; 128(7):812-22.
12. Cissoko H., Jonville-Bera A.P et. al., *Exposition aux betablocuants en fin de grossesse*, Arch. Pediatr.2005; 12(5):543-7.
13. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J., *Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study*, Eur.J.Obstet. Gynecol.Reprod.Biol.2001; 97(2):188-92.
14. Deltenre P., Denninger M.H., Hillaire S., Guillin M.C., Casadevall N., Briere J., et al., *Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome*, Gut.2001; 48(2):264-8.
15. Dhiman R.K., Biswas R., Aggarwal N., Sawhney H., Chawla Y., *Management of variceal bleeding in pregnancy with endoscopic variceal ligation and N-butyl-2-cyanoacrylate: report of three cases*, Gastrointest.Endosc.2000; 51(1):91-3.
16. Evans I.M., Hoyuen B., Anderson F.H., *Bleeding esophageal varices in pregnancy*, Obstet. Gynecol.1972; 40(3):377-80.
17. Evron S., Glezerman M., Sadan O., Boaz M., Ezri T., *Remifenta-nil: a novel systemic analgesic for labor pain*, Anesth.Analg. 2005; 100(1):233-8.
18. Gaillouette J.G., Merchant E.B., *Ruptured splenic artery aneurysm in pregnancy. Twelfth reported case with maternal and fetal survival*, Am.J.Obstet.Gynecol.1993; 168(6 Pt 1):1810-1.
19. Ghidirim Gh., Mishin I., Dolghii A., Lupashcu A., *Prophylactic endoscopic band ligation of esophageal varices during pregnancy*, J.Gastrointest.Liver.Dis.2008; 17(2): 236-7.
20. Gurunath S., Vatsla D., Deepika D., Suneeta., *Non cirrhotic portal hypertension and pregnancy outcome*, J.Obstet.Gynaecol.2008; 34(5):801-4.
21. Harnett M.J., Miller A.D., Hurley R.J., Bhavani-Shankar K., *Pregnancy, labour and delivery in a Jehovah's witness with esophageal varices and thrombocytopenia*, Can.J.Anaesth. 2000; 47(12):1253-5.

22. Heriot J.A., Steven C.M., Sattin R.S., *Elective forceps delivery and extradural anaesthesia in a primigravida with portal hypertension and oesophageal varices (abstract)*, Br.J.Anaesth. 1996; 76(2):325-7.
23. Hermann R.E., Esselstyn C.B. Jr., *The potential hazard of pregnancy in extrahepatic portal hypertension. Report of two cases*. Arch.Surg.1967; 95(4):956-9.
24. Hillemans P., Knitza R., Muller-Hocker J., *Rupture of splenic artery aneurysm in a pregnant patient with portal hypertension*, Am.J.Obstet.Gynecol.1996; 174(5):1665-6.
25. Homburg R., Bayer I., Lurie B., *Bleeding esophageal varices in pregnancy. A report of two cases*, J.Reprod.Med.1988; 33(9):784-6.
26. Kerr M.G., Scott D.B., Samuel E., *Studies of the inferior vena cava in late pregnancy*, Br. Med.J.1964; 1(5389):532-3.
27. Knuppel R.A., Hatangadi S.B., *Acute hypotension related to hemorrhage in the obstetric patient*, Obstet.Gynecol.Clin.North.Am.1995; 22(1):111-29
28. Kochhar R., Goenka M.K., Mehta S.K., *Endoscopic sclerotherapy during pregnancy*, Am.J. Gastroenterol.1990; 85(5):1132-5.
29. Kochhar R., Kumar S., Goel R.C., Sriram P.V., Goenka M.K., Singh K., *Pregnancy and its outcome in patients with noncirrhotic portal hypertension*, Dig.Dis.Sci.1999; 44(7):1356-61.
30. Lebrech D., Vinel J.P., Dupas J.L., *Complications of portal hypertension in adults: a French consensus*, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.2005; 17(4):403-10.
31. Lee W.M., *Pregnancy in patients with chronic liver disease*, Gastroenterol.Clin.North.Am. 1992; 21(3):889-903.
32. Lund C.J., Donovan J.C., *Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes*, Am.J.Obstet.Gynecol.1967; 98(3):394-403.
33. Maurey A., Bernuau J., Ganne N., Uzzan M., Mandelbrot L., Colau J.C., et al., *La grossesse est possible chez les femmes atteintes de cirrhose (resume)*, Gastroenterol.Clin.Biol. 2006; 30(4):1064.
34. Pajor A., Lehoczyk D., *Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. Review and report on the management*, Gynecol.Obstet.Invest.1990; 30(4):193-7.
35. Pajor A., Lehoczyk D., *Pregnancy in liver cirrhosis. Assessment of maternal and fetal risks in eleven patients and review of the management*, Gynecol.Obstet.Invest.1994; 38(1):45-50.
36. Pauzner D., Wolman I., Niv D., Ber A., David M.P., *Endoscopic sclerotherapy in extrahepatic portal hypertension in pregnancy*, Am.J.Obstet.Gynecol.1991; 164(1Pt1):152-3.
37. Pauwels A., Mostefa-Kara N., Debenes B., Degoutte E., Levy VG., *Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection*, Hepatology 1996; 24(4):802-6.
38. Plessier A., *Budd Chiari syndrome*, Gastroenterol.Clin.Biol.2006; 30(4):1162-9.
39. Popham P., Buettner A., *Arterial aneurysms of lienorenal axis during pregnancy*, Int.J.Obstet.Anest.2003; 12(2):117-9.
40. Pritchard J.A., *Changes in the blood volume during pregnancy and delivery*, Anesthesiology 1965; 26(3):393-9.
41. Rautou P.E., Angermayr B., Raffa S., Peck-Radosavljevic M., Garcia-Pagan J.C., Moucari R. et al., *Maternal and fetal outcome in 27 women with Budd-Chiari syndrome and 41 pregnancies*, Hepatology 2007; 46:736A.
42. Restaino A., Campobasso C., D'Aloia A., Abbruzzese AD., Valerio A., Pansini F., *Cirrhosis and pregnancy. A case report and review of the literature*, Clin.Exp.Obstet.Gynecol. 1996; 23(4):240-7.
43. Russell M.A., Craigo S.D., *Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy*, Semin.Perinatol. 1998; 22(3):156-65.
44. Salena B.J., Sivak Jr.M.V., *Pregnancy and esophageal varices*, Gastrointest.Endosc. 1988; 34(6):492-3.
45. Schreyer P., Caspi E., El-Hindi J.M., Eshchar J., *Cirrhosis-pregnancy and delivery: a review*, Obstet. Gynecol.Surg.1982; 37(5):304-12.
46. Shahabi S., Jani J., Masters L., Cobin L., Grendl J., *Spontaneous rupture of a splenic artery aneurysm in pregnancy: report of two cases*, Acta.Chir.Belg.2000; 100(5):231-3.
47. Starkel P., Horsmans Y., Geubel A., *Endoscopic band ligation: a safe technique to control bleeding oesophageal varices in pregnancy*, Gastrointest. Endosc. 1998; 48(2):212-4.
48. Tan J., Surti B., Saab S., *Pregnancy and cirrhosis.*, Liver.Transpl.2008; 14(8):1081-91.
49. Teisala K., Tuimala R., *Pregnancy and esophageal varices*, Ann. Chir. Gynaecol. Suppl. 1985; 197:65-6.

50. Valla D., Benhamou J.P., *Obstruction of the hepatic veins or supra-hepatic inferior vena cava*, Dig. Dis.1996; 14(2):99-118.
51. Varma R.R., Michelsohn N.H., Borkowf H.I., Lewis J.D., *Pregnancy in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension*, Obstet.Gynecol.1977; 50(2):217-22.
52. Varma R.R., *Course and prognosis of pregnancy in women with liver disease*, Semin.Liver. Dis.1987; 7(2):59-66.
53. Whelton M.J., Sherlock S., *Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. Management and outcome*, Lancet.1968; 2(7576):995-9.
54. Wildberger J.E., Vorwerk D., Winograd R., Stargardt A., Busch N., Gunther R.W., *New TIPS placement in pregnancy in recurrent esophageal varices hemorrhage-assessment of fetal radiation exposure*, Rofo.1998; 169(3):429-31.
55. Zeeman G.G., Moise K.J. Jr., *Prophylactic banding of severe oesophageal varices associated with liver cirrhosis in pregnancy*, Obstet.Gynecol.1999; 94(5 Pt 2):842.

Rezumat

Sarcina la pacientele cu hipertensiune portală (HP) este rară, dar destul de îngrijorătoare pentru clinicieni. În pofida faptului că efectele HP în timpul sarcinii nu au fost pe deplin elucidate, există o creștere evidentă a morbidității, în special HP asociată cu ciroza, ceea ce clasifică sarcina în condiții de HP în grupul de risc major și necesită o echipă de diverși specialiști. Prevenirea și tratamentul hemoragiilor gastrointestinale sunt aproape similare cu cele aplicate în cazul pacientelor negravidе. Investigarea și managementul HP până la sarcină și pe perioada sarcinii reduc considerabil riscul avorturilor, retardului intrauterin, nașterilor premature, mortalității materne și perinatale.

Summary

Pregnancy in patients with portal hypertension (PH) is rare but worrying for the clinician. Although the effects of PH during pregnancy have not been fully elucidated, there is an evident increase in morbidity, especially associated with cirrhosis, which justifies the idea of at-risk pregnancy and requires management by a multidisciplinary team. The prevention and treatment of gastrointestinal haemorrhage is quite similar to that in nonpregnant patients. Investigation and management of PH before and at the beginning of pregnancy can reduce the risks of foetal loss, restricted intra-uterine growth, premature birth, maternal and perinatal mortality.

EVOLUȚIA SARCINII ȘI NAȘTERII DUPĂ APLICAREA METODELOR DE REPRODUCERE ASISTATĂ

Gheorghe Paladi, dr. h. în medicină., prof. univ., academician., **Olga Cernetchi**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Veaceslav Moșin**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Ludmila Tăutu**, dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rolul primordial al familiei constă în reproducerea urmașilor. Este bine cunoscut faptul că prezența, în cadrul familiei, a unui sau mai multor copii sănătoși reprezintă un eveniment important în viața unui cuplu în particular și a întregii societăți în general.

Sfârșitul mileniului al II-lea a produs modificări radicale în standardele tradiționale de viață, revizuiind totodată diverse valori etico-morale. Revoluția sexuală din a doua jumătate a secolului XX s-a răsfrânt dureros asupra femeilor, familiilor și tinerelor generații.

Dispariția tradițiilor, inclusiv a cultului familiei, începutul precoce al vieții sexuale, schimbul frecvent de parteneri sexuali, creșterea rapidă a numărului celor infectați cu agenți sexuali transmissibili prezintă factori decisivi care conduc la înrăutățirea sănătății reproductive umane.

În Republica Moldova incidența cuplurilor sterile pe parcursul a 10 ani s-a majorat de 2 ori, ceea ce reprezintă peste 15%, atingerea și depășirea acestei valori face ca infertilitatea să ajungă nu numai o problemă importantă medicală, dar și socio-demografică.

Conform datelor de literatură, unul din principalii factori ai infertilității este răspândirea bolii inflamatorii pelvine. Incidența sterilității de etiologie tubară a fost raportată ca fiind de 12% după un episod de BIP, 23 și 54% după două, respectiv trei asemenea episoade [33]. *Neisseria gonorrhoeae* e incriminată în 26% din bolile inflamatorii pelvine. Numai în 2008 s-a stabilit diagnoza de gonoree în 73,6 cazuri la 100 mii locuitori în municipiile Chișinău și Bălți. De asemenea, creșterea incidenței infecției cu *Chlamydia trachomatis* și implicarea ei în etiologia infertilității a fost semnalată încă în 1996 de către acad. Gh. Paladi, în 1998 de către O. Cernetchi și V. Șmugurova în lucrările lor. Recent s-a demonstrat că infecția cu *Chlamydia trachomatis* e responsabilă de 40-50% din BIP, 25% din sarcinile extrauterine, 50% din cauzele infertilității tubare și 50% din epididimitele la bărbați. În 2008 infecții cu *Chlamydia trachomatis* s-au stabilit în 156,2 cazuri la 100 mii locuitori în municipii și în 18,7 cazuri în raioane.

Alți factori importanți implicați în etiologia infertilității sunt: disfuncții ovariane (6%), scăderea rezervei ovariene (12%), endometrioza (5%), factori uterini (1%), asocierea mai multor factori materni (12%), factori paterni (17%), factori micști (18%), infertilitate de etiologie necunoscută (11%) [29].

Situația economică și nu în ultimul rând statutul femeii au dus la apariția tendinței de amânare a nașterii primului copil după vârsta de 30 de ani. Este bine cunoscut însă faptul că odată cu înaintarea în vârstă fertilitatea feminină descrește. Un studiu efectuat de medicii francezi, în care au fost incluse femeile după fertilizare *in vitro*, a arătat că rata sarcinilor a fost de 74% la femeii mai tinere de 30 ani, 62% cu vârsta de 30-35 ani și de 54% la femeile după 35 de ani [26].

În etiologia sterilității sunt implicați și factorii de mediu, consumul de alcool, droguri și fumatul. Conform studiului din 2003, efectuat de Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, 15% dintre toți tinerii din Republica Moldova în vârstă de 13 ani fumează (24% băieți și 6,9% fete).

În situația în care în republică rata totală a fertilității se află sub nivelul posibil de reînnoire a viitoarelor generații (RTF în 2007 – 1,3) problema tratării sterilității, la momentul actual, capătă o importanță majoră.

Scăderea natalității va fi mai drastică după anii 2015-2020, când vor intra în perioada reproductivă generațiile celor născuți după 1990. Pe fundalul scăderii natalității și creșterii ponderii cuplurilor sterile, fiecare copil devine tot mai valoros.

Astăzi e bine cunoscut faptul că eficacitatea tratamentului conservativ al cuplurilor sterile, inclusiv microchirurgia, este destul de redusă. Progresul tehnico-științific din ultimele decenii ale sec. al XX-lea a contribuit considerabil la descoperirea, dezvoltarea și implementarea cu succes a noilor tehnologii în toate domeniile activității umane, inclusiv în domeniile reproducerii umane.

Succesele științifice fundamentale, în primul rând ale biologiei moleculare, geneticii, citologiei, embriologiei, imunologiei și endocrinologiei etc., aplicarea noilor metode de investigare a dezvoltării produsului de concepție au supus controlului reproducerea umană, atât de importantă pentru procrearea perpetuă a speciei umane. S-au creat mijloace de monitorizare a proceselor evolutive ale dezvoltării embrionului și viitorului copil în timpul sarcinii.

În anii '70 ai sec. XX pentru prima dată au fost propuse noi tehnologii în domeniul reproducerii asistate. Actualmente sunt cunoscute 12 modalități care pot fi folosite în reproducerea umană, și anume:

- Inseminarea artificială cu sperma soțului sau a donorului.
- Fecundarea extracorporală.
- Transportul celulelor sexuale și al embrionului.
- Maternitatea surrogat.
- Clonarea etc.

Se presupune că aceste tehnologii reproductive constituie remediul terapeutic cel mai sigur al sterilității, în contextul cărora conceperea și dezvoltarea precoce a embrionului are loc în afara organismului.

Nașterea primului copil (fetița Luiza Brown) prin metoda extracorporală a avut loc în anul 1978 în Anglia, ulterior în anul 1980 un eveniment identic s-a produs în Australia, în anul 1981 în America și în anul 1986 în Rusia.

Până în prezent numai în SUA s-au născut peste 3 milioane de copii prin aplicarea metodelor de reproducere asistată, conform datelor oficiale. Europa e lider mondial la capitoulul acordării de servicii medicale în acest domeniu. Ponderea copiilor născuți în urma aplicării tehnicilor de reproducere asistată variază de la 1,4% în Marea Britanie la 4,2% în Danemarca [26].

În Republica Moldova cu succes activează Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Prima sarcină prin FIV în incinta acestuia s-a înregistrat la finele anului 1995 și s-a soldat cu sarcină ectopică. Primul copil obținut prin FIV în Republica Moldova a fost un băiețel născut în 1996, cu masa 3500 gr.

Pe parcursul a 13 ani de activitate s-au efectuat 2093 proceduri, au fost obținute 877 (41,9%) sarcini, din care 732 (83,5%) s-au terminat cu nașteri și doar 125 (14,3%) cu avorturi spontane.

Tabelul 1

Rezultatele aplicării metodelor de reproducere asistată în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, R. Moldova.

<i>Ani</i>	<i>Proceduri</i>	<i>Sarcini</i>	<i>Nașteri</i>	<i>Avorturi</i>
1996	12	2 (16,6%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)
1997	34	6 (17,6)	3 (8,8%)	3 (8,8%)
1998	53	8 (15%)	4 (7,4%)	4 (7,4%)
1999	36	6 (16%)	4 (11,1%)	2 (5,5%)
2000	41	9 (21,9%)	6 (14,6%)	3 (7,3%)
2001	82	25 (30,4%)	20 (24,3%)	5 (6,1%)
2002	85	26 (30%)	22 (25%)	4 (5%)
2003	90	31 (34%)	25 (27%)	6 (7%)
2004	127	49 (38%)	40 (31%)	9 (7%)
2005	208	82 (39,4%)	70 (33,7%)	12 (5,8%)
2006	284	114 (40,1%)	100 (35,2%)	14 (4,9%)
2007	493	234 (47,5%)	187 (37,9%)	47 (9,5%)
2008	548	285 (52%)	250 (45,6%)	15 (3%)

Cele mai bune rezultate s-au obținut la femei sub 29 de ani (41,3%), scăzând semnificativ după vârsta de 40 de ani (15,2%).

În figura 1 sunt prezentate vârstele pacientelor supuse metodelor de reproducere asistată (Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, R. Moldova, 2008). Majoritatea pacientelor s-au adresat între vârsta de 30 și de 36 ani.

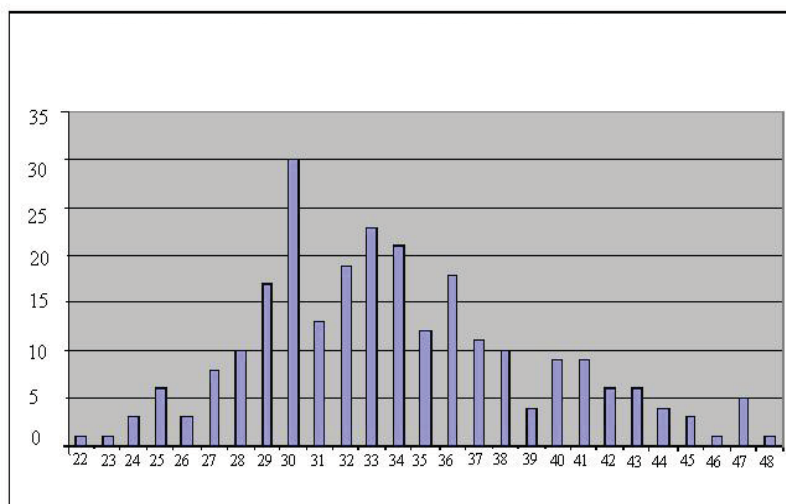


Fig. 1. Vârsta pacientelor care au recurs la fertilizare *in vitro*, 2008

Conform Raportului Național American referitor la reproducerea asistată (2006), reușita aplicării metodelor de reproducere depinde de patologia care a determinat infertilitatea cuplului (fig. 2).

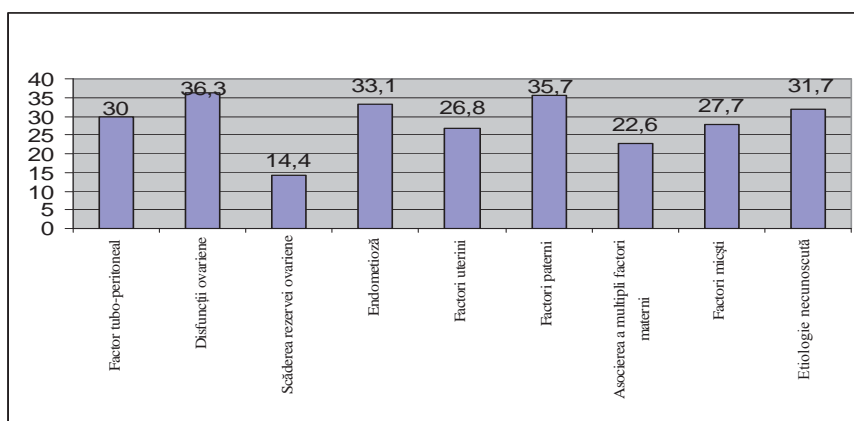


Fig. 2. Ponderea nașterilor după aplicarea metodelor de reproducere asistată în funcție de cauza infertilității

Pacientele ce recurg la metodele de reproducere asistată au în marea majoritate antecedente ginecologice complicate, datorită sterilității concep la o vârstă mai înaintată, când se asociază frecvent și diverse afecțiuni cronice extragenitale. Inevitabil evoluția sarcinii, a nașterii precum și sănătatea copiilor obținuți în urma aplicării metodelor de reproducere asistată trezește un mare interes atât științific, cât și practic.

Afecțiunile congenitale și anomaliile cromozomiale în populație ocupă locul 2-3 în etiologia deceselor perinatale. Datele înregistrate în diverse studii au demonstrat că există un risc de două ori mai mare de malformații congenitale la feții obținuți prin tehnicile de reproducere asistată atât în sarcinile monofetale, cât și în cele multiple (FIV-ET 9,0%; FIV-ICSI 8,6%) față de sarcinile survenite spontan (4,2%) [28].

Incidența anomaliilor cromozomiale însă e semnificativ mai mare în cazul utilizării ICSI (1,0%) față de FIV-ET (0,7%) și sarcinile concepute spontan (0,2%). Se presupune că acest fapt s-ar datora patospermiei, bărbații cu dereglări ale spermatogenezei prezintă anomalii cromozomiale în 5-15% din cazuri, dintre ele o treime sunt autosomale și două treimi gonosomale [28].

O metodă de perspectivă în reducerea riscului genetic o are diagnoza preimplantațională. Aceas-

ta se realizează în următoarele etape: biopsia de blastomer, hibridizarea florescentă *in situ* (FISH) și identificarea microscopică a cromozomilor.

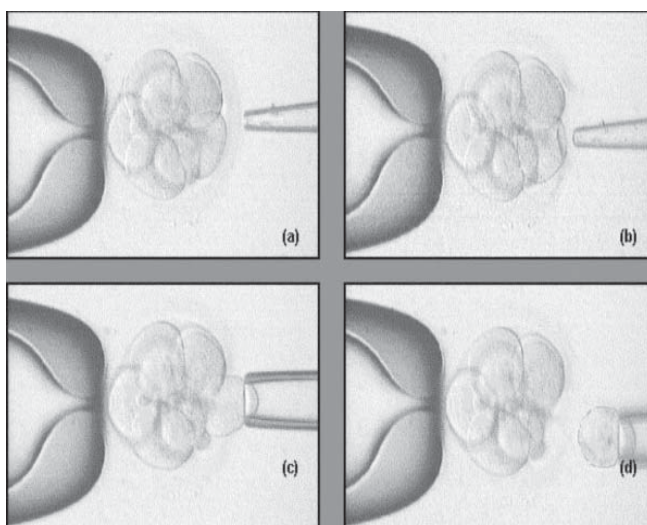


Fig. 3. Biopsia de blastomer

Utilizând diagnoza genetică preimplantațională, se evită nașterea copiilor cu boli cum ar fi hemofilia A și B, boala Duchen, boala Martin-Bell, se evită monosomiile (Turner) și trisomiile (sindroamele Down, Patau, Edwards). Totodată, această metodă invazivă are și riscuri pentru făt, este dificilă sub aspect tehnic și prezintă costuri ridicate.

S-a constatat că incidența sarcinilor ectopice după aplicarea metodelor de reproducere asistată este de 10,6% față de 6,0% în populația generală [4]. Această pondere crescută s-ar datora modificărilor funcționale tubare constatate frecvent la femeile cu sterilitate și care creează premisele unei nidații ectopice. Conform datelor noastre, în anul 2008 din 285 de sarcini obținute prin metodele de reproducere asistată 4 au fost ectopice, ceea ce constituie 1,5%. Incidența atât de redusă poate fi explicată și prin efectuarea tubectomiei practicate în ultimul timp înainte de aplicarea procedurilor de fertilizare. Studiul lui В.И. Кулаков, Б.И. Леонов (2005) efectuat pe un lot de 529 de sarcini obținute prin tehnologii de reproducere asistată, din care 110 au fost sarcini multiple, a constatat că pierderile reproductive din primul și al doilea trimestru reprezintă 31,2%. Incidența avorturilor spontane în primul trimestru a fost de 16,6%; noi am semnalat o incidență de 14,3%.

Conform Raportului Național American referitor la reproducerea asistată (2006), ponderea avorturilor spontane ar fi influențată și de vârsta mamei (fig. 4). Astfel, în grupa de vârstă sub 35 de ani rata avorturilor spontane e de 14%, între 35 și 40 ani de 28%, iar după 40 de ani e de 50%.

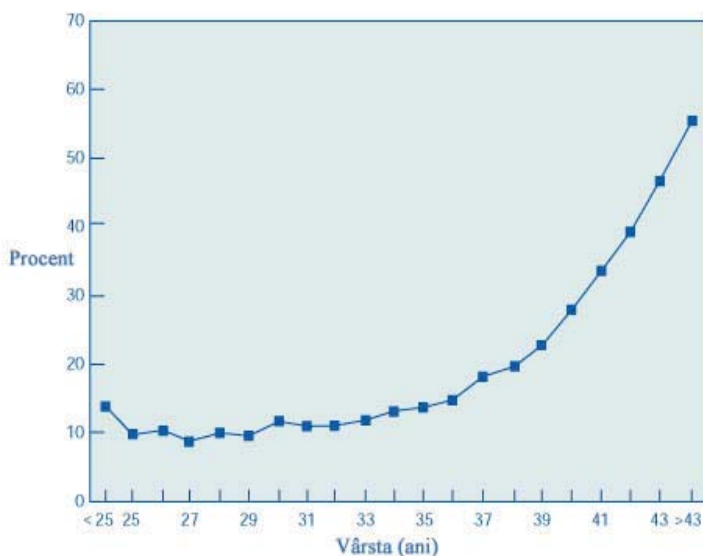


Fig. 4. Ponderea avorturilor spontane în dependență de vârsta mamei

În *tabelul 2* sunt prezentate sumar rezultatele mai multor studii efectuate în diverse centre universitare și laboratoare privind complicațiile posibile în sarcina monofetală după aplicarea metodelor de reproducere asistată.

Considerăm că ponderea mai mare a complicațiilor în sarcinile monofetale după tehnologiile de reproducere asistată s-ar datora faptului că persoanele supuse așa-numitei inseminații artificiale au în general o vârstă avansată și o morbiditate crescută.

Tabelul 2

Complicațiile sarcinii monofetale după FIV; FIV-ICSI și cea obținută spontan

<i>Complicații obstetricale</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite după FIV %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite spontan %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite după FIV- ICSI %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite spontan %</i>
Diabet gestațional	6,8 ⁵	4,7 ⁵	-	-
Hipertensiune indusă de sarcină	10,3 ⁵	3,8 ⁵	9,4 ⁷	7,2 ⁷
Placenta previa	2,4 ⁵	0,9 ⁵	2,3 ⁷	0,4 ⁷
Placenta abruption	-	-	2,0 ⁷	1,1 ⁷
Inducerea travaliului	21,9 ⁵	19,6 ⁵	-	-
Nașteri prin operație cezariană	26,7 ⁵	19,5 ⁵	33,5 ⁷	13,9 ⁷
Rezultatele perinatale				
Mortalitatea perinatală (per 1000)	12,4 ⁸	8,0 ⁸	-	-
Nașteri premature	11,4 ⁸ ; 13,1 ⁶	5,3 ⁸ ; 9,3 ⁶	12,1 ⁷	6,7 ⁷
Masă mică la naștere <2500	9,4 ⁶ -9,5 ⁵	3,8 ⁵ -5,8 ⁶	10,9 ⁷	5,3 ⁷
Masă foarte mică la naștere < 1500	1,7 ⁶ -2,5 ⁵	0,97 ⁶ -0,99 ⁵	3,2 ⁷	1,1 ⁷
Mic conform vârstei gestaționale < 10 percentilă	14,6 ⁵	8,9 ⁵	-	-
Internați în secția de reanimare nou-născuți	17,8 ⁵	7,8 ⁵	-	-

X⁵- Jackson R.A., Gibson Ka., Wu Z.W., *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet. Gynecology 2004.*

X⁶- Schieve L.A., Ferre C., Peterson H.B., Macaluso M., *Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States, 2004.*

X⁷- Katalinic A., Rösch C., Ludwig M., *Pregnancy course and outcome after ICSI: a controlled, prospective cohort study. Fertil Steril 2004.*

X⁸- Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D., *Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception, 2004.*

Din păcate, eficacitatea metodelor de reproducere asistată se apreciază de obicei în funcție de rata de survenire a sarcinilor. O asemenea apreciere nu ia în considerație evoluția sarcinii și nașterii și nici starea copiilor.

Cu scopul de a crește rata survenirii sarcinii se practică frecvent transferul intrauterin al mai multor embrioni, chiar și la femeile sub 30 de ani cu un prognostic favorabil. Drept consecință, numă-

rul sarcinilor multiple după fertilizare *in vitro* în ultimele două decenii a avut o tendință de creștere.

Centrul de prevenție și control al afecțiunilor (*Centers for Disease Control and Prevention*) din SUA a inițiat un studiu care a demonstrat că transferul la femeile sub 35 de ani a unui embrion e urmat de survenirea unei sarcini în 17% din cazuri. Când sunt transferați doi embrioni, rata apariției sarcinii crește până la 44%, dar aproximativ o treime din aceste sarcini sunt multiple (36,7%), inclusiv 1,1% sunt tripleți. Dacă se transferă trei embrioni, crește proporția sarcinilor multiple până la 43,7%, triplexurile ajungând la 6,5%, însă rata apariției sarcinilor rămâne la 42%.

În SUA transferul intrauterin a trei embrioni mai este încă practicat, ponderea sarcinilor multiple atingând valoarea de 39%. În Europa, unde se practică politica reducerii numărului de embrioni implantați în funcție de fiecare caz în parte, s-a ajuns în final la reducerea ratei sarcinilor multiple până la 28%.

Având în vedere că evoluția sarcinii și nașterii multiple e mai frecvent asociată cu diverse complicații în comparație cu sarcina monofetală, după părerea noastră, necesitatea procesului de reducere a numărului de embrioni transferați trebuie să fie apreciat individual în funcție de vârstă, cauza infertilității, patologia extragenitală asociată etc.

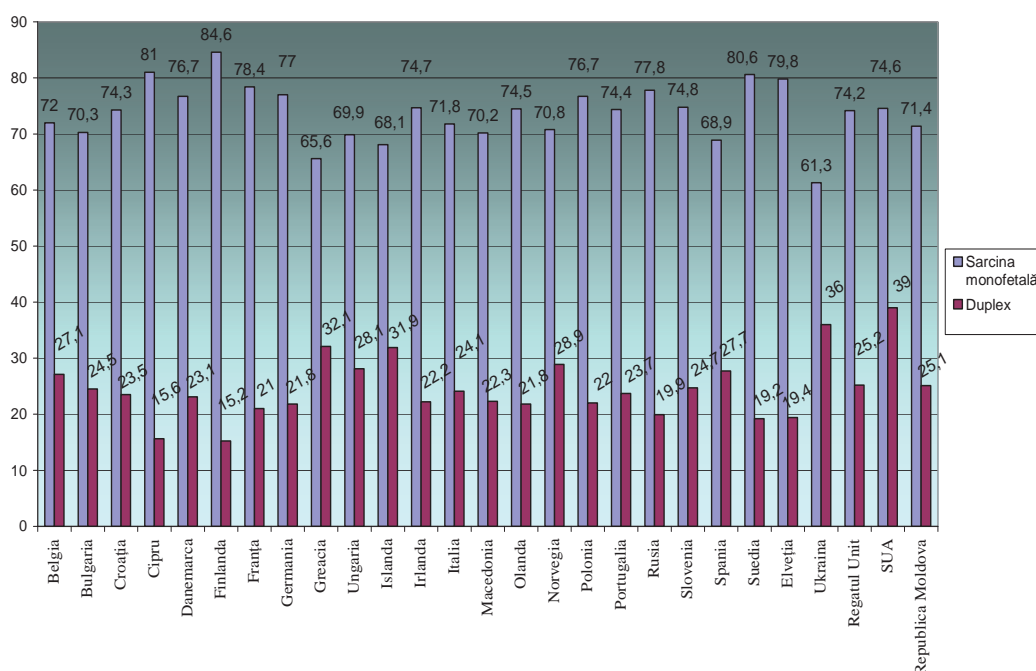


Fig.5. Ponderea sarcinilor multiple în țările europene și SUA, 2003

Gardner M. și coautorii (1995) au demonstrat că, deși gemenii reprezintă doar 2,4% din nou-născuți, ei sunt responsabili de 13,8% de cazuri de sindrom de detresă respiratorie și de 11,4% din hemoragiile intraventriculare. Un alt studiu a evidențiat că copiii din duplex sunt internați în secția de terapie intensivă a nou-născuților în 48% din cazuri, copii născuți din sarcină de ordin înalt în 78%, în comparație cu cei din sarcinile monofetale, care au nevoie de asemenea îngrijiri doar în 15% din cazuri [24].

Se știe că rata paraliziei cerebrale la 1000 de nașteri monofetale este de 1,5%, pe când în caz de duplex la 1000 de nașteri ea ajunge la 8%, iar la tripleți e de 43,8% [26].

Martin și cautorii (2002) au demonstrat că termenul sarcinii la naștere se reduce cu trei săptămâni la fiecare făt adăugător. Nașterile premature sunt responsabile și de masa mică și extrem de mică la naștere.

În tabelul 3 sunt prezentate cele mai frecvente complicații survenite în sarcina multiplă după FIV și ICSI, comparându-le cu cele din sarcinile multiple concepute spontan.

Complicațiile sarcinii multiple după FIV; FIV-ICSI în comparație cu cea obținută spontan

<i>Complicații obstetricale</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite după FIV %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite spontan %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite după FIV- ICSI %</i>	<i>Incidența în cazul sarcinilor survenite spontan %</i>
Diabet gestațional	5,4 ⁹	5,4 ⁹	-	-
Hipertensiune indusă de sarcină	10,7 ⁹ ; 16 ¹⁵ ; 20 ¹²	6,3 ⁹ ;13 ¹⁵	-	-
Placenta previa	2,1 ¹⁵ ; 3,6 ⁹	0,7 ⁹	-	-
Placenta abruption	1,8 ⁹	1,6 ⁹	-	-
Ruptura prematură a pungii amniotice	5,4 ⁹ ;16 ¹⁵ ;20 ¹²	5,4 ⁹ ;12 ¹⁵	-	-
Inducerea travaliului	5,4 ⁹	6,3 ⁹	-	-
Nașteri prin operație cezariană	23 ¹⁵ ;76,8 ⁹	16 ¹⁵ ;58 ⁹	52,9 ¹⁷ ; 69,8 ¹¹	42,7 ¹⁷ ;52 ¹¹
Rezultatele perinatale				
Mortalitatea perinatală (per 1000)	23 ²⁴ ; 54 ⁹	27 ⁹ ; 43,3 ²⁴	13 ¹⁷	12 ¹⁷
Nașteri premature	54 ¹⁵ ;67,9 ⁹	41,1 ⁹ ;45 ¹⁵	43,9 ¹⁷	41,5 ¹⁷
Masă mică la naștere<2500	58 ¹² ; 68,4 ⁹	50,9 ⁹	42,4 ¹⁷ 56,7 ¹⁰	40,5 ¹⁷ ;52,3 ¹⁰
Masa foarte mică la naștere < 1500	11 ¹² ,16,1 ⁹	9,8 ⁹	7,5 ¹⁰ ,10,0 ¹⁷	6,8 ¹⁷ 13,9 ¹⁷
Mic conform vârstei gestaționale < 10 percentilă	5 ¹⁵ 15 ¹² 25 ⁹	4 ¹⁵ ,6,6 ⁹	-	-
Internați în secția de reanimare nou-născuți	36,8 ⁹	24,6 ⁹	56,3 ¹⁷	52;43 ¹⁷

X⁹-Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D. *Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception*,

X¹¹- Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D., Keirse MJNC., *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*.

X¹²- Luke B., Brown M.B., Nugent C., Gonzales-Quintero V.H., Witter F.R., Newman R.B. *Risk factors for adverse outcomes versus assisted conception twin pregnancies. Fertil Steril*

X¹⁵- Smithers P.R., Halliday J., Hale L., Talbot J.M., Breheny S., Healy D. *High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in vitro fertilization twin pregnancies. Fertil Steril*

X¹⁷- Pinborg A., Loft A., Schmidt L., Langhoff-Roos J., Anderson A.N. *Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. Acta Obstet Gynecol Scan*

X²⁴- Helmerhorst F.M, Perquin DAM., Donker D., Keirse MJNC. *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*

Sarcina multiplă a fost întotdeauna încadrată în categoria sarcinilor cu risc crescut datorită morbidității și mortalității perinatale sporite la gemeni. Se consideră că doar 15-30% din sarcinile multiple evoluează fiziologic. Deși, conform datelor din *tabelul 3*, nu semnalăm în sarcinile multiple, după aplicarea metodelor de reproducere asistată, o incidență cu mult mai ridicată a complicațiilor decât la cele survenite spontan, aceste femei necesită o monitorizare corectă și permanentă.

Totodată, este evident că incidența complicațiilor în caz de sarcini monofetale după aplicarea tehnologiilor de reproducere asistată este mai scăzută față de cele multiple.

Părinții ce și-au dorit pe parcursul a mulți ani copii sunt puși în situația de a recurge la tehnici de reducere a sarcinii, sacrifică unul sau mai mulți embrioni, pentru ca cel sau cei restanți să fie salvați.

Trei studii independente au demonstrat că depresia, anxietatea, sentimentele de regret, neînțelegerile din cuplu, utilizarea preparatelor psihotrope sunt frecvent raportate la paciente după procedura de reducere [29, 30, 31].

Reducerea embrionilor se efectuează cu succes și la noi în republică în cadrul Centrului de Reproducere Asistată începând cu anul 2000. Ea se poate realiza transcervical (5-6 săpt.), transvaginal (7-8 săpt.) și transabdominal (8-9 săpt.) sub control strict ecografic.

Evitarea sarcinilor multiple a devenit mai ușor de realizat după implementarea crioconservării ovocitelor, spermatozoizilor, embrionilor. Prin această metodă embrionii adăugători pot fi transferați ulterior, fără o stimulare ovariană. Crioconservarea se utilizează și în cazul donării de ovocite și embrioni. Rezultatele preliminare sugerează că embrionii pot fi crioconservați cu succes pentru cel puțin 7 ani. Metodele moderne de crioconservare permit o viabilitate la decongelare de 60-80%.

S-a studiat la distanță starea copiilor născuți după FIV-ET, ICSI în primii cinci ani de viață. S-a constatat că acești copii au o morbiditate mult mai ridicată (74% ICSI, 77% IVF, față de 57% în sarcini spontane), au fost mai frecvent supuși intervențiilor chirurgicale (24% ICSI, 22% IVF, față de 14% în sarcini spontane) și au fost mai des internați în spital (31% ICSI, 28% IVF, 20% SS) [21-23].

Apariția, implementarea și expansiunea noilor tehnologii medicale în domeniul reproducerii umane dictează luarea deciziei asupra vieții produsului de concepție, utilizarea informației genetice etc. Acestea plasează medicii în fața unui complex de probleme de ordin bioetic, care nu pot fi soluționate doar prin intermediul cunoștințelor medicale, deciziile depinzând de interesele, drepturile și obligațiunile incluse în comportamentul de etică medicală, principiile de viață ale pacienților, precum și de perspectivele comunitare, menite să influențeze abilitatea de luare a deciziilor.

Procesul de reproducere constituie un moment de importanță extremă în sânul unei societăți, astfel încât orice intervenție în acest domeniu trebuie abordată cu înțelegere și precauție. Relația mamă-făt este un fenomen unic în cadrul medicinei din cauza dependenței fiziologice a fătului de mama însărcinată, accesibilitatea, sub aspect diagnostic și terapeutic, a fătului fiind înfăptuită prin corpul mamei, ceea ce poate genera efecte atât pozitive, cât și negative în legătură cu tehnologiile utilizate. Îngrijirea femeii însărcinate creează o situație specifică, deoarece managementul mamei afectează în mod inevitabil fătul. Până nu demult, unica modalitate de naștere a unui copil sănătos se înfăptuia prin susținerea optimă a sănătății mamei, însă în prezent fătul a devenit mai accesibil sub aspect diagnostic și terapeutic, situația determinând apariția unor noi probleme de ordin bioetic. Medicul obstetrician are o responsabilitate dublă față de mamă și făt, fiind pus în fața unui potențial conflict de interese, majoritatea cărora vor fi rezolvate prin dorința multor femei de a trece prin sacrificiu pentru beneficiul copilului lor.

Cu toate criticile aduse metodelor de reproducere asistată, această ramură a medicinei este creată pentru oameni. Progresul științific nu poate fi oprit.

Bibliografie selectivă

1. Victoria M., Allen R., Douglas Wilson., A Cheung: *Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology*, 2006.
2. Tharek El-Toukhy., Yacoub Khalaf., Peter Braude : *IVF-Optimize not maximize, American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2006.
3. Paladi G.A., Cernetchi O : *Obstetrica Patologică, vol II*, 2007.
4. В.И. Кулаков., Б.И. Леонов., Л.Н. Кузьмичов: *Лечение женского и мужского бесплодия*, 2005.
5. Jackson R.A., Gibson Ka., Wu Z.W. *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. Obstet. Gynecology*, 2004.
6. Schieve L.A., Ferre C., Peterson H.B., Macaluso M., *Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States*, 2004.
7. Moșin V., *Cuplul infertil*, 2001.

8. Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D., *Perinatal outcomes of singletons and twins after assisted conception*, 2004.
9. Nassar A.H., Usta I.M., Rechdan J.B., Harb T.S., Adra A.M., Abu-Musa AA., *Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization*. *Am J Obstet Gynecol.*, 2003;189:513–8.
10. Katalinic A., Rosch C., Ludwig M., *Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study*. *Fertil Steril* 2004;81:1604–16.
11. Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D., Keirse MJNC., *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*. *BMJ* 2004;328:261.
12. Luke B., Brown M.B., Nugent C., Gonzales-Quintero V.H., Witter F.R., Newman R.B., *Risk factors for adverse outcomes versus assisted conception twin pregnancies*. *Fertil Steril* 2004;81:315–9.
13. Koivurova S., Hartikainen A-L., Sovio U., Gissler M., Hemminki E., Jarvelin M-R., *Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF*. *Hum. Reprod* 2003;18:2328–36.
14. Bergh T., Ericson A., Hillensjo T., Nygren K-G., Wennerholm U-B., *Deliveries and children born after in vitro fertilization in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study*. *Lancet* 1999;354:1579–85.
15. Smithers P.R., Halliday J., Hale L., Talbot J.M., Breheny S., Healy D., *High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in vitro fertilization twin pregnancies*. *Fertil Steril* 2003;80:666–8.
16. Sheffer-Mimouni G., Mashiach S., Dor J., Levran D., Seidman DS., *Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation*. *Hum Reprod* 2002;17:2636–40.
17. Pinborg A., Loft A., Schmidt L., Langhoff-Roos J., Anderson AN., *Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization*. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2004;84:75–84.
18. Glazebrook C., Sheard C., Cox S., Oates M., Ndukwe G., *Parenting stress in first-time mothers of twins and triplets conceived after in vitro fertilization*. *Fertil Steril* 2004;81:505–11.
19. Tully L.A., Moffitt T.E., Caspi A., *Maternal adjustment, parenting and child behaviour in families of school-aged twins after IVF and ovulation induction*. *J. Child. Psychol. Psych.* 2003;44:316–25.
20. Sutcliffe A.G., Taylor B., Saunders K., Thornton S., Lieberman B.A., Grudzinskas J.G., *Outcome in the second year of life after in vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study*. *Lancet* 2001;357:2080–4.
21. Bonduelle M., Wennerholm U.B., Loft A., *A multicentre cohort study on the physical health of 5-years-old children conceived after ICSI, IVF and natural conception*. *Hum. Reprod.*, 2005.
22. Place I., Englert Y., *A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization*. *Fertil Steril* 2003;80:1388.
23. Ponjaert-Kristoffersen I., Tjus T., Nekkebroeck J., Squires J., Verte D., Heiman M. et al., *Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children*. *Hum. Reprod.* 2004;19:2791–7.
24. Barnes J., Sutcliffe A.G., Kristoffersen I., Loft A., Wennerholm U., Tarlatzis BC. et al., *The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study*. *Hum. Reprod.* 2004;19:1480–7.
25. Helmerhorst F.M., Perquin DAM., Donker D., Keirse MJNC. *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*. *BMJ* 2004;328:261.
26. The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies, Autumn 2006, Volume 8, Number 4.
27. Yokoyama Y., Shimizu T., Hayakawa., *Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets, quadruplets*, 1995.
28. Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C. *The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization*. *N. Engl. J. MED*, 2002.
29. Assisted Reproductive Technology, National Summary and Fertility Clinic Reports, Centers of Disease Control and Prevention, 2006.
30. Garel M., Salobir C., Blobir B., *Psychological consequences of having triplets; a 4-years follow-up study*. *Fertil. Steril*, 1997.
31. Bryan E., *The impact of multiple preterm births on the family*. *BJOG*, 2003.

32. Klock S.C., *Psychological adjustment to twins after infertility*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004; 18; 645-56.

33. Hotineanu A., *Sterilitatea de origine tubară*, 2008.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate datele literaturii din ultimii ani în ce privește problema infertilității, rezultatele evoluției sarcinii și nașterii obținute prin folosirea metodelor de reproducere asistată. Sunt comparate datele mai multor centre, inclusiv unele date înregistrate în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Summary

This study contains the last years data concerning infertility, pregnancy outcomes and labor of pregnancies obtained with assisted reproductive technologies. There are included the results of several centers taking in the account some data registered in the National Center of Assisted Reproduction and Medical Genetics.

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ PRIN EFRACȚIE VARICEALĂ ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA COPII

Eva Gudumac, dr. h. în medicină, prof. univ., academician, Om Emerit,
Gheorghe Hâncu, dr. în medicină, conf. univ., Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Hemoragia digestivă este o urgență medico-chirurgicală care se manifestă prin pierderea de sânge din tubul digestiv, pierdere exteriorizată prin hematemeză sau melenă. Conform clasificărilor, una din cauzele sângerărilor este hipertensiunea portală prin obstacole prehepatice (malformații congenitale ale ramificației venei porte), obstacole suprahepatice (sindromul Budd-Chiari, compresia venelor suprahepatice de către un proces tumoral), ciroza hepatică (2% din hemoragiile digestive superioare).

Hemoragia variceală reprezintă una dintre cele mai dificile complicații în hipertensiunea portală, prin modificările majore poliorganice care în unele cazuri pot duce la stări pre- și comatoase, encefalopatie portală și în final la decesul pacientului. Această urgență medico-chirurgicală constituie una din cele mai dezbătute probleme din literatura mondială de specialitate.

Particularitățile și definițiile hemoragiei digestive superioare variceale au fost abordate la conferințele internaționale Baveno 1 (1990), Baveno 2 (1996), Baveno 3 (2000), Baveno 4 (2005) și la cele organizate de AASLD (Asociația Americană de Studiu al Bolilor Ficatului) și EASL (Societatea Europeană de Studiu al Bolilor Ficatului 2008).

Aceste particularități sunt:

- Momentul zero – momentul internării în primul spital.
- Hemoragie semnificativă sub aspect clinic – necesar de transfuzie de ≥ 2 unitați de sânge în 24 ore de la momentul zero, tensiune sistolică sub 100 mm Hg sau modificare postulară mai mare de 20 mm Hg. Pulsul depășește 100/min la momentul zero.
- Episod hemoragic acut – intervalul de 48 de ore de la momentul zero, fără evidența unei hemoragii semnificative sub aspect clinic între 24 și 48 de ore.
- Mortalitatea prin hemoragie variceală. Deces în primele 6 săptămâni de la momentul zero.
- Eșecul terapiei:
 1. Până la 6 ore de la momentul zero: necesar de transfuzie peste 4 unitați și incapacitatea obținerii creșterii tensiunii sistolice cu 20 mm Hg sau la ≥ 70 mm Hg și/sau reducerea pulsului sub 100 bătăi/min.
 2. După 6 ore de la momentul zero: apariția hematemezei, scăderea tensiunii sistolice cu 20

mm Hg sau creșterea pulsului cu 20 bătăi/min din punctul de la 6 ore la 2 măsurări consecutive la interval de o oră, necesarul de 2 sau mai multe unitați de sânge pentru a crește Ht peste 27% sau Hb peste 90 g/l.

- Recidiva hemoragică:

Apariția unei noi hemoragii după o perioadă de 24 ore sau mai mult de la punctul situat la 24 ore de stabilitate a semnelor vitale și a Ht/Hb după un episod hemoragic acut.

Managementul hemoragiei variceale

Pentru definitivarea managementului medico-chirurgical al hemoragiei variceale la copil este necesar de elucidat următoarele criterii în hipertensiunea portală:

I. Profilaxia primară a hemoragiei digestive superioare variceale în hipertensiunea portală la copil.

II. Tratatamentul hemoragiei variceale active la copil.

III. Profilaxia secundară în hemoragia digestivă superioară prin efracția varicelor gastro-esofagiene.

I. Referindu-ne la profilaxia primară a hemoragiei digestive superioare variceale în hipertensiunea portală la copil, putem concluziona că asocierea varicelor esofagiene are loc la toți pacienții cu hipertensiune portală și odată apărute au tendința de a avansa în dimensiuni cu risc major de a se leza și a produce hemoragie digestivă importantă. De aici și importanța evaluării riscurilor primei hemoragii variceale și celor ulterioare, aplicarea măsurilor eficiente pentru prevenirea acesteia. Prin prisma succeselor de ultimă oră s-a demonstrat că varicele esofagiene nu se dezvoltă și nu sângerează dacă gradientul presional portal (diferența dintre presiunea portală și cea din vena cavă inferioară) este sub valoarea 10-12 mm Hg, fiind apreciată prin metode invazive. Prognozarea apariției primei hemoragii prin efracție variceală este obiectivată prin gradul de compensare a angiodisplaziei congenitale a venei porte, factorii clinico-biologici, hemodinamici, endoscopici, rezultatele și metodele imagistice non-invazive de evaluare a hipertensiunii portale la copil. Cu referire la factorii clinico-biologici menționăm că riscul hemoragiei prin efracție variceală în hipertensiunea portală intrahepatică este direct proporțional cu gradul de insuficiență hepatică. Scorul Child Pugh are la bază o corelare a presiunii portale, mărimea varicelor esofagiene, a splinei și numărul de trombocite. Asocierea carcinomului hepatic pe fundalul hipertensiunii portale sporește mult riscul hemoragic. În ce privește factorii hemodinamici, măsurarea gradientului presional portal rămâne standardul de aur în evaluarea apariției, prezenței și evoluției HTP, care poate argumenta nu numai eficiența tratamentului primar, dar și eficiența profilaxiei hipertensiunii portale. Gradientul presional portal care depășește valorile de 10 mm Hg relatează posibilitatea dezvoltării varicelor esofagiene, iar valorile de peste 12 mm Hg relevă un risc major de hematemeză. Grosimea redusă a peretelui vascular cu diminuarea țesutului de susținere favorizează erupția vasculară și apariția sângerării variceale, fiind proporțională cu suprafața de erupție, fapt care permite de a stabili succesul metodelor de hemostază.

Factorii endoscopici. Una din metodele utile de evaluare a varicelor esofagiene este FGDS, care ne poate confirma:

a) Topografia și numărul traiectelor variceale, mărimea varicelor esofagiene, care sunt factorii decisivi și cei mai importanți în hemoragia variceală. Diametrul varicelor esofagiene în dimensiuni este dependent de starea de compensare a blocului pre-, intra- și suprahepatic.

b) Prezența sângelui de culoare roșie, vișinie, roșie difuză variceală indică necesitatea prevenirii erupțiilor variceale.

Factori imagistici. Ultrasonografia cu Doppler permite determinarea gradului de modificări cavernoase ale vaselor patului prehepatic, volumul și viteza fluxului sanguin care sunt factorii de risc în apariția erupțiilor variceale. Tomografia computerizată cu angiografie evidențiază faza venoasă și ne permite stabilirea perfuziei hepatice, localizarea angiodisplaziilor și este utilă în diagnosticul diferențial.

1. Tratatamentul farmacologic

Profilaxia primară a hemoragiei digestive superioare variceale în hipertensiunea portală se axează pe farmacocinetica și farmacodinamica cu preparate medicamentoase vasoactive, care urmează să

contribuie la: diminuarea efectelor secundare, a presiunii portale cu 20% față de valoarea inițială sau scăderea gradientului presional portal sub 12 mm Hg.

Medicația cu betablocantele neselective:

Cel mai eficient preparat este Propranololul. Indicii hemodinamici prin care acționează betablocanții neselectivi reglează debitul cardiac, al fracției de ejeție, favorizând vasoconstricția în circulația splanhnică cu scăderea consecutivă a fluxului portal. Dozarea propranololului variază în dependență de vârstă și masa corporală (mai frecvent se recomandă doza 20 mg x 2 ori /zi la copiii până la 10 ani și 20-30 mg x 2 ori/zi la copiii după 10 ani). Dozele date diminuează frecvența cardiacă cu 25%, valoare sub care apar efecte secundare ale administrării betablocanților. La unii pacienți dozele date de propranolol deja nu permit scăderea gradientului presional portal sub 12 mm Hg și în așa condiții se recomandă ajustarea propranololului până la doza maximă tolerată. Stoparea bruscă a terapiei profilactice cu propranolol favorizează apariția erupțiilor variceale la pacienții cu hipertensiune portală. Menționăm că efectul propranololului asupra gradientului presional - portal la pacienții cu hipertensiune portală se încadrează în 3 efecte: **1 responderi** – sub 12 mm Hg, **2 parțial responderi** – gradientul presional portal scade de la 10% până la 20% față de responderii de bază, **3 non responderi** - gradientul presional portal nu este influențat de administrarea β -blocanților neselective. Diversitatea răspunsului individual la administrarea propranololului se explică prin multiple mecanisme cum ar fi vârsta pacientului, doza de β -blocante utilizată, complianța la tratament, factorii constituționali și posibilitatea existenței unui determinism genetic.

Nadololul se va administra în doză unică de 60 mg/zi. Preparatul are efecte secundare diminuate comparativ cu propranololul.

Menționăm că utilizarea Metoprololului, Atenololului și a altor β -blocante selective nu influențează hipertensiunea portală. Aceste medicamente nu pot fi recomandate în tratamentul hipertensiunii portale.

Scarvedilolul (β β 1 blocant + α α 1 adrenergic) 8 -10 mg/zi combină efectele propranololului/nadololului și poate scădea presiunea portală, dar posedă și efecte secundare, dezvoltând hipotensiunea.

Diureticele antialdosteronice independent sau asociate cu β -blocantele scad presiunea portală, diminuând volumul plasmatic, fluxul splanhnic. Studiile recente denotă că asocierea spironolactonei cu β -blocantele asigură beneficii în profilaxia primară.

În ce privește utilizarea **blocanților receptorilor serotoninergici S2** și clonidinei, sunt necesare studii speciale.

Medicația cu β -blocante neselective în hipertensiunea portală complicată de varice mici, medii și mari (mai mari de 5 mm) reduce riscul sângerării primare la jumătate, având un impact direct asupra scăderii letalității.

2. Tratamentul endoscopic

Ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene are avantaje în comparație cu scleroterapia prin numărul redus de complicații, o periodicitate mai mare a ședințelor. În scopul profilaxiei primare a hemoragiilor variceale, ligatura endoscopică se va efectua în 3 situații:

1. risc înalt de sângerare (varice mari, hemoragii masive);
2. intoleranță sau complicații la β -blocante;
3. pacienți non-responderi la administrarea β -blocanților.

Scleroterapia endoscopică nu poate fi recomandată la copil în profilaxia primară a hemoragiei variceale din cauza complicațiilor care pot apărea. Ținând cont de aspectele etiopatogenetice, gradul, etapa clinico-evolutivă, a fost elaborată o tactică chirurgicală individuală de la caz la caz. Totodată, metodele chirurgicale și cele terapeutice nu se exclud una pe alta, ci se completează reciproc și trebuie utilizate atât de sine stătător, cât și concomitent, în funcție de gravitatea hipertensiunii portale.

3. Tratamentul chirurgical

În HTP sunt utilizate diverse tehnici operatorii, care au ca scop reducerea presiunii variceale mai mari de 12 mm Hg (1.6 kPa) prin metode de decompresie totală, parțială sau selectivă a varicelor.

Una din metodele cele mai frecvent practicate în HTP și în chirurgia pediatrică este aplicarea șuntului mezo-portal De Ville De Goyet (*fig. 1*).

Aplicarea șuntului mezo-portal permite nu numai stoparea hemoragiei, diminuarea evidentă a hipertensiunii portale, dar și restabilirea totală a perfuziei trans-hepatice, a funcțiilor hepatice și a SNC (fig. 2).

Intervenția chirurgicală radicală – aplicarea șuntului mezo-portal – este posibilă în cazul a 30-34% dintre pacienții cu hipertensiune portală.

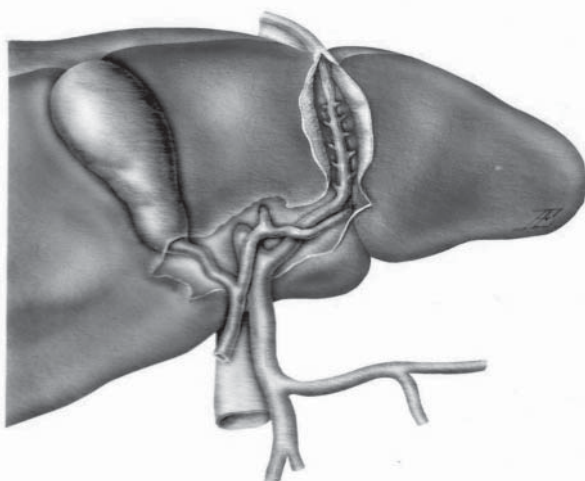


Fig. 1. Șuntul mezo-portal (prepararea, schemă).
(Rex-shunt) De Ville De Goyet

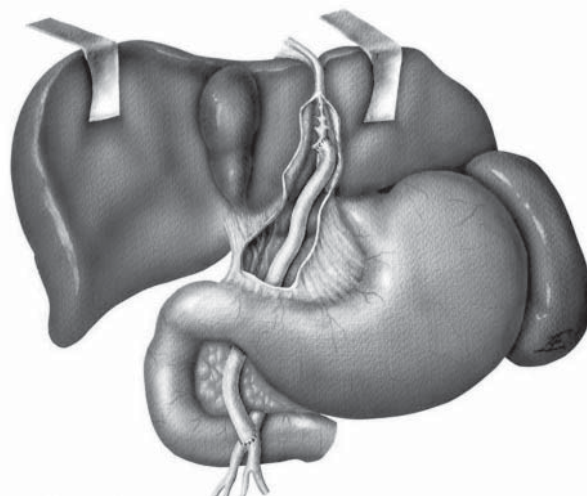


Fig. 2. Șuntul mezo-portal (schemă)

II. Tratamentul hemoragiei variceale active la copil

Acest tip de tratament este de urgență maximă și se efectuează în echipă. Măsurile generale în tratamentul pacienților cu hipertensiune portală asociată cu hemoragie majoră din varice diferă de alte hemoragii, în cazul cărora se va practica o resuscitare tradițională. Dacă la pacienții cu hipertensiune portală resuscitarea va fi obținută prin procedee medicale tradiționale utilizând soluție salină și/sau Ringer lactat, la pacienții dați se va asocia ascita și/sau edeme. La pacienții cu ciroză hepatică administrarea cristaloizilor va fi limitată. Pacienții care au deja modificări hepatice beneficiază de transfuzii de sânge, lavajul căilor respiratorii, al tractului gastrointestinal de sânge și stabilirea unui diagnostic prompt prin endoscopie. Pentru monitorizarea pacienților cu hemoragie din varicele esofagiene sunt necesare următoarele măsuri:

1. Asigurarea a 2 căi de abord venos (cateterizarea unei vene centrale și periferice), cu administrarea medicației vasoactive (octreotid sau terlipresina):

2. Administrare de plasmă umană congelată sau uneori a sângelui proaspăt, dar nu a sângelui integral, deoarece acesta dezvoltă modificări de coagulare. Volumul optim pentru transfuzii este greu de stabilit, deoarece hipovolemia prin efect splashnic pare a fi responsabilă de stoparea hemoragiei. Pot exista și complicații grave la transfuziile de cantități majore de sânge (alterare hemodinamică, microembolism pulmonar). Este dovedit că depășirea volumului de sânge transfuzat poate contribui la creșterea presiunii portale și agravarea hemoragiei.

3. Corecția dezechilibrelor acido-bazice.

4. Aport hidroelectrolitic complementar.

5. Hepatoprotectoare.

6. Antihipoxiante.

7. β -blocante neselective.

8. Profilaxia infecției prin antibioterapie (Fortum, Zinacef etc.).

9. Profilaxia encefalopatiei hepato-portale (lactuloza).

10. Oxigenoterapie.

11. Pulsoximetrie.

12. Evacuarea sângelui din tubul digestiv prin aspirație sau lavaj gastric.

Tratamentul farmacologic

Medicația cu preparate vasoactive care au un efect vasoconstrictiv în teritoriul splanhnic permite diminuarea debitului sanguin splanhnic și consecutiv, reduce presiunea în vena portă și în varicele esofagiene.

În hemoragiile variceale active se va utiliza unul din următoarele preparate:

1. Somatostatina (și analogii acesteia).
2. Vasopresina (și analogii acesteia).

1. **Somatostatina** este un inhibitor al hormonului de creștere, dar și al altor hormoni digestivi și pancreatici (gastrina, substanța P, Glucagon, VIP). Preparatul dat a fost folosit în tratamentul hemoragiei variceale în ultimele 2 decenii datorită efectului său de reducere a presiunii portale. Somatostatina se administrează sub formă de bolus 250 μg/i.v., urmată de administrarea unei perfuzii de 250 μg/h, care este menținută până la controlul hemoragiei, dar nu mai puțin de 24 h. Pentru profilaxia recidivelor hemoragice precoce, perfuzia poate fi menținută o perioadă de 5 zile. Studii clinice recente demonstrează că acțiunea somatostatinei este net superioară placebo-ului, fiind comparabilă cu cea a glypresinei. Preparatul este net superior chiar și față de tratamentul endoscopic și tamponada cu sonda-balonaș.

Octreotidul este un analog sintetic al somatostatinei. Se utilizează în doze de 50 μg în bolus intravenos și mai apoi în perfuzie 25/50 μg/h pe o perioadă de 5 zile, în scopul de a preveni recidiva hemoragiei precoce.

Vapreotidul – un analog al somatostatinei – se va utiliza în doze similare cu cele ale octreotidului.

2. Din cauza complicațiilor cardiovasculare grave vasopresina în prezent nu este utilizată.

Glipresina (terlipresina), un derivat sintetic cu acțiune vasoconstrictoare rapidă și cu efecte hemodinamice portale de durată, posedă efecte secundare semnificativ mai reduse decât vasopresina și se administrează câte 2 mg la 4 ore. Dacă după 24 de ore hemoragia este controlată, doza se reduce la 1 mg la 4 h, durata tratamentului fiind de 48 h. Administrarea poate fi prelungită până la 5 zile pentru profilaxia recidivei hemoragice precoce.

Tratamentul endoscopic

Ligaturarea endoscopică este net superioară scleroterapiei. La utilizarea ei recidivele hemoragice sunt mai puțin frecvente, complicațiile minore, se produce eradicarea mai rapidă a varicelor și decesele scad.

Aplicarea de clipsuri este o metodă de selecție în cazul tratamentului pacienților cu sângerarea varicelor esofagiene, dar mai dificilă din cauza efectelor secundare apărute la copil.

Scleroterapia endoscopică este o metodă inferioară ligaturării endoscopice în ce privește stoparea sângerării, scăderii mortalității și complicațiilor locale. Nici un sclerozant nu are o superioritate reală, fiind utilizat prin injectarea intravasculară sau cea perivasculară.

Tratamentul combinat farmacologic și endoscopic

Studiile recente demonstrează superioritatea tratamentului complex, inițial prin utilizarea unei medicații vasoactive (la internarea în spital), mai apoi prin asocierea unei proceduri endoscopice (ligatura endoscopică îndată ce este posibil). În tratamentul complex aproximativ 80% din hemoragiile variceale sunt controlate.

Utilizarea sondei pentru hemostază mecanică

Procedeul dat este indicat la majoritatea pacienților cu hemoragie acută prin erupție variceală. În prezent sunt solicitate două tipuri de sonde denumite Segstaken-Blakmore și Linton-Nachlas. Sonda Segstaken-Blakmore are o eficacitate de peste 90%. Tamponarea varicelor esofagiene cu sonda pentru hemostaza mecanică rămâne o soluție adecvată în transportarea bolnavilor în clinicile specializate.

Prezența sondei în stomac și esofag se va confirma radiologic în condiția când ambele balonașe sunt umflate. Sonda se va aplica pe o perioadă de 12-24 h, fiind o măsură temporară la etapa de resuscitare a pacientului. Ea anticipează tehnicile endoscopice și de decompresie.

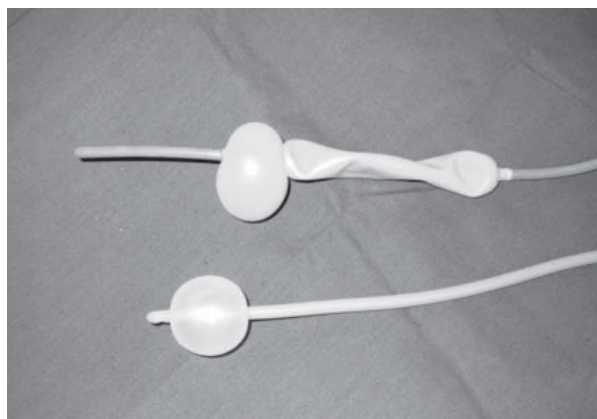


Fig. 3. Sonda Sengstaken-Blakemore și Blakemore petite mall

Sonda Danis Stent – o variantă modernă a sondei Sengstaken-Blakemore – deși este foarte scumpă, are un avantaj net superior, deoarece poate să rămână chiar și pe o perioadă de 10 zile.

Tratamentul chirurgical

Decompresia portală prin anastomoze chirurgicale este eficace în controlul hemoragiei, dar dificil de realizat în hemoragiile active, deoarece este necesar de a verifica în prealabil starea funcțională a trunchiului port și aplicarea anastomozelor în hemoragiile active sunt grevate de o mortalitate ridicată.

III. Profilaxia secundară în hemoragia digestivă superioară prin efracția varicelor gastroesofagiene.

După un episod de sângerare activă prin efracție variceală riscul recidivei este de peste 70% în următorii doi ani și poate atinge o letalitate de peste 30%. Având în vedere aceste consecințe, este necesară instituirea imediată a unui tratament profilactic al resângerării la pacientul cu hipertensiune portală, la care prima sângerare a fost stopată medical, endoscopic sau chirurgical. Menținerea gradientului presional portal sub 12 mm Hg sau scăderea cu 20% față de valoarea de bază a presiunii portale diminuează riscul de resângerare la aproximativ 20 -30% din pacienți.

Tratamentul farmacologic

Betablocantele reprezintă prima linie de tratament farmacologic în prevenirea resângerării. Administrarea β -blocantelor determină scăderea gradientului presional portal sub 10 mm Hg și în felul acesta ar face aproape nul riscul de resângerare.

Conform studiilor recente, β -blocantele neselective reduc frecvența resângerării și letalitatea în peste 20% cazuri. În profilaxia resângerării și ca preparat de prima intenție în prevenirea resângerării se va asocia β -blocantelor neselective isosorbidul mononitrat.

Tratamentul endoscopic

Dacă ligatura endoscopică este eficientă, pacienții necesită monitorizare endoscopică la toate etapele pentru profilaxia și tratamentul recurențelor variceale. Clipsarea și scleroterapia varicelor esofagiene rămân metodele de elecție pentru medicul endoscopist.

Procedeele endoscopice combinate (ligatura, scleroterapia și clipsarea) nu s-au dovedit superioare, ci doar au crescut rata complicațiilor, motiv pentru care nu sunt recomandate.

Terapia combinată endoscopică și farmacologică

Combinarea metodei endoscopice de elecție – ligatura cu cea farmacologică recomandată, β -blocanți și isosorbid mononitrat – reprezintă și în prezent terapia de elecție în prevenirea resângerării. Este important ca profilaxia secundară să înceapă cât mai repede posibil, adică în a 6-a zi de la episodul acut de sângerare și să continue indefinit.

Tratamentul chirurgical

Având în vedere că hipertensiunea portală nu este argumentată etiopatogenic, tratamentul chirurgical este de corecție. Diversele tehnici chirurgicale utilizate poartă caracter paliativ și vizează profilaxia complicațiilor, de regulă, a celor hemoragice. Scopul tehnicilor chirurgicale este derivarea

sângelui spre circulația venoasă sistemică sau deconectarea șuntului venos porto-esofagian și porto-gastric, iar la pacienții cu funcții hepatice stabile se poate aplica anastomoza porto-cavă.

Decompresia are ca scop reducerea gradientului presional portal sub 12 mm Hg (1.6 kPa). O astfel de scădere poate fi obținută prin decompresia totală, parțială sau selectivă a varicelor.

Decompresia totală în hipertensiunea portală este realizată prin anastomoza venei porte sau una din ramurile ei mari și vena mezenterică superioară sau vena cavă inferioară, care au un diametru > 8 mm (șunt mezo-portal (Rex șunt), spleno-renal sau un șunt mezo-caval). În prezent sunt cunoscute peste 23 de metode chirurgicale de decompresie a gradientului portal. Preferința procedurii chirurgicale este determinată pentru fiecare pacient individual, în dependență de starea funcțională a peretelui vascular și factorul etiologic al hipertensiunii portale, funcția ficatului, stadiul evolutiv (0, I, IIA, IIB, III).

Un șunt porto-sistemic parțial este realizat prin anastomoze latero-laterale de tip diferit între vase cu un diametru de 6-8 mm. Acestea reduc gradientul presional portal până la aproximativ 12 mm Hg (1.6 kPa) și controlează hemoragia din varice.

Șuntul mezo-portal

Una din metodele cele mai frecvent practicate pentru decompresie în HTP la copii este aplicarea șuntului mezo-portal De Ville De Goyet.

Aplicarea șuntului mezo-portal permite nu numai stoparea hemoragiei, diminuarea evidentă a hipertensiunii portale, dar și restabilirea totală a perfuziei transhepatice, a funcțiilor hepatice și a SNC.

Intervenția chirurgicală radicală - aplicarea șuntului mezo-portal - este posibilă în cazul a 30-34% dintre pacienții cu hipertensiune portală.

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

A devenit cea mai populară metodă de decompresie în anii 1990 și este efektivă, fiind o tehnică chirurgicală de perspectivă la copiii mai mari de 15 ani. Tehnica constă în canularea venei jugulare interne drepte și accesarea venei hepatice drepte sau medii. Sistemul cateterului este utilizat pentru menținerea accesului la o venă hepatică mare, celălalt cateter fiind avansat:

- inițial pentru a traversa parenchimul hepatic;
- mai apoi pentru a obține acces la sistemul venos portal;
- finalul se asociază cu avansarea cateterului care dilată balonul.

Contraindicații pentru TIPS sunt hepatomul, ficatul polichistic și insuficiența cardiacă dreaptă.

Cel mai popular stent este Walstent, care se expandează singur și de obicei se dilată până la 10-12 mm. Atenția deosebită la plasarea stentului este importantă deoarece el este mai scurt decât în timpul expansiunii.

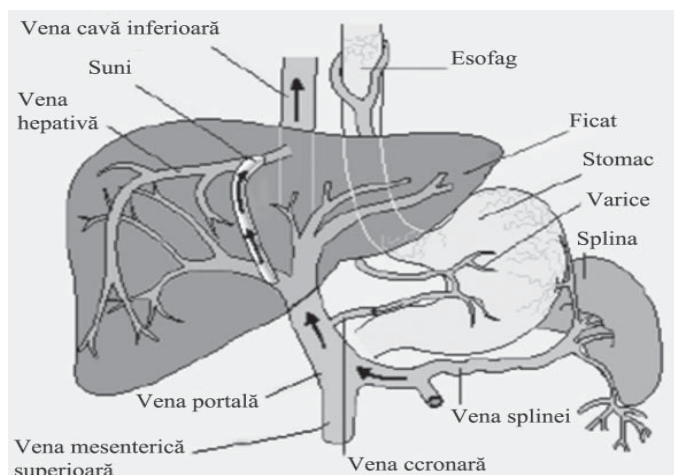


Fig. 4. Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular-Walstent (TIPS)

Șuntul chirurgical porto-sistemic total

Este cel mai frecvent utilizat. Această tehnică chirurgicală necesită disecția venei porte în regiunea hilului hepatic și anastomoza ei directă cu vena cavă inferioară intrahepatică sau anastomoza cu utilizarea unei grefe între poziții.

Concluzii

1. Sindromul HTP este frecvent întâlnit la copii.

2. Nici un copil cu hemoragie digestivă superioară, suspect la HTP, nu va fi tratat într-un spital nespecializat. Atitudinea corectă față de acest pacient este de a-l transporta în maximă urgență într-un centru de chirurgie pediatrică, unde există condiții și echipa corespunzătoare pentru un diagnostic și tratament adecvat.

3. Nici unui copil cu hemoragie digestivă superioară nu i se va practica de urgență o „chirurgie majoră” (șunt derivativ).

4. Înainte de a indica operația trebuie folosite și toate modalitățile terapeutice.

5. Copiii cu hemoragie digestivă superioară în sindromul de HTP care nu răspund adecvat tratamentului medical sunt supuși intervenției chirurgicale, fiind practicate operații cât mai puțin traumatizante, având ca scop hemostaza.

6. Tratamentul de urgență în hemoragiile din varicele gastro-esofagiene include remedii care reduc presiunea portală, tamponadă cu balon și măsuri endoscopice (injecții, ligaturare) ce au ca scop tromboza varicelor.

7. Aplicarea șuntului mezoportal rămâne tehnica de elecție, care permite stoparea hemoragiei, diminuarea hipertensiunii portale, restabilește total perfuzia transhepatică, funcția ficatului și activitatea SNC.

Prognosticul depinde de gradul disfuncției celulelor hepatice, conform clasificării Child-Pugh. Ascita și encefalopatia reflectă decompensarea funcției ficatului.

Bibliografie selectivă

1. Liviu Vlad, *Chirurgia hipertensiunii portale*, Cluj-Napoca, 1997.
2. Carol Stanciu, *Boli cronice hepatice*, Iași, 2008.
3. Gautier F., Dreuzy O.M., Valatr J. et. al., *H/type shunt with an autologous venous graft for treatment of portal hypertension in children*. J. pediat. Surg., 1989,24:10:1041-1043.
4. Fonkalsrud E.W., *Treatment of variceal hemorrhage in children*. Surg. Clin. N. Amer. 1990.70:2:475-487.
5. Хашимов Ш.Х., Девятков А.В., *Роль отдельных факторов в патогенезе варикозного расширения вен пищевода и кровотечений из них, больных циррозом печени*, Анналы хирургической гепатологии. 1998. #3.Т.3. С. 130.
6. Александров А.Е., *Эффективность коррекции нарушений гомеостаза при хирургическом лечении портальной гипертензии у детей*. Дисс. докт. мед. наук. 1997. 205 с.
7. Андреев Г.Н., Апсаров Э.А., Ибадиядин А.С. и др., *Диагностика и лечение осложнений портальной гипертензии*, Алматы. 1994. 320 с.
8. Арынов Н.М., Ширтаев Б.К., *Хирургия портальной гипертензии у детей*, Анналы хирургической гепатологии. 1998. № 3. Т. 3. С. 131.
9. Ахметкалиев Н.Н., *Морфологические аспекты варикозного расширения вен пищевода и кардии желудка при портальной гипертензии*, Клиническая медицина: Межвуз. сб. стран СНГ. Великий Новгород, 2000. Т. 6. С. 370-373.
10. Бондаренко И.П., Дубинский А.А., Терешкин Н.Г., *Применение анаприлина для коррекции портальной гипертензии при циррозе печени*, Врачебное дело. 1989. № 11. С. 19-22.

Rezumat

Articolul este o continuare a unui studiu al autorilor vizând problemele hemoragiei varicelor esofagiene prin efracție ca o complicație a sindromului hipertensiunii portale la copil. Autorii accentuează necesitatea stabilirii unui diagnostic cât mai precoce, a aprecierii gradului de alterare biologică a ficatului, necesitatea monitorizării modificărilor hemodinamice și metabolice în hipertensiunea portală la copil.

În lucrare sunt relevate prioritățile algoritmului de diagnostic și tratament medico-chirurgical al hemoragiei gastroesofagiene prin efracție variceală în comparație cu procedeele actuale de management medico-chirurgical, sunt reflectate tehnicile chirurgicale în HTP în baza evaluării clinico-imagistice și biologice.

Summary

The article continues the experience of other researches in portal hypertension in children. The indicated

data, emphasizes the role of early diagnosis, the importance of appreciating of the degree of biological alteration, the necessity of monitoring of the metabolic and hemostats indices in portal hypertension in children.

In the article is described the advantage of the diagnostic and treatment algorithm in concordance with actual directions in management of portal hypertension, are described methods and techniques of the surgical treatment of portal hypertension based on imagistic, biological and clinical evaluation.

INTERPRETAREA URONEFROPATIILOR MALFORMATIVE LA COPII ÎN ASPECT CLINICO-MORFOLOGIC. VIZIUNI MODERNE

Eva Gudumac, dr. h. în medicină, prof. univ., academician al AȘM, Om Emerit,
Vergil Petrovici, șef Secție Morfopatologie, **Victoria Celac**, doctorandă,
Lilia Sinițâna, dr. în medicină, șef Laboratorului Științific Morfopatologie; **Boris Curajos**,
dr. h. în medicină, prof. univ., șef Clinică Universitară de Urologie, Nefrologie Pediatrică
nr. 2, **Jana Bernic**, dr. hab. în medicină, șef Clinică Universitară de Chirurgie, Ortopedie,
Traumatologie și Anesteziologie Pediatrică nr. 2, **Ion Zaharia**, șef Secție Urologie
Pediatrică, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii
Sănătății Mamei și Copilului, Secția Morfopatologie

Introducere. Uropatiile malformative la copil nu constituie o raritate, ele înscriindu-se cu o rată sub 33% printre cazurile generatoare ale complicațiilor reno-urinare și insuficienței renale cronice [4, 5]. Actualmente anomaliile reno-urinare sunt bine cunoscute sub toate aspectele profund studiate, astfel încât se poate afirma cu certitudine că există soluții terapeutice bine codificate în funcție de fiecare afecțiune malformativă reno-urinară, cu toate că aceste soluții sunt destul de limitate ca eficiență în unele cazuri cum ar fi megaureterohidronefroza bilaterală, hidronefroza gr. IV-V etc.

În literatura de specialitate există diverse opinii referitoare la modificările anatomo-fiziologice și morfofuncționale în parenchimul renal în malformațiile congenitale ale sistemului reno-urinar [5, 6, 7, 9, 10].

De altfel, există o neconcordanță și în privința noțiunii. Un șir de autori insistă asupra noțiunii de „malformații congenitale reno-urinare”, care include modificările structurale și funcționale ale aparatului reno-urinar, apărute în urma perturbării embriogenezei în diferite etape ale dezvoltării intrauterine [2, 4]. Alți autori utilizează noțiunea de „uropatii obstructive”, care include un complex de schimbări structural-funcționale ale parenchimului renal cu predilecție de tip tubulo-interstițial [8].

Remarcăm că, din punct de vedere clinico-paraclinic, aceste noțiuni nu reflectă obiectiv complexitatea tulburărilor clinico-morfologice ale leziunilor componentelor structurale reno-ureterale care evoluează consecutiv sau concomitent și în consecință favorizează un diagnostic tardiv, în special în cazul asocierii complicațiilor pe un teren biologic modificat și al tratamentului chirurgical amânat.

Material și metodă. Metoda de diagnostic clinico-morfologic prezentată în studiu s-a bazat pe un lot de 78 de copii în vârstă de 0–3 ani cu uropatii malformative, examinați și tratați medico-chirurgical pe parcursul a 3 ani (2006–2008) în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Am considerat obligatorie evaluarea datelor anamnestice, a manifestărilor clinice, de laborator (hemoleucograma, probele hepatice, ureea, creatinina, glicemia, testele de coagulare etc.), ECG, explorările imagistice: ecografia (*fig. 1*), radiologia (*fig. 2*) și scintigrafia (*fig. 3*); în caz de necesitate s-a utilizat tomografia computerizată (*fig. 4*), toate explorările fiind comparate cu datele morfopatologice.

Analiza eficienței metodei diagnostice a cuprins două etape:

- etapa I de constituire a bazei de date cu analiza rezultatelor imediate și la distanță ale fiecărei metode în parte;
- etapa a II-a, care a permis verificarea acurateții metodei prin analiza estimărilor histopatologice.

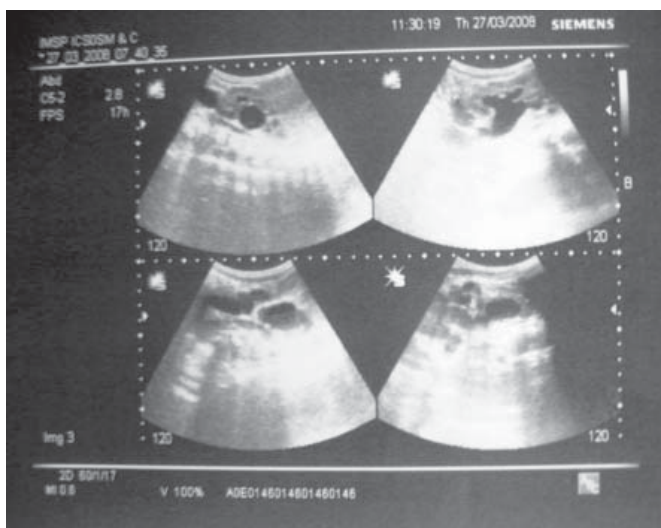


Fig. 1. Copilul S., 2 luni. Ecografia renală. Megaureterohidronefroza refluxantă, gr. V a rinichiului pe dreapta



Fig. 2. Copilul M., 6,5 luni. Urografia intravenoasă. Hidronefroza terminală a rinichiului pe stânga. Semn radiologic patognomic: aspectul rinichiului în formă de „ciorchine”

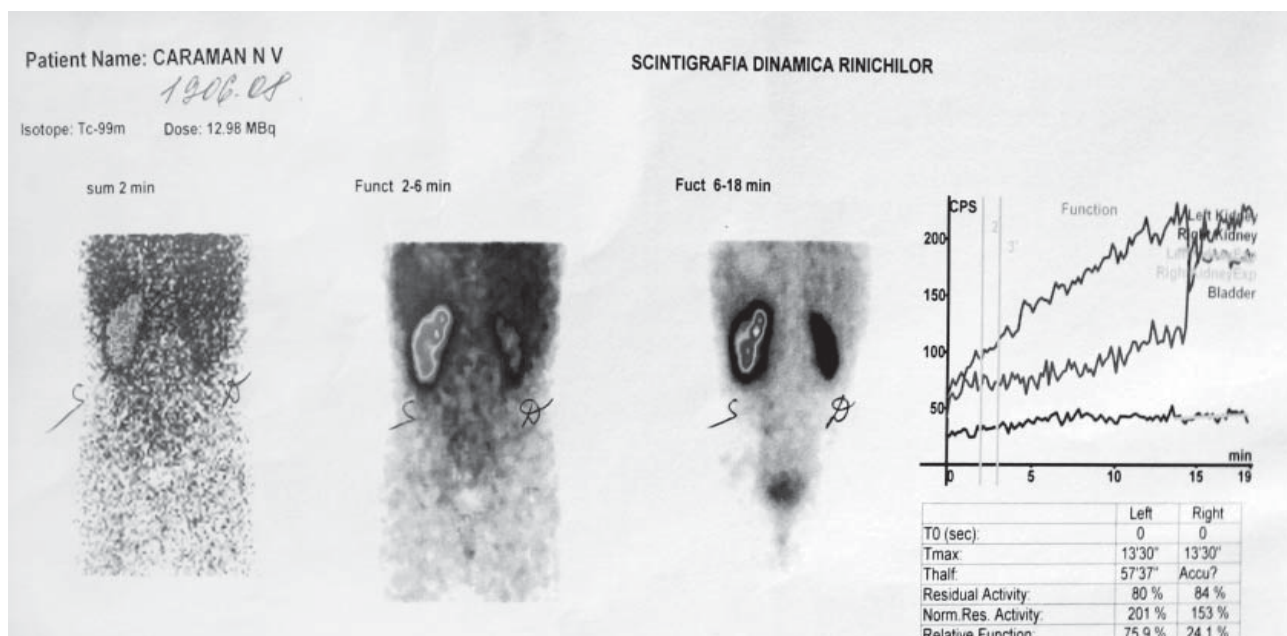


Fig. 3. Copilul C., 2 ani 6 luni. Scintigrafia dinamică renală. Rinichiul drept micșorat în dimensiuni, RFP repartizat neregulat, funcția de filtrare și excreție a urinei vădit încetinită. Rinichiul stâng mărit în dimensiuni, reținerea îndelungată a RFP în sistemul pielo-caliceal

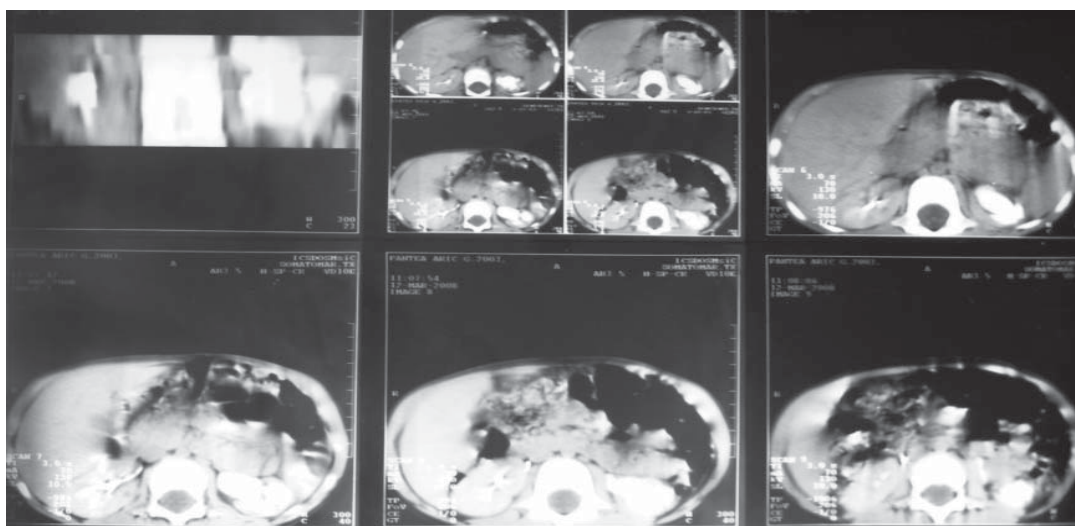


Fig. 4. Copilul P., 3 ani. Tomografia computerizată. Megaureterohidronefroză obstructivă, gr. V a pylonului superior al rinichiului dublu pe stânga

Din totalul de pacienți incluși în lotul de studiu la 47,4% (37 pacienți) a fost diagnosticată megaureterohidronefroza, gr. IV-V; la 39,7% (31 pacienți) – hidronefroza uni- și bilaterală; la 7,7% (6 pacienți) – hipo- și aplazia renală și la 5,2% (4 pacienți) – rinichi dublu. În funcție de formele clinico-anatomice și gradul de avansare al uropatiilor malformative în 32 cazuri s-a efectuat rezecția treimii inferioare a ureterului cu ureterocistoneoanastomoza, procedeul Mo-bly (fig. 5, 6); în 21 cazuri – nefroureterectomie dextra/sinistra (fig. 7, 8, 9); în 22 cazuri – rezecția și plastia segmentului pielo-ureteral, procedeul Andersen-Hynes (fig. 10) și în 3 cazuri – heminefrectomia (fig. 11, 12).

În toate cazurile s-a folosit anestezia generală cu intubație orotraheală. Dificultăți și incidențe intraoperatorii nu au avut loc.

Evoluția postoperatorie imediată a fost simplă la 92 % din pacienți. Acuzele dureroase au fost minime, localizate de obicei în regiunea plăgii postoperatorii, 8% din pacienți au prezentat vărsături postoperator, au fost febrili sau subfebrili primele 48 de ore.

La 97% din bolnavi am folosit antibiopprofilaxia, la 3% din pacienți am utilizat antibioterapia numai în primele 3 zile postoperator.

Am urmărit la distanță starea pacienților prin scrisori-chestionar, examen clinic, biologic, ecografic, imagistic în ambulator sau reinternare în clinică.

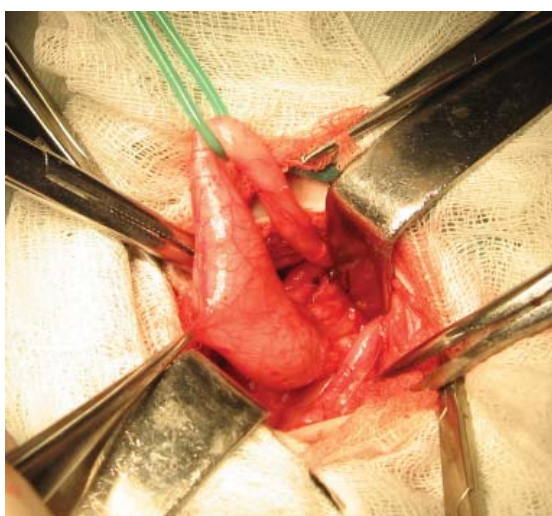


Fig. 5. Pacientul F., 2 ani. Aspect intraoperator I. Megaureterohidronefroză obstructivă, gr. IV. Dilatarea suprastenotică a treimii inferioare a ureterului

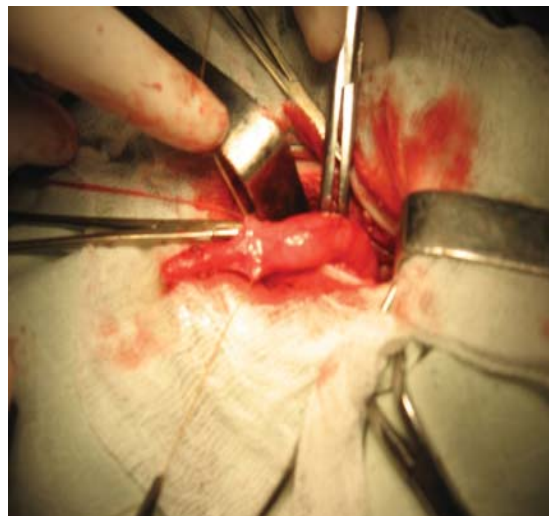


Fig. 6. Pacientul F., 2 ani. Aspect intraoperator II. Megaureterohidronefroză obstructivă, gr. IV. Rezecția 1/3 inferioare a ureterului, ureterocistoneoanastomoza, procedeul Mo-bly

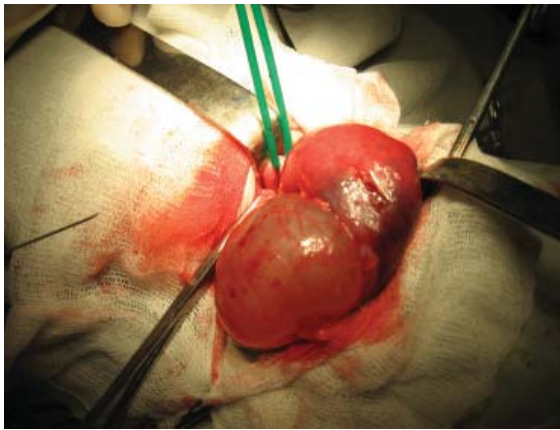


Fig. 7. Pacientul N., 1,9 ani. Aspect intraoperator I. Hidronefroză congenitală, gr.V. Dilatarea majoră a bazinetului

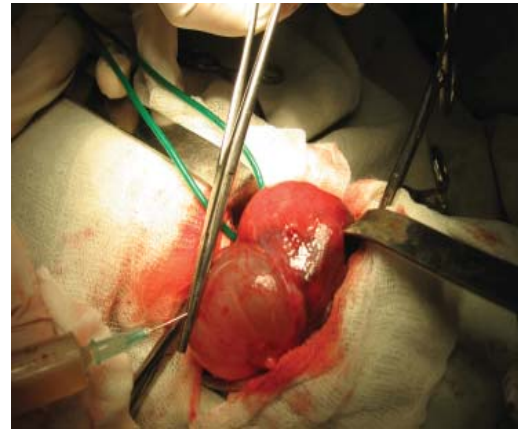


Fig. 8. Pacientul N., 1,9 ani. Aspect intraoperator II. Hidronefroză congenitală, gr. V. Puncția bazinetului

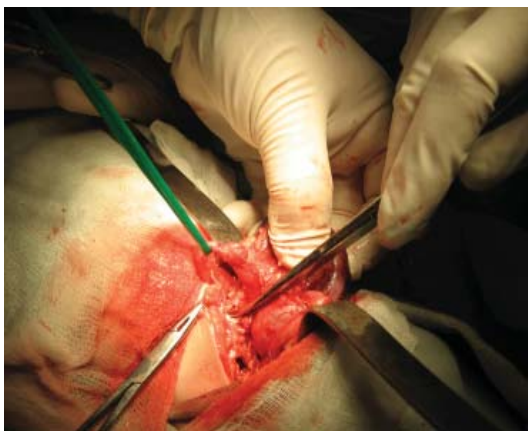


Fig. 9. Pacientul N., 1,9 ani. Aspect intraoperator III. Hidronefroză congenitală, gr.V. Nefrectomie

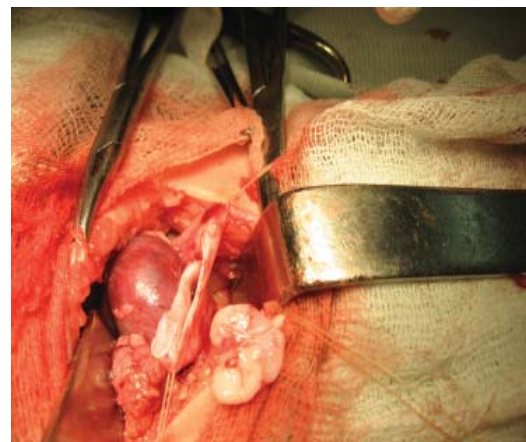


Fig. 10. Pacientul M., 11 luni. Aspect intraoperator. Hidronefroză congenitală, gr. IV. Rezecția și plastia segmentului pielo-ureteral, procedeul Andersen-Hynes

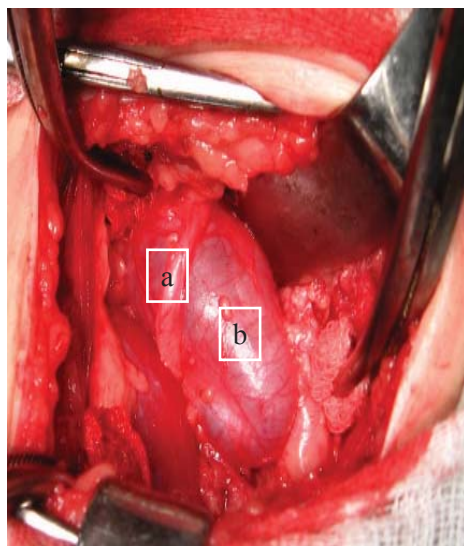


Fig. 11. Pacientul Z., 7,5 luni. Aspect intraoperator I. Megaureterohidronefroză obstructivă, gr. V a pylonului superior al rinichiului dublu: a) ureterul de la polul inferior al rinichiului dublu, b) ureterul sinusoid de la polul superior

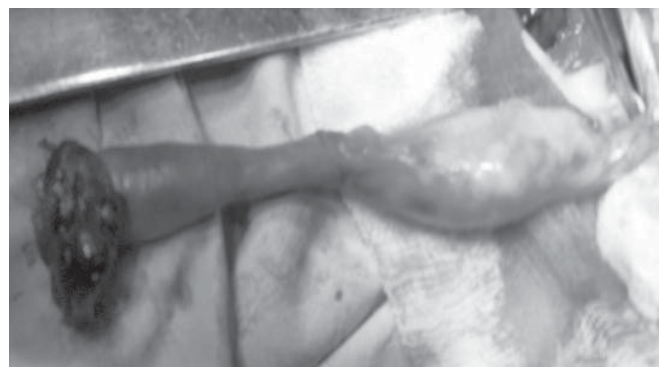


Fig. 12. Pacientul Z., 7,5 luni. Aspect intraoperator II. Megaureterohidronefroză obstructivă, gr. V a pylonului superior al rinichiului dublu. Heminefrurectomie a polului superior al rinichiului dublu

Toate cazurile au fost verificate histologic. Studiul histologic s-a efectuat postoperator cu aplicarea examinărilor retrospective pe piesele rezecate (complexe reno-ureterale, rinichi, segmente de rinichi și uretere) în cadrul intervențiilor chirurgicale menționate și mai apoi biopsia pelvisului renal la distanță prin aplicarea metodelor de *macroscopie cu morfometrie* (organometrie, macrometrie) și *microscopie* a specimenilor tisulari. Soluția fixatorie utilizată – Sol. Formol Neutru de 4 și 10 %. Metodele de procesare histologică și histochimică au inclus prelucrarea prin congelare-criotomie și uzuală cu aplicarea colorației hematoxilină-eozină, picrofuxină după Van Gieson, metoda de impregnare argentică cu ArNO_3 după Bielschowsky-Gross.

Rezultate și discuții. Conform rezultatelor studiului, complexitatea morfogenezei, gravitatea și polimorfismul leziunilor evolute în complexul reno-ureteral sunt determinate de procesele displazice și hipoplazice ale componentelor structurale renale, fiind prezente din start, ca rezultat al perturbărilor de embriogeneză. Dereglările urodinamicii de genă funcțională sau organică la nivel tubulo-caliceal, pelvio-caliceal, pelvio-ureteral, vezico-ureteral sau în urma obstrucției infravezicale, care favorizează remodelarea componentelor anatomo-structurale renale cu manifestări clinico-morfopatologice ale nefro- și uropatiilor, pot fi privite prin prisma *noțiunii terminologice comune de „uronefropatii malformative”*. În funcție de caracterul, gradul de intensitate și profunzimea modificărilor anatomo-structurale renale, gravitatea procesului inflamator-infecțios, acestea au fost divizate în trei variante clinico-evolutive: *uronefropatii malformative primare, secundare și mixte*.

Uronefropatiile malformative primare au inclus modificări morfologice congenitale complexe, cu afectarea concomitentă atât a parenchimului renal, cât și a ureterelor de origine displazică și hipoplazică (prezența elementelor de disembriogeneză renală) și fibroplastică (*fig. 13-14*).

Uronefropatiile malformative secundare s-au manifestat prin prezența displaziilor obstructive sau funcționale la nivel de ureter cu reflecțiune în dinamică asupra parenchimului renal prin prezența proceselor de caracter dilatativ-compresiv și sclero-deformativ, componentul obligatoriu fiind procesul inflamator imuno-celular și infecțios de diversă etiologie (*fig. 15-16*).

Uronefropatiile mixte au prezentat modificări anatomo-structurale și morfofuncționale caracteristice ambelor variante mai sus enumerate, ca modificări concomitente disembriogenetice și inflamator-infecțioase etc. (*fig. 17-18*).



Fig. 13. Macropreparat. Megaureterohidronefroza refluxantă a rinichiului dublu:
a) megaureter displazic geniculat;
b) dilatarea hidronefrotică a segmentului pielo-caliceal al rinichiului dublu

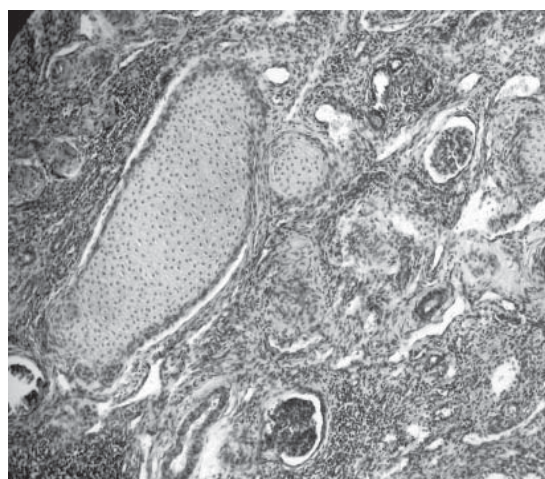


Fig. 14. Displazie tisulară. Insulițe de cartilajiu displazic. Tubi primitivi. Displazie stenozantă vasculară.
Colorație hematoxilin-eozină. 10x10

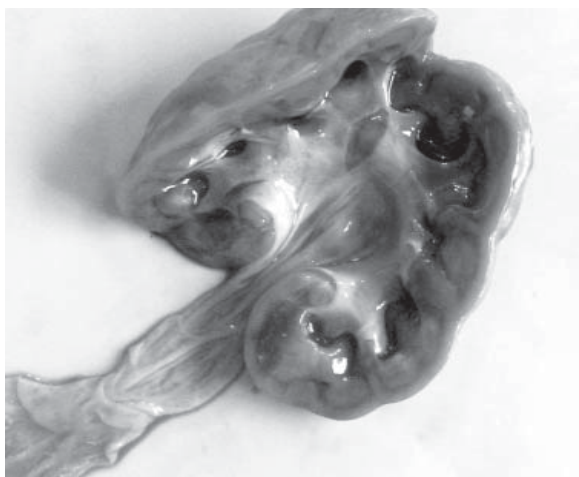


Fig. 15. Megaureterohidronefroză refluxantă. Atrofia moderată secundară a parenchimului

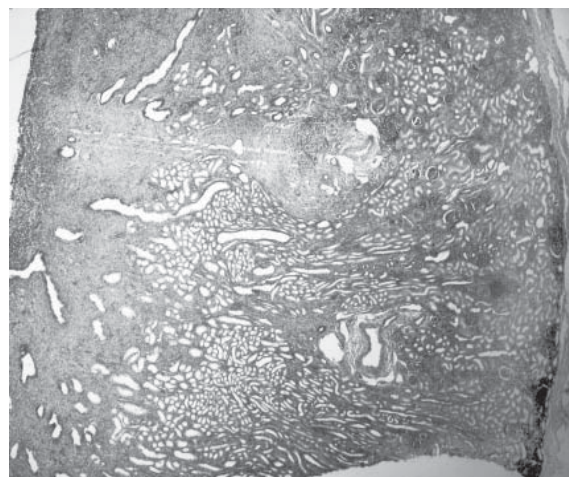


Fig. 16. Atrofie moderată a parenchimului cu dilatare hidronefrotică a componentului nefronial. Colorație hematoxilin-eozină. 2,5x10

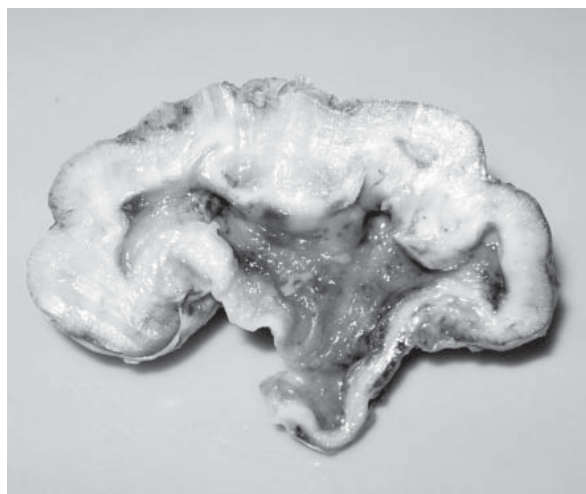


Fig. 17. Macropreparat. Rinichi hidronefrotic asociat cu pielonefrită

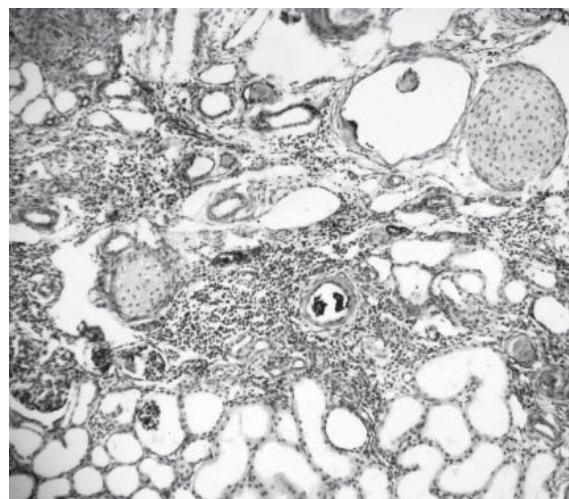


Fig. 18. Modificări hidronefrotice ale nefronului cu prezența elementelor cartilajinoase. Nefrită interstițială cu glomeruloscleroză. Colorație Van Gieson. 10x10

Concluzii

1. Din punct de vedere histologic, cazuistica noastră ne-a permis să identificăm în structura uropatiilor malformative existența celor trei tipuri de țesuturi de origine displazică, hipoplazică și sclero-deformativă, caracteristică pentru procesul inflamator. Prezența vaselor sanguine cu displazie stenozantă vasculară reprezintă un alt aspect întâlnit în uropatiile malformative reno-urinare.

2. Polimorfismul întâlnit în structura histologică a uropatiilor malformative impune diagnosticul diferențial cu tumorile renale, chisturile parazitare renale etc.

3. Utilizarea metodei propuse de diagnostic clinico-morfologic permite o specificare completă a caracterului modificărilor morfologice ale sistemului reno-ureteral și de formulare a conceptului clinico-morfologic de cuantificare a uronefropatiilor malformative.

4. Concretizarea tipului de uropatie malformativă prin prisma diagnosticului clinico-morfologic oferă posibilități noi în aprecierea evoluției, asocierii complicațiilor, diagnosticului diferențial, prognosticului și exodului anomaliilor congenitale.

Bibliografie selectivă

1. Fuior I., Petrovici V., Curajos B. și coaut., *Diagnosticul morfopatologic intravital în caz de hidronefroză la copii*. Buletinul AȘM (Științe Medicale). Chișinău, 2007, Nr. 2 (11), p. 89-93.

2. Sinescu I., *Urologie clinică*. Editura Medicală. Amaltea, București, 1998, p. 86-101.
3. Гельдт В.Г., Кузовлева Г.И., *Диагностика пороков мочевыделительной системы у новорожденных и грудных детей*. // Педиатрия, 2006, №1, с. 87-94.
4. Игнатова М.С., Дегтярева Е.М., *Роль почечного дисэмбриогенезиса в развитии нефропатии*. // Педиатрия.- 1992., № 2, с. 63-68.
5. Лазюк Г.И., *Пороки развития мочевой системы*. //Тератология человека, руководство для врачей. Второе издание. Москва, «Медицина», 1991, с. 276- 310.
6. Меновщикова Л.Б., Гуревич А.И., Севергина С. и др., *Клинико- морфологическая характеристика состояния почек у детей с гидронефрозом*. // Детская хирургия, №6, 2007, с. 17-19.
7. Николаев С.Н., Севергина Э.С., *Ультроструктурные изменения паренхимы почек при гидронефрозе у детей*. //Материалы научно-практической конференции детских урологов «Современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». Москва, 2001, с. 101-102.
8. Переверзев А.С., *Обструктивная уронефропатия у детей*. Материалы трудов 8 Международного конгресса урологов «Актуальные проблемы детской урологии». Харьков, 2000, с. 3-28.
9. Потапова И.Н., *Прижизненные морфологические исследования в педиатрии*. //Архив патологии, том. XLVIII, №9, 1987, с. 25-30.
10. Пугачев А.Г., Кудрявцев Ю.В., Дашевский В.А., Чумаков А.М., *Морфологические изменения почек при рефлюксгенной нефропатии у больных врожденным и приобретенным пузырно-мочеточниковым рефлюксом*. // Урология и нефрология, 1995, №1, с. 4-5.

Rezumat

Studiul dat s-a bazat pe rezultatele examinării clinico-morfologice a 78 de copii cu uropatii malformative rezolvate medico-chirurgical pe parcursul a 3 ani (2006-2008) în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Autorii pledează pentru evaluarea corelațiilor manifestărilor clinico-paraclinice și morfo-structurale ale proceselor patologice ale complexului reno-ureteral, care ar permite efectuarea unui diagnostic și pronostic de certitudine în evoluția maladiei.

Summary

The are presented the results of clinical analysis and morphological study of 78 patients of 3 years age with congenital malformations of superior urinary tract, admitted in the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu” in the period 2006-2008. The authors count that the development of the interrelation between the clinico-paraclinical manifestations and the morphological pathologic processes of reno-ureteral complex will make possible to place diagnosis and to forecast the evolution of the disease.

MANAGEMENTUL GRAVIDELOR DIN GRUPUL DE RISC DE DEZVOLTARE A PATOLOGIEI NEUROLOGICE DOBÂNDITE LA FĂȚ

Ludmila Ețco, dr. h. în medicină., prof. cercet., **Natalia Arapu**, doctorandă, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, **Viorica Varodi**, medic primar, obstetrician ginecolog, Spitalul Municipal Satul Mare (România).

Afecțiunile apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt deseori sunt urmate de patologii ale sistemului nervos central (SNC). Ele se manifestă pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acestora și sporind cheltuielile societății [24].

Patologiile dobândite ale sistemului nervos central sunt cauze majore în mărirea morbidității și mortalității neonatale produse în scurt sau lung timp după naștere. Fiind o problemă apărută pe parcursul sarcinii, aceasta interesează în special obstetricienii-ginecologi. Rezolvarea problemei date oferă medicilor neonatologi teren de lucru mai viabil. Problema abordată este actuală din considerențele că aproape 50% de afecțiuni grave materne se răsfrâng asupra stării sănătății fătului, fiind asociate cu afecțiuni ale SNC. Frecvența afecțiunilor nongenetice ale SNC în lume este de aproximativ 12% [24].

Etiologia afecțiunilor SNC este multifactorială și include complicații perinatale acute sau cronice, hemodinamică instabilă postnatală și malformații fetale [4, 9].

Pentru aproape întreaga perioadă a secolului XX, conceptul de leziune cerebrală a fost concentrat asupra paraliziei cerebrale premergătoare asfixiei intranatale. Doar în ultimii 20 de ani această părere s-a schimbat radical, fiind susținută de studii clinice și epidemiologice, care au demonstrat că 70%-90% dintre paralizii cerebrale nu sunt datorate evenimentelor intrapartum. Se consideră că mulți nou-născuți la termen, care ulterior dezvoltă paralizie cerebrală, au suferit evenimente hipoxico-ischemice în perioada a doua a sarcinii [16].

În unele cazuri, afecțiunile prenatale pot fi urmate de patologie cronică a bătăilor cordului fetal (BCF) și ulterior o capacitate defectuoasă de adaptare la procesul de naștere care poate fi confundată cu un eveniment acut [16]. Mai mult ca atât, a devenit clar că diverse anormalități ale BCF propuse ca marker al potențialei asfixii reprezintă de fapt un predictor foarte slab al paraliziei cerebrale [11]. Deși acidoza metabolică este un indicator mai obiectiv al afecțiunii fetale, s-a observat că mai mult de jumătate din copiii născuți în acidoză severă nu dezvoltă encefalopatie cel puțin moderată, în contrast, la o frecvență scăzută encefalopatia poate apărea chiar și la o acidoză modestă. Cheia înțelegerii acestor observații este eficacitatea adaptării fetale la asfixie. Fătul este de fapt foarte bine adaptat la apărarea sa împotriva congestiilor hipoxico-ischemice. Procesul de adaptare funcționează suficient de bine în majoritatea cazurilor, astfel chiar conceptul de asfixie în naștere este contradictoriu [4, 16, 23].

Mai multe evenimente, dintre care unele precursore nașterii, pot rezulta în asfixie și compromise fătul atât antenatal, cât și pe parcursul travaliului. Aceste stări pot fi grupate în cronice, acute catastrofice și hipoxie repetată [4, 26]. Hipoxia cronică poate fi cauzată de cantitatea scăzută de hemoglobină fetală (ex: hemoragie fetomaternală sau fetală), infecție și cauze materne cum ar fi hipoxia sistemică și aportul sangvin uteroplacentar redus. Evenimente catastrofice imediate includ prolapsarea de cordon ombilical, vasa praevia, dezlipirea placentei normal inserate, ruptura uterină și distocie de umerase. Pe parcursul travaliului fătul poate fi expus episoadelor scurte, dar repetate de hipoxie, care poate fi urmată de decompensare progresivă [16]. Adaptarea fetală la hipoxie/asfixie, răspunsul fetal și posibilitatea fetală de a evita afectarea SNC depind de tipul afecțiunii, durata și starea fetală. Mecanismul alterării neuronale în consecința acțiunii diverșilor factori este următorul.

La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive cum ar fi glucoza; în consecință neuronii și glia nu mai pot menține homeostaza. Odată ce aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogați ca adenzin trifosfatul (ATP) este compromisă, din cauza hipoxiei-ischemiei, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca^{2+} și Na^+ . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă. Ca rezultat apare edemul citotoxic. În cazul unei severități pronunțate, aceasta poate fi urmată de liza imediată a celulei. Datele literaturii confirmă că unii factori adiționali pot favoriza afectarea celulară. Acești factori includ acumularea extracelulară a neurotransmițătorilor excitatori datorită suportului energetic redus, care promovează edemul celular mediat de receptori și acumulare de calcium intracelular, pe de o parte, și generarea de radicali liberi, pe de altă parte [1, 25, 10]. Aceștia sunt cei mai alteranți factori, mai ales dacă sunt susținuți de o stare de depolarizare hipoxică celulară.

Dacă aportul de oxigen este redus, iar suportul cu substrat energetic este menținut efectiv (ex.: hipoxie), celulele se vor adapta în două modalități, pentru a evita sau întârzia depolarizarea. Inițial celulele pot folosi metabolismul anaerob, pentru a susține o perioadă de timp producerea de metaboliți energetic bogați. Utilizarea metabolismului anaerob este inefficientă datorită producerii a doar 2 molecule de ATP și acid lactic. În felul acesta, rezervele de ATP se epuizează rapid și apare acidoza metabolică cu consecințe locale sau generalizate. A doua posibilitate este că SNC poate să reducă pentru o perioadă de timp consumul de energie. Fenomenul este bine vizualizat în neuronii unde o hipoxie moderată induce o stare de voltaj înalt și frecvență encefalografică scăzută, care necesită un consum de oxigen mai scăzut [1, 25, 27].

Odată cu progresarea hipoxiei, activitatea neuronală se epuizează, ceea ce cauzează depolarizarea neuronală. Astfel, creierul este protejat atât timp cât depolarizarea este evitată. În cazul în care aportul de oxigen și sursă energetică sunt reduse, opțiunile pentru celula neuronală sunt mult mai limitate, deoarece este lipsă nu numai de oxigen, ci și de glucoză, care menține metabolismul anaerob.

Această situație poate apărea în cazurile de ischemie pură (aport sangvin scăzut), dar mai ales în caz de hipoxie-ischemie: de exemplu, aport tisular scăzut asociat cu conținut scăzut de oxigen. În cazul compromiterii cardio-hipoxice, epuizarea metaboliților energetici cerebrali este mult mai rapidă și profundă. Ea poate fi asociată cu o acidoză mai puțin pronunțată, ambele fiind cauzate de rezerve scăzute de glucoză care pot fi metabolizate în lactat.

Conform datelor din literatură, în cazul hipoxemiei ușoare sau moderate, fătul se poate adapta în deplină măsură, fapt demonstrat de normalizarea BCF, tensiunii arteriale (TA) și a mișcărilor fetale (profilul biofizic), redistribuția sangvină fiind menținută [11, 22]. Sub aspect clinic aceasta se manifestă prin retard de dezvoltare intrauterină (RDIU) și sistare cerebrală. La acești feți se poate îmbunătăți oxigenarea tisulară prin creșterea sintezei de hemoglobină mediată de o eliberare de eritropoetină.

În concluzie, unul din cele mai importante scopuri este de a determina la timp fătul din grupul de risc de decompensare, pentru a preveni o consecință severă sau chiar moartea. Un schimb de gaze scăzut și asfixie usoară constituie o parte componentă normală a travaliului, iar feții fără patologie au o abilitate enormă de a răspunde la intervalele de hipoxie-asfixie, în același timp menținând funcționarea adecvată a organelor ca inima și SNC. Problema clinică cea mai importantă este identificarea fătului cu o capacitate scăzută de adaptare la asfixie.

Conform părerii oficiale a Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie, cercetările de bază în domeniul cauzelor și prevenirii afecțiunii perinatale fetale a SNC s-au focusat dramatic de la hipoxie-ischemie spre rolul primordial al infecției materne și răspunsului inflamator fetal [17, 31, 32]. În cazul unui făt prematur, datele epidemiologice sugerează că infecția intrauterină poate cauza afecțiune cerebrală la feții născuți până la termenul de 32 săpt. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) demonstrează că atât materia albă, cât și cea cenușie sunt vulnerabile. Afectarea substanței albe se reflectă la RMN ca semnale de intensitate sporită, difuză, care probabil reflectă o astroglioză difuză cu o pierdere ulterioară de oligodendrocite producătoare de mielină [14]. Această stare patologică poate fi observată la aproximativ 80% dintre feții născuți înainte de termen. Necroza multifocală rezultantă a schimbărilor chistice în materia albă, de ex.: leucomalacia periventriculară (PVL) este observată mai rar, fiind asociată, de regulă, cu paralizia cerebrală.

Antecedentele clinice asociate cu acest tip de afecțiune includ pirexia maternă, ruptura prenatală de membrane cu o perioadă alichidiană lungă și leucocitoză maternă. În urma metaanalizelor, s-a constatat că corionamnionita clinică este în strânsă corelație cu PVL, (RR 3.0; 95% CI, 2.2–4.0) și paralizia cerebrală (RR 1.9; 95% CI, 1.4–2.50.9–2.7) [13]. Totuși, nu toate studiile confirmă asocierea dintre corionamnionită și paralizia cerebrală. De exemplu, studiul EPICure al feților născuți la 25 săpt. sau mai puțin sugerează că corionamnionita clinic suspectată este mai rar asociată cu paralizia cerebrală. Această divergență este probabil datorată faptului că cheia factorului etiologic nu este infecția/inflamația maternă (corionamnionita), ci răspunsul inflamator fetal. Vasculita fetală, dar nu inflamația la nivel de placentă sau membrana este asociată cu detectări ultrasonografice de ecogenități ale materiei albe la făt.

Aceste studii sunt susținute de două mari ipoteze:

1. Au fost demonstrate asocierile dintre markerii inflamației (corionamnionita confirmată din punct de vedere clinic și histologic și citochinele proinflamatorii), dar rolul bacteriei ca stimul al inflamației este rar demonstrat, probabil din motivul dificultăților practice de izolare și identificare bacteriană.

2. Rezultatul căutat este de obicei PVL sau paralizia cerebrală. Aceasta ignoră faptul că noile posibilități ale RMN în unele cazuri indică o afectare difuză a materiei albe lezate, cu manifestări clinice diferite de PVL și paralizie cerebrală.

În cazul feților la termen, deși sunt multe studii care arată relația dintre infecția maternă și afectarea cerebrală, asocierea pare a fi mai puternică decât cea observată la nașterile premature. Riscul relativ sumar pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, conform studiilor consacrate corionamnionitei, era de 4.7 (95% CI 1.3–16.2). În adăție, pirexia maternă pe parcursul travaliului este relatată la o incidență sporită de afectare cerebrală fetală, în special encefalopatie în perioada postnatală imediată [19, 20, 30, 18].

Combinăția dintre pirexia maternă și hipoxia/ischemia fetală este asociată cu un risc sporit în particular de paralizie cerebrală (OR 78, 95%CI 4.8–406), care, probabil, demonstrează un synergism dintre acești doi factori.

Sunt câteva căi prin care infecția maternă poate duce la inflamație la nivel de SNC. Substanțele produse de bacterii pot trece în circulația fetală, legându-se cu proteine specifice de pe membrane, cum ar fi CD14 al celulelor proinflamatorii din întregul corp, inclusiv cele din SNC. Aceasta inițiază o cascadă de evenimente intracelulare cu eliberarea citochinelor proinflamatorii care au efecte cerebrale variabile, incluzând efectul citotoxic direct asupra neuronilor și oligodendrocitelor cu eliberare de oxid nitric (NO) și disfuncție mitocondrială [3].

Oxidul nitric, cunoscut și ca factorul relaxant derivat al endoteliului, este un radical liber produs de sintetaza NO din L arginină și oxigen [28, 3]. NO este produs în creierul fetal pe parcursul hipoxiei/ischemiei, fenomen asociat cu producerea de nitrogen reactiv și peroxidare lipidică [2].

Producerea de NO este sporită pe parcursul reperfuziei, care apare în cazul re aprovizionării cu substanțele necesare. Oxidul Nitric se alipește ireversibil de hemoglobină și deci este înlăturat din circuitul adiacent. Pe parcursul stărilor de hipoperfuzie extragerea NO este îngreunată. NO este produs de celule neuronale ca răspuns la o creștere de Ca^{2+} intracelular [4, 29].

În ischemia celulară NO are efect citotoxic și protectiv. Beneficiile NO endotelial sunt următoarele: vasodilatarea, inhibarea agregării plachetare și a neutrofilelor și inhibarea superoxidării. Inhibarea producerii de NO endotelial inițiază adeziunea leucocitelor mediate superoxidic la postcapilare și sporește extravazarea. Rolul NO neuronal a fost revăzut recent: s-a demonstrat că, fiind secretat de macrofagi activați, de celulele endoteliale sau astrocite, NO poate fi citotoxic.

Hipoperfuzia fetală sistemică, afectarea endotelială și agregarea leucocitară pot contribui la ischemizarea tisulară locală. Aceste mecanisme descrise mai sus pot duce direct la moarte celulară, dar totodată pot avea și efect neurotoxic indirect prin sensibilizarea cerebrală la ischemie și ulterior capacitate scăzută de adaptare la travaliu cu complicații ulterioare severe, inclusiv sfârșit letal.

Implementări clinice

În întreaga lume sunt propuse diverse aspecte de management al gravidelor din grupul de risc:

1. Antibioticele.

În cazul corionamnionitei clinic manifestate este propusă utilizarea bacteriostaticelor în defavoarea antibioticelor cu efect bactericid, a căror utilizare asociată cu o eliberare mai scăzută de endotoxine scade răspunsul inflamator fetal.

2. Steroizii.

Administrarea antenatală a glucocorticoizilor datorită efectului lor antiinflamator și rolului protector asupra materiei albe a creierului reduce riscul de complicații neonatale cum ar fi hemoragiile intraventriculare.

3. Progesteronul.

Se observă un interes reînnoit față de utilizarea progesteronului, pentru a prelungi sarcina în cazul iminenței de naștere prematură. Studiile demonstrează că derivații progesteronului, cum ar fi medroxiprogesteronacetatul, au efect antiinflamator și neuroprotector [9].

4. Modalitatea de naștere.

Dacă se presupune o sensibilizare cerebrală fetală datorită hipoxiei/ischemiei și răspunsului inflamator ulterior, este rezonabilă evitarea nașterii per vias naturalis, perioadă asociată cu un grad de stres hipoxic fetal, fiind o procedură neuroprotectivă. În studiul semnat de autorii australieni Badawi și coautorii săi [9], operația cezariană electivă este asociată cu o reducere semnificativă a encefalopatiei la nou-născuții la termen (OR 0.17, 95% CI 0.05–0.56), iar operația cezariană urgentă este asociată cu un risc sporit de dezvoltare a complicațiilor. Această dilemă clinică este o selecție cazuistică, deoarece majoritatea nou-născuților de la mamele cu pirexie nu vor suferi complicații ale SNC, indiferent de modalitatea de naștere.

În prezent, monitorizarea atentă prin utilizarea dopplerografiei arterei cerebrale media și circuitului utero-placentar, utilizarea profilului biofizic [11] desfășurat pentru diagnosticul timpuriu al stă-

rii intrauterine fetale și operația cezariană timpurie în caz de necesitate, dacă sunt prezente semne de hipoxie fetală și corionamnionită gravă, poate fi acceptată; totodată, sunt necesare studii aprofundate în domeniu, pentru a susține această teorie.

5. Investigații suplimentare.

Actualmente, în lume este propusă cercetarea concentrației proteinei S100B ca marker al afectării SNC la feții de la mamele din grupul de risc cu astfel de complicații cum ar fi preeclampsia, rupearea prematură și prenatală a pungii amniotice (RPPA), sarcini complicate cu RDIU și hipoxie cronică intauterină fetală etc. [7, 8, 15].

S100B este o neuroproteină, care se găsește în concentrații sporite după afectarea celulară în SNC și, trecând bariera hematoencefalică placentară, poate fi detectată în sângele matern [5, 6, 7, 12]. Conform studiilor elaborate de diverși autori, în cazul sarcinilor complicate cu RDIU, la un cutoff de 0,72 g/l, sensibilitatea este de 100% [95% intervalul de confidențialitate de (95% CI), 87%–100%], iar specificitatea de 99.3% (97.5%–99.9%) pentru prezicerea hemoragiilor intaventriculare (HIV)[7, 8]. Conform acestor studii, pentru diagnosticarea afectării SNC, cercetarea S1100B este remarcabilă, chiar până la apariția semnelor de pericol la investigațiile de laborator standard cum ar fi USG [11, 21].

Posibilitatea de monitorizare a feților de la mamele din grupul de risc, în perioada perinatală prin metoda biochimică, ar putea fi folosite pentru detectarea cazurilor de risc de dezvoltare a complicațiilor neurologice, de apreciere timpurie a leziunilor cerebrale și în scopul aplicării cât de curând posibil a metodelor de prevenire.

Concluzii

1. Feții gravidelor, a căror sarcină este complicată cu diverse stări patologice, care le încadrează în grupul de risc, pot dezvolta complicații ale SNC prin mecanisme de hipoxie/asfixie, inflamație și prin efect citotoxic direct.

2. Este necesară monitorizarea minuțioasă a stării intrauterine a fătului pentru diagnosticarea timpurie a complicațiilor cerebrale.

3. Se recomandă efectuarea studiilor privind implementarea investigațiilor biochimice și instrumentale de preferință neinvazive, moderne, pentru diagnosticarea timpurie a afecțiunilor SNC la feții în sarcinile compromise.

În baza Programului de Stat “Biomedicină, Farmaceutică, Menținere și Fortificare a Sănătății”, conform hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, Nr. 210 din 06 noiembrie 2008, este aprobat un studiu cu denumirea “Profilaxia precoce și tratamentul preventiv al gravidelor cu risc sporit de patologie a sistemului nervos central la făt, în vederea micșorării invalidității copiilor”, care are ca scop aprecierea conduitei sarcinii și nașterii la aceste gravide, pentru a oferi medicilor neonatologi pacienți viabili, iar în cazul diagnosticării afecțiunilor SNC, pentru a alege conduita optimă, în scopul reducerii riscului de agravare a stărilor patologice deja prezente.

Bibliografie selectivă

1. Astrup. O., Symon L., Branston N., et al. *Cortical evoked potential and extracellular K and H and critical levels of brain ischemia Stroke*; Brain Res. 1977; 8: 51-57.

2. Bagenholms R., Nilsson U., Kjellmer I. *Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat, assessed by an endogenous spin trap and lipid peroxidation*; Brain Res. 1997; 773: 132-138.

3. Brown G.C. *Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide from activated glia-inhibiting neuronal respiration, causing glutamate release and excitotoxicity*. Journal of Neuroscience 2001; 21:80–91.

4. Bejar R., Wozniak P., Allard, M, et al. *Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants*. Am.J.Obstet.Gynecol. 1988; 159:357.

5. Chase H.P., Welch N.N., Dabiere C.S., Vasan N.S., Butterfield L.J., Hu J., Ferreira A., Van Eldik L.J., *S100b induces neuronal death through nitric oxide release from astrocytes*. J. Neurochem. 1997; 69:2294–301.

6. Choi D.W., *Calcium: still center stage in hypoxic/ischemic neuronal death*. Tends Neurosci. 1995; 18: 58-60.

7. Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Lituania M., Marras M., Bruschetti M., Pierluigi L. Bruschetti L., Rosanna L., Michetti F. *High Maternal Blood S100B Concentrations in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction and Intraventricular Hemorrhage*. *Obst. and Gynec.* 2003 8: 31-35.
8. Gazzolo D, Masetti P, Meli M, Grutzfeld D, Michetti F. *Elevated S100B protein as an early indicator of intracranial haemorrhage in infants subjected to extracorporeal membrane oxygenation*. *Acta Paediatr* 2002; 91:218–21.
9. Hagberg H., Mallard C. *Antenatal brain injury: aetiology and possibilities of prevention*. *Semin.Neonatol.* 2000; 5:41–51.
10. Harding K., Rawson J.A., Griffiths P.A. et al. *The influence of acute hypoxia and sleep states on the electrical activity of the cerebellum in the sheep fetus*. *Electroencephalogr.Clin. Neurophysiol.* 1984; 57: 166-173.
11. Heibel M., Heber R., Bechinger D., Kornhuber H. *Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain*. *Neuroradiology* 1993; 35:85–91.
12. Heizmann C.W. *Ca-binding S100 proteins in the central nervous system*. *Neurochem.Res.* 1999; 24: 97–100.
13. Impey L., Greenwood C., Macquillan K., Reynolds M., Sheil O. *Fever in labour and neonatal encephalopathy: a prospective cohort study*. *BJOG* 2001; 108: 94–97.
14. Inder T.E., Wells S.J., Mogridge N.B., Spencer C., Volpe J.J. *Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study*. *J.Paediatr.* 2003; 143:171.
15. Ingebrigtsen T., Romner B. *Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury*. *Restor.Neurol.Neurosci.* 2003; 21:171–176.
16. Kliegman M. *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. *Obstet.Gynecol.* 2003; 102:628-636.
17. Leviton A., Paneth N., Reuss M.L., et al. *Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants*. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr.Res.* 1999; 46:56.
18. Lieberman E., Eichenwald E., Mathur G., Richardson D.K., Heffner L., Cohen A. *Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants*. *Pediatrics* 2000; 106: 983–988.
19. Low O. A. *Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis and classification* *Obstetr. Gynecol.* 1997; 176: 957-959.
20. MacLennan A. *A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement*. *BR Med.* 1997; 319: 1054-1059.
21. Michetti F., Massaro A., Murazio M. *The nervous system-specific S100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system*. *Neurosci.Lett.* 1979;11:171–175.
22. Nelson K., Dambrosia J., Ting T. et al. *Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy* *Obstetr.Gynecol.* 1996; 71: 899-905.
23. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology*. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics, 2003; 17: 45-46.
24. Pharoah P., Platt M., Cooke T. *The changing epidemiology of cerebral palsy*. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal.* 1996; 75:169.
25. Raivich G., Bohatschek M., Kloss C., Werner A., Jones L., Kreutzberg G. *Neuroglial activation in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function*. *Brain Res. Rev.*1999; 30:77–105.
26. Redline R. *Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192:212.
27. Rothman S., Olney J. *Excitotoxicity and the NMDA receptor/ still lethal after eight years* *Trends. Neurosci.* 1995; 18: 57-58.
28. Tan S., Zhou F., Nielsen V., Wang Z., Gladson C., Parks D. *Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal brain*. *J.Neuropathol. Exp.Neurol.* 1999; 58: 972–981.
29. Tan S., Zhou F., Nielsen V., Wang Z., Gladson C., Parks D. *Sustained hypoxia-ischemia results in reactive nitrogen and oxygen species production and injury in the premature fetal brain*. *J.Neuropathol.Exp. Neurol.* 1998; 57: 544–553.
30. Westgade O., Gunn T. *Antecedents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term* *Br.Obstetr. Gynecol.* 1999; 16: 774- 782.

31. Wu Y., Colford J. *Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis*. JAMA 2000; 284:1417–1424.

32. Yvonne W., Gabriel J., Grether J., Croen L., Greene J., Newman T. *Chorioamnionitis and Cerebral Palsy in Term and Near-Term Infants*. JAMA 2003; 290:2677-2684.

Rezumat

Afecțiunile severe apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt, deseori, sunt urmate de patologii ale SNC, manifestate pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acestora și sporind cheltuielile societății. Patologiile grave materne de diferită geneză afectează SNC prin leziuni hipoxico-ischemice, răspuns inflamator fetal și afectare citotoxică directă. Pentru diagnosticul timpuriu al acestor patologii, pe parcursul perioadei de gestație, sunt propuse metode biochimice moderne, neinvazive, a căror sensibilitate și selectivitate sunt demonstrate. Problema conduitei sarcinii și nașterii la acest grup de gravide este încă discutabilă și necesită studii aprofundate.

Summary

Disorders of the maternal-placental-fetal unit often results in fetal brain injury, which in turn results in one of the highest burdens of disease, because of the lifelong consequences and cost to society. Severe maternal pathologies of diverse genesis affect foetal CNS thru hipoxico-ischemic lesions, inflammatory response and direct citotoxic effect. For early diagnostic of brain injury, during gestational period, are proposed modern, noninvasive biochemical methods, sensibility and selectivity of wich, are demonstrated. The problem of pregnancy and labor management at this group of pregnant women is still discussed and request long-term research.

PARTICULARITĂȚI REGIONALE ALE STĂRII DE SĂNĂTATE A COPIILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA. INTERFERENȚE ECOLOGICE

Liubov Vasilos, d. h. în medicină, prof. univ., **Ala Cojocaru**, dr. în medicină, conf. cerc., **Marina Aramă**, cerc. șt., **Adela Horodișteanu-Banuh**, dr. în medicină, cerc. șt., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Situația în acordarea serviciilor de ocrotire a sănătății copiilor nu este una foarte favorabilă în republică. Transferul acestui segment medical sub tutela medicului de familie cere o perioadă de timp mai îndelungată de adaptare, de formare a specialiștilor de calificare înaltă în domeniul pediatriei, fapt care este încetinit și de insuficiența de cadre în localitățile raionale și rurale. În pofida greutăților acestei perioade de tranziție, implementarea sistemului de medicină de familie a condus la îmbunătățirea unor indici ai sănătății publice. Astfel, unul din indicii medico-demografici de bază ai populației – mortalitatea infantilă înregistrează o pantă descrescândă de la 16,3‰ în 2001 la 11,3‰ în 2007. Însă indicii constant scăzuți ai natalității (în jur de 10,0‰ în 2001-2006) și sporii ai mortalității generale (11,0‰ în 2001 și 12,0‰ în 2006) nu asigură un spor natural pozitiv al populației, acesta variind în limitele -1,0 în 2006; -1,4 în 2007 (înregistrând valori până la -9,4 în diferite raioane ale republicii și menținându-se pozitiv numai în Chișinău, Bălți și raionul Ialoveni). Este înaltă și mortalitatea copiilor de 0-4 ani – 14,0‰ (2006-2007). Sunt alarmante datele despre cauzele mortalității infantile, locurile de frunte fiind menținute de malformațiile congenitale – un indicator cert al calității mediului ambiant (1/4 din rata cauzală a mortalității infantile), patologia respiratorie (18,3% în 2006 și 15,7% în 2007). De menționat că 20% din cazurile de mortalitate infantilă au loc la domiciliu, în special în localitățile rurale [Centrul Național de Management în Sănătate, 2008; Raportul științific al Laboratorului Pediatrie al IMSP ICȘDOSMC “Aprecierea riscului major al mortalității perinatale, infantile și invalidității neurologice la copii din Republica Moldova”, 2002-2003].

Totodată, analiza datelor statisticii oficiale și cercetărilor noastre proprii în cadrul proiectelor implementate în ultimele două decenii constată o ascendență a morbidității generale a copiilor în republică.

De notat că indicii ce caracterizează evoluția demografică a populației și stării de sănătate a po-

pulației variază în diferite raioane și localități, prezentând adesea diferențe semnificative. De aceea, **scopul** studiului nostru a constat în delimitarea unor particularități regionale ale stării de sănătate a populației infantile, ceea ce ar servi drept suport teoretic pentru elaborarea unor măsuri concrete de redresare a situației în funcție de problemele existente.

Material și metode. Studiul include rezultatele cercetărilor efectuate în perioada 1997 - 2008 pe un lot de circa 7000 de copii, selectați tipologic și aleatoriu din 48 de localități ale republicii cu un grad diferit de poluare a apei și aerului atmosferic. Au fost utilizate următoarele metode de cercetare: sanitaro-igienice, epidemiologice (chestionare), clinice (examen clinic complex), instrumentale – utilizate pentru precizarea diagnosticului clinic (spirografie, picfluometrie, USG organelor interne, FGDS, ECG, CIG), metode de laborator tradiționale clinice, biochimice, imunologice.

Datele despre starea sanitaro-igienică a apei și aerului din localitățile de studiu au fost prezentate și analizate în comun cu Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Centrul de Medicină Preventivă din raioanele republicii și Direcția Monitoring al Calității Mediului (DMCM) din cadrul Serviciului Hidrometeorologic de Stat al RM.

Localitățile incluse în cercetare au fost grupate în funcție de poluare a factorului de mediu: localități cu nivel înalt de poluare a apei potabile (nivel înalt de mineralizare – 1,8 -5,5 g/l și duritate 12-37,6 mg/ecv/l; conținut sporit de sulfăți – 400-1578,9 mg/l, Ca – 70-266 mg/l, Mg – 70-320 mg/l; depășiri de zeci și sute de ori ale concentrației admisibile de nitrați și ale parametrilor microbiologici în 80-100% din fântânile din localitate); localități cu nivel mediu de poluare a apei potabile (concentrații de nitrați ce depășesc de 3-5 ori normativul și depășiri neînsemnate ale indicilor mineralizării) și localități de control unde se înregistrează indici sanitaro-igienici apropiați de limitele admisibile.

În studiu au fost incluse și două sectoare urbane din or. Chișinău (sector cu aer poluat, situat pe traseu cu circulație auto intensă, și sector-martor cu aer relativ pur, situat în zona verde a orașului).

În aerul atmosferic din sectorul urban de studiu, amplasat pe traseul cu circulație auto intensă, s-au apreciat concentrații medii anuale supranormative ale suspensiilor solide, dioxidului de sulf, monoxidului de carbon, dioxidului de azot și formaldehidei, ce depășesc concentrația maxim admisibilă de 1-4,2 ori.

Procesarea statistică a materialului a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel și EpiInfo 3.5.1.

Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-a apreciat prin calcularea criteriului Student (t) și criteriului “THY²” (χ^2).

Rezultate și discuții

Monitoringul stării de sănătate a copiilor din republică pe parcursul ultimului deceniu indică un pronostic nefavorabil al evoluției indicilor de sănătate. Astfel, cercetările noastre confirmă o scădere a nivelului de sănătate a copiilor și adolescenților. În perioada 1989-2005 morbiditatea generală a copiilor a sporit de 2,5 ori, în special în zonele ecologic nefavorabile (cu o calitate nesatisfăcătoare a apei potabile: conținut supranormativ de nitrați, minerale, poluare bacteriologică etc.) de la 2000% la 5000% respectiv, se constată o diminuare a indicilor dezvoltării fizice a copiilor sub aspectul decelerării și insuficienței trofologice. Pe parcursul perioadei menționate indicii masei corporale la copiii localităților rurale s-au micșorat în medie la fetele cu 1,02±0,1 kg, la băieții – cu 1,2±0,1 kg, iar talia – cu 1,73±0,5 cm și respectiv 1,81±0,6 cm.

Morbiditatea generală înaltă, alături de incidența maladiilor, care atinge cifra de 90%, servesc drept marker al situației ecologice nefavorabile. De menționat că sporirea morbidității este condiționată de răspândirea progresivă a formelor somatice de maladii cronice: patologia respiratorie, alergică, urogenitală, digestivă, patologia organică și funcțională a sistemului nervos central, maladii de natură poligenică etc.

Analiza indicilor morbidității infantile generale pe regiuni a determinat că indicii intensivi au valori marcante, oscilând în limitele 4000-5000% în cele trei zone geografice ale republicii și fiind în regresie de la Nordul spre Sudul republicii (4703,2±72,5% la Nord; 4329,9±122,5% la Centru; 4012,3±64,2%; p<0,05).

În zona de Nord a republicii morbiditatea infantilă generală a constituit 4871,4%; 4688,2 și 4880,1% pentru Edineț, Bălți și Soroca respectiv.

Din raioanele zonei Centrale cei mai înalți indici intensivi ai morbidității generale au fost înregistrați în municipiul Chișinău, ceva mai scăzuți în Orhei, apoi urmează raionul Ungheni; mult mai scăzuți sunt indicii morbidității generale infantile în raionul Hâncești (4877,8‰; 4348,9‰, 4125,8‰ și 3601‰ respectiv).

Printre raioanele zonei de Sud cei mai înalți indici ai morbidității s-au înregistrat în raionul Cahul (4520,1‰), urmând raionul Comrat (4274‰) și mult mai scăzuți în raionul Căușeni (3242‰).

Analiza dependenței corelative dintre morbiditatea copiilor și conținutul de nitrați în apa potabilă a confirmat că panta ascendenței concentrației de nitrați corelează cu sporirea morbidității generale infantile ($r=0,62$; $p<0,001$) și morbidității prin unele forme nozologice.

Aprecierea morbidității conform formelor nozologice în diferite zone geografice ale republicii a determinat că în prim-plan, în zonele cu apă potabilă decon condiționată, se plasează patologia cronică a tractului gastrointestinal, în special gastroduodenitele, adesea cu caracter eroziv sau ulceros (*tab. 1*). Trezește îngrijorare faptul că indicele menționat este determinat în special de patologiiile cronice primar depistate.

În cazul patologiei gastroduodenale simptomul de bază este durerea abdominală (99%), apărută preponderent preprandial sau indiferent de luarea mesei (58%). 94% copii prezentau durere în timpul palpării, inclusiv 76% copii le semnalau în regiunea epigastrică, 69% – în hipocondriul drept.

Tabelul 1

Structura morbidității infantile generale în zone cu grad diferit de poluare a apei potabile, ‰

Nozologii	Localități cu nivel înalt de poluare a apei potabile	Localități cu nivel mediu de poluare a apei potabile	Localități de control cu apă relativ pură	p
	M±m	M±m	M±m	
	1	2	3	
A 00-B 99 Boli infecțioase și parazitare	103,0±1,2	130,0±2,4	16,7±0,8	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
E 00-E 90 Bolile endocrine, de metabolism și nutriție	181,8±4,1	205,0±10,2	126,7±3,9	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$
G 00-G 99 Bolile sistemului nervos	163,6±5,1	170,0±1,0	251,0±6,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
H 00-H 59 Bolile ochiului și anexelor sale	18,2±1,4	120,0±5,2	125,2±3,8	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$
I 00-I 99 Bolile aparatului circulator	78,8±4,0	75,0±3,2	25,1±1,1	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
J 00-J 99 Bolile aparatului respirator	509,0±11,1	220,0±8,6	108,7±4,5	$p<0,001$
K00-K14 Bolile cavității bucale	436,4±6,4	580,0±1,3	108,7±2,4	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
K 00-K93 Bolile aparatului digestiv	690,0±7,1	215,0±3,2	142,3±1,9	$p<0,001$
N 00-N99 Bolile aparatului genito-urinar	451,7±5,1	445,0±4,4	437,7±2,2	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
L 00-L 99 Bolile pielii și țesutului subcutan celular	139,4±2,0	225,0±3,2	77,6±1,9	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

M00-M99 Bolile sistemului osteoarticular, muscular	236,4±7,1	165,0±0,4	92,0±0,6	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Q 00-Q99 Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale	230,3±2,3	180,0±3,7	142,3±1,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
Total	3740,5±4,7	2730,0±3,8	1657,2±2,6	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Concomitent cu durerile abdominale aproximativ 1/3 dintre copii mai semnalau vomă și prezența sindromului astenovegetativ de diferit grad de intensitate. Examenul specializat în secția de gastrologie a IMSP ICȘDOSMC a precizat următorul spectru de maladii ale tractului digestiv (tab. 2).

Tabelul 2

Coeficientul standardizat al morbidității prin maladii ale sistemului digestiv la copiii de 6-16 ani din zone cu nivel diferit de poluare a apei potabile, %

Nozologii	Localități cu nivel înalt de poluare a apei potabile	Localități cu nivel mediu de poluare a apei potabile	Localități de control cu apă relativ pură	p
	M±m	M±m	M±m	
	1	2	3	
Boala de reflux gastroesofagian	122,6±2,1	181,7±3,5	36,2±0,9	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Gastrită cronică	185,8±4,6	211,7±6,1	136,3±4,0	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Gastroduodenită cronică	382,7±7,2	157,7±1,9	87,8±3,2	p<0,001
Dischinezia căilor biliare	137,3±3,8	167,9±1,7	103,7±2,7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,001
Colecistită	58,8±0,5	67,5±1,7	56,6±2,7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,001
Pancreatită	112,8±2,0	93,8±1,6	77,5±5,1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Ulcer gastric, duodenal		13,49±1,4	11,43±2,1	p ₂₋₃ >0,05
Hepatită cronică	77,8±4,2	6,44±2,0	5,8±0,4	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Bulbită erozivă		13,0±1,8	6,5±1,0	p ₂₋₃ <0,01
Malformația căilor biliare	168,5±4,8	232,2±3,9	89,4±4,5	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

De menționat că datele screening-ului unimomentan au relevat că în zona de Centru numărul copiilor cu afecțiuni ale ficatului era considerabil mai mare. Astfel, în raioanele Orhei și Lăpușna (Centru) și la copiii raioanelor Comrat și Cahul (zona de Sud) această patologie se înregistrează de

circa 2 ori mai frecvent comparativ cu alte zone. Analiza morbidității prin confruntarea claselor de maladii în localități aparte a relevat că patologia parazitară și infecțioasă, precum și patologia tractului gastrointestinal în general s-au determinat de 5-8 ori mai frecvent în satele cu un nivel înalt de poluare microbiană și conținut sporit de nitrați în apa potabilă comparativ cu frecvența acesteia în satele cu apă microbiologic pură.

Tabelul 3

Structura morbidității nefro-urinare la copii din localități cu grad diferit de poluare a apei potabile, % din numărul de copii cu afecțiuni nefro-urinare

Nozologii	Localități cu nivel înalt de poluare a apei potabile	Localități cu nivel mediu de poluare a apei potabil	Localități de control cu apă relativ pură	p
	M±m	M±m	M±m	
	1	2	3	
Malformații de dezvoltare	63,4±2,1	62,2±3,2	56,6±1,9	p>0,05
Dedublarea rinichiului	38,9±0,8	31,1±3,1	33,96±3,6	p>0,05
Distopie		2,2±0,4	3,8±0,9	p ₂₋₃ >0,05
Nefroptoză	2,8±0,07	2,2±0,02	1,9±0,1	p>0,05
Rotație	2,8±0,05			
Reflux	2,8±0,2			
Rinichi „potcoavă”		2,2±0,08		
Pielonefrită secundară	61,9±1,8	62,2±2,1	55,7±3,0	p>0,05
Pielonefrită cronică primară	22,2±2,6	33,3±0,9	20,7±0,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,01
Enuresis	8,3±0,6	2,2±0,08	11,3±0,7	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,001
Cistită			9,4±1,4	
Criporhism	2,8±1,0		1,9±0,07	p ₁₋₃ <0,01
Pielonefrită acută	2,8±0,03			
Veziică urinară neurogenă		2,2±0,5		
Vulvovaginite cronice	22,2±1,2	13,3±0,06	10,7±0,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05

Poluarea semnificativă a apei din fântâni contribuie și la dezvoltarea afecțiunilor sistemului nefro-urinar la copii. Indicii înalți ai morbidității infantile la capitolul de boli ale aparatului nefro-urinar confirmă această opinie. În structura patologiei nefro-urinare au prevalat procesele acute și cronice de pielonefrită și cistită, nu au constituit o excepție în acest context nici vulvovaginitele. De 1,5-2 ori mai frecvent, pielonefritele și vulvovaginitele s-au înregistrat în localitățile cu apă decon condiționată chimic și microbiologic, comparativ cu localitățile de control. A fost semnalată o prevalență a pielonefritei secundare, acoperind o rată de 56,7-63,9% din totalul copiilor examinați din toate localitățile cercetate (tab. 3).

Patologia respiratorie ocupă locul doi în lista nozologică a maladiilor la copii din localitățile rurale cu apă poluată. Se remarcă o prevalență a patologiei respiratorii în sectorul cu apă intens poluată (509,0‰ contra 220,0‰ și 108,7‰, respectiv pe sectoarele cu poluare medie a apei și cel de control). În sectoarele urbane această patologie se situează în prim-plan (tab. 4).

Tabelul 4

Structura morbidității infantile generale la copii din sectoare urbane cu un nivel diferit de poluare a aerului atmosferic, ‰

Nozologii	Sector cu aer atmosferic poluat	Sector de control cu aer relativ pur	p
	M±m	M±m	
A 00-B 99 Boli infecțioase și parazitare	159,7±4,1	160,0±3,5	>0,05
E 00-E 90 Bolile endocrine, de metabolism și nutriție	13,8±1,4	126,7±1,9	<0,001
G 00-G 99 Bolile sistemului nervos	222,2±6,1	392,2±4,0	<0,001
H 00-H 59 Bolile ochiului și anexelor sale	27,7±2,1	6,6±3,4	>0,05
D 00-D 99 Bolile organelor sanguine	466,6±8,7	600,0±5,2	<0,05
I 00-I 99 Bolile aparatului circulator	41,6±2,1	26,6±1,8	>0,05
J 00-J 99 Bolile aparatului respirator	1330,5±16,1	1160,0±8,6	<0,001
H 60-H95 Bolile urechii și apofizei mastoide	34,7±1,7	13,3±2,1	>0,05
K 00-K93 Bolile aparatului digestiv	291,6±3,2	143,3±2,3	<0,001
N 00-N99 Bolile aparatului genito-urinar	104,2±4,6	25,5±2,0	<0,05
L 00-L 99 Bolile pielii și țesutului subcutan celular	318,6±3,0	520,0±4,8	<0,001
Q 00-Q99 Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale	83,3±5,2	20,0±2,6	<0,001
Total	3097,4±4,8	3369,5±3,5	>0,05

Analizând structura nozologică a morbidității prin maladii ale aparatului respirator la copiii din oraș, observăm o prevalență a acestora în sectorul cu aer poluat (1330,5‰ contra 1160,0‰, *tab. 4*).

În structura nozologică a patologiei aparatului respirator la copiii ambelor sectoare prevalează pneumoniile acute, bronșitele acute și obstructive, IRA, tonsilitele cronice (*tab.5*).

Tabelul 5

Indicii morbidității prin patologie bronhopulmonară la copiii sectoarelor cu grad diferit de poluare a aerului atmosferic, ‰

Nozologii	Sector cu apă poluată	Sector de control cu apă relativ pură	p
	M±m	M±m	
Astm bronșic	12,9±9,1	19,4±11,1	>0,05
IRVA frecvente	65,0±20,0	71,0±20,7	>0,05
Pneumonie	155,8±29,3	174,2±30,6	>0,05
Bronșită acută	155,8±29,3	45,2±16,7	<0,01
Bronșită obstructivă	77,9±21,7	38,7±15,6	>0,05
Hipertrofie a vegetațiilor adenoide	19,5±11,2	45,2±16,7	>0,05
Rinofaringită	58,5±19,1	25,8±12,8	>0,05
Laringotraheită	39,0±15,6	6,5±6,4	>0,05
Tonzilită cronică	90,9±23,3	129,0±27,1	>0,05

Analiza detaliată a structurii patologiilor aparatului respirator la copiii sectorului de bază a demonstrat că în sectorul cu aer atmosferic poluat prevalează patologia respiratorie alergică. Astfel, astmului bronșic îi revin 2% din cazuri; bronșitelor obstructive recidivante – 25%; laringotraheitelor stenozante – 4,1%.

Studiul a constatat o prevalență semnificativă a alergiei alimentare la copiii de la oraș comparativ cu copiii din sate (respectiv 72,0% și 50,4%). De menționat că rezultatele obținute indică o frecvență sporită a alergiei alimentare la copii din familii cu o stare socio-economică mai favorabilă, fapt care se explică, posibil, prin utilizarea frecventă în aceste familii a produselor cu un potențial alergizant

puternic (produse de patiserie, băuturi carbogazoase, mezeluri cu conținut sporit de coloranți, conservanți, fructe exotice etc.).

Este de remarcat ponderea marcantă a afecțiunilor alergice poliorganice (sindrom atopic) la copiii din sectorul cu aer poluat, comparativ cu cei din sectorul de control. Astfel, la 82,2±1,6% din copii cu maladii alergice din sectorul menționat s-au înregistrat 2 sau mai multe maladii alergice. În sectorul de control numai 51,2±2,0% din copii aveau un tablou similar ($p < 0,001$).

Situația nesatisfăcătoare a stării de sănătate a copiilor și adolescenților este o problemă importantă nu numai medicală, dar și social-economică, deoarece înrăutățirea sănătății copiilor și adolescenților conduce la reducerea posibilităților de obținere a unui spectru larg de cunoștințe, limitarea posibilităților în alegerea profesiilor, la afectarea funcțiilor reproductive ale viitorilor părinți etc.

Cele menționate reclamă necesitatea realizării programelor de stat elaborate în domeniul sănătății pornind de la particularitățile regionale elucidate.

Concluzii

Studierea situației ecologice în regiune poate orienta lucrătorii medicali în selectarea celor mai efective măsuri de prevenție a morbidității copiilor, ținând cont de particularitățile evidențiate pe parcursul studiului.

Bibliografie selectivă

1. Abu Amr S.S., Yassin M.M., *Microbial contamination of the drinking water distribution system and its impact on human health in Khan Yunis Governorate, Gaza Strip: Seven years of monitoring (2000–2006)*. Public Health, Volume 122, Issue 11, November 2008, p. 1275-1283.

2. Barta J., Mullo J., Del Cuvillo A. et al., *Air pollution and allergens*. J. Investig Allergol. Clin. Immunol., 2007, vol. 17, suppl. 2, p. 3-8.

3. Brenda M. A., *Drinking Water and Women's Health*. Journal of Midwifery & Women's Health, Volume 51, Issue 1, January-February 2006, p. 12-18.

4. *Centrul Național de Management în Sănătate. Rapoarte anuale*. www.sanatate-publica.md/areas/statistics/rapoarte.

5. Harpham T., *Urban health in developing countries: What do we know and where do we go?* Health & Place, Volume 15, Issue 1, March 2009, p. 107-116.

6. Kulkarni N., Grigg J. *Effect of air pollution on children*. Paediatrics and Child Health, Volume 18, Issue 5, May 2008, p. 238-243.

7. Rapoartele științifice anuale ale Laboratorului Pediatrie al IMSP ICȘDOSMșiC, aa. 1989-2008.

8. Rygaard M., Arvin E., Binning P.J., *The valuation of water quality: Effects of mixing different drinking water qualities*. Water Research, In Press, Corrected Proof, Available online 24 December 2008.

9. Sadeq M., Moe C. L., Attarassi B., Cherkaoui I. et. coll., *Drinking water nitrate and prevalence of methemoglobinemia among infants and children aged 1–7 years in Moroccan areas*. International Journal of Hygiene and Environmental Health. Volume 211, Issues 5-6, 1 October 2008, p. 546-554.

Rezumat

Autorii prezintă rezultatele studiilor epidemiologice realizate pe baza unui lot de 7000 de copii din 48 de sectoare: localități rurale cu un diferit grad de poluare a apei potabile și sectoare din municipiul Chișinău cu un diferit grad de poluare a aerului atmosferic. A fost stabilită o dependență corelativă directă între nivelul morbidității copiilor prin patologii gastroduodenale, respiratorii și nefro-urinare și nivelul de poluare a apei potabile. La copiii din sectorul cu aer atmosferic poluat a prevalat patologia respiratorie alergică și patologia atopică poliorganică.

Summary

The article presented for publication brings the results of the analytical epidemiological study which included 7000 children from 48 areas: rural settings with various drinking water pollution levels and urban areas (city of Chisinau) with different levels of air pollution. There was established a direct association between the children's morbidity indices with gastroduodenal, respiratory and kidneys disorders, and drinking water pollution. Children who were living in areas with polluted air manifested higher indices of allergic respiratory disease and multiple organ atopy.

ROLUL FACTORILOR INFECȚIOȘI-PARAZITARI ÎN EVOLUȚIA MALADIILOR ATOPICE LA COPII

Liubov Vasilos, d. h. în medicină, prof. univ., **Ala Cojocaru**, dr. în medicină, conf. cerc., **Adela Horodișteanu-Banuh**, dr. în medicină, cercet. șt., **Marina Aramă**, cercet. șt., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

În ultimele decenii se observă o tendință de creștere a morbidității infantile prin afecțiuni atopice, inclusiv dermatită atopică și astm bronșic. În Europa aproximativ $\frac{1}{4}$ din copii fac maladii atopice, patologia mai frecvent dezvoltându-se în perioada copilăriei precece, adică la preșcolarii și școlarii mici [9]. Predispoziția către dezvoltarea unei atopii, adică producerea intensă a anticorpilor anti-geni-specificali ai clasei IgE este ereditară și determină atât gradul de exprimare al reacției alergice, cât și specificul manifestărilor clinice [3]. În diferite perioade ale copilăriei se înregistrează diverse afecțiuni atopice. Astfel, pe parcursul primului an de viață cel mai frecvent se înregistrează dermatita atopică. S-a evidențiat că la 36% copii dermatita atopică decurge după mecanismul IgE determinat, iar factorul etiologic îl constituie alergenii alimentari, medicamentoși și infecțioși [4]. În scopul prevenirii sensibilizării este necesară diminuarea pătrunderii acestor alergeni în organismul copilului.

Un factor esențial de risc în inițierea afecțiunilor atopice în ultimul deceniu se consideră infecțiile și parazitozele. Unii autori menționează că infecția parazitara determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii [1]. Infecțiile parazitare (helmințoză ș.a.) sunt asociate în 47,7% cazuri cu dermatita alergică. Astfel, infecțiile sunt considerate sursa unor reacții imunopatologice, a răspunsului imun paradoxal, formării autoalergiei, menținerii unui „lanț continuu de inflamație”, inclusiv a pielii [2, 8]. Acțiunea helminților asupra organismului include un mecanism patogenetic dublu: acțiune directă asupra sistemului digestiv și activarea sistemului imun. Produsele rezultate din excreția helminților și toxinele lor induc activarea celulelor imuno-competente, hiperproducerea imunoglobulinelor, în special IgE, formarea complexelor imuni și deteriorarea imunității T-celulare.

În unele surse de specialitate este remarcat faptul că incidența astmului bronșic și a altor maladii alergice nu a crescut atât de brusc, având în vedere nivelul înalt de infestare cu helminți în populație comparativ cu țările mai avansate [7]. În afară de aceasta, în rândul populațiilor din regiunile endemice cu helmintiaze a fost stabilită corelația inversă dintre infestarea parazitara și alergice [1]. Explicația ar putea fi mecanismul imunosupresiv exercitat de helminți sau de prezența unui factor genetic care predispune spre alergice și rezistență la infecția parazitara.

„Ipoteza igienei” sugerează că expunerea la infecții în primii ani de viață influențează dezvoltarea sistemului imunitar la copil pe o cale „non-alergică”, ceea ce ar corespunde unui risc redus de apariție atât a astmului, cât și a altor boli alergice. Deși „ipoteza igienei” continuă să fie studiată, acest mecanism poate explica asociațiile observate între mărimea familiei, ordinea celor născuți, modul de îngrijire zilnică și riscul de astm [10].

Scopul studiului. Evaluarea relațiilor dintre nivelul infestării cu helminți și maladiile atopice la copiii din localități rurale cu diferit nivel de poluare a apei potabile.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat în cadrul Laboratorului Științific de Pediatrie, în baza evaluării IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la 70 de copii cu afecțiuni atopice (astm bronșic și dermatită atopică) și vârsta cuprinsă între un an și 16 ani, selectați randoizat din 2 localități rurale (Bălceana și Drăgușenii-Noi) ale raionului Hâncești, Republica Moldova.

Pentru evaluarea maladiilor atopice copiii au fost intervievați, supuși examenului medical complex, inclusiv investigațiilor de laborator. Aprecierea IgE și IL-4 s-a realizat prin metoda imunofermentației ELISA, folosind sistemele-test „Vector-Best” (Rusia) și „Immunotech” (Franța) după metodologia producătorului. Determinarea IgE specifice la helminți a fost efectuată prin metoda imunofermentației cu sistemul test IgE-AT-ИФТС (НПО «Микроген», Rusia).

Rezultate și discuții. Evaluarea IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la copii cu maladii atopice, din cele 2 localități rurale incluse în studiu, a relevat

un indice înalt de invazie helmintică – $58,5 \pm 5,9\%$. Astfel, în cazul a $32,8 \pm 5,3\%$ s-a determinat monoinvazia cu ascaride sau toxocari; la $21,4 \pm 5,8\%$ – invazia helmintică dublă (ascaride și toxocari) și în cazul a $4,2 \pm 2,3\%$ – invazia helmintică triplă (ascaride, lamblii intestinale și toxocari).

Rezultatele evaluării invaziei helmintice în raport cu patologia alergică suportată (35 de copii cu alergodermatoze și 35 – cu alergoze respiratorii) au relevat indici înalți de contaminare cu helminți atât în cazul copiilor cu dermatite atopice, cât și în cazul suportării astmului bronșic și bronșitelor obstructive. Astfel, în $54,2 \pm 6,6\%$ cazuri cei ce făceau dermatite atopice în paralel suportau și diverse forme de helmintiaze. Invazia cu helminți evaluată în contextul afecțiunilor alergice respiratorii (astm bronșic, bronșite obstructive recidivante) a fost prezentă în cazul a $68,5 \pm 5,5\%$ din totalul celor cu maladii alergice respiratorii.

Evaluarea structurii helmintiazelor la copii cu astm bronșic și bronșită obstructivă a relevat: în cazul a $54,1 \pm 6,6\%$ copii – monoinvazie cu ascaride, în $4,1 \pm 2,3\%$ cazuri – monoinvazie cu *Geardia intestinalis*, în $16,6 \pm 4,4\%$ cazuri – invazie dublă cu ascaride și toxocari, în $8,3 \pm 3,3\%$ – invazie dublă cu ascaride și *Geardia intestinalis*, în $16,6 \pm 4,4\%$ – invazie triplă (ascaride, toxocari și *Geardia intestinalis*).

Estimarea structurii helmintiazelor la copiii cu dermatite atopice a relevat: în cazul a $42,1 \pm 5,9\%$ – monoinvazie cu ascaride; în $10,5\%$ cazuri – monoinvazie cu toxocari; în $47,3 \pm 6,0\%$ cazuri – invazie dublă cu ascaride și toxocari.

Astfel, rezultatele cercetării IgE specifice pentru helminți la copiii ce suportă diferite afecțiuni alergice respiratorii au relevat un procentaj mai înalt al monoinvaziilor cu ascaride ($54,1 \pm 6,6\%$) comparativ cu lotul de copii cu alergodermatoze, unde mai frecvent s-a înregistrat invazie helmintică dublă cu ascaride și toxocari ($47,3 \pm 6,0\%$ cazuri). Ținem să remarcăm că numai la copiii cu astm bronșic și bronșite obstructive a fost depistată invazia helmintică triplă $16,6 \pm 4,4\%$, inclusiv prezența *Geardiei intestinalis*. Numai în lotul copiilor cu dermatite atopice, dimpotrivă, a fost remarcată prezența monoinvaziei cu toxocari – $10,5 \pm 3,6\%$.

La copii cu astm bronșic, estimarea valorilor medii ale IgE specifice ascaridei a relevat indici majorați de 2 ori comparativ cu valorile optime (respectiv $0,685 \pm 0,04$ și $0,337$); IgE specifice toxocarilor (respectiv $0,337 \pm 0,09$ și $0,0,165$) și la fel titrurile IgE specifice lamblii intestinale (respectiv $0,516 \pm 0,0,9$ și $0,244$) (fig. 1).

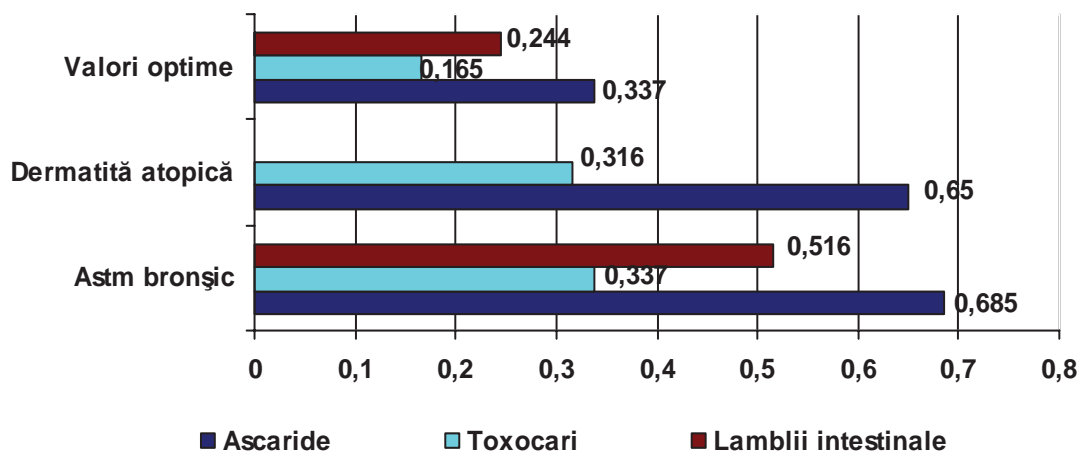


Fig. 1. Valorile indicilor IgE specifice pentru helminți la copii cu diferite forme nozologice ale maladiilor atopice

În lotul copiilor cu dermatită atopică au fost majorate de 2 ori numai titrurile respective toxocaroziei $0,316 \pm 0,05$; $p < 0,05$ și ascaridozei $0,650 \pm 0,0$; $p < 0,005$ comparativ cu valorile de normă, respectiv $0,165$ și $0,337$.

Astfel, rezultatele evaluării invaziei helmintice la copiii cu afecțiuni atopice (dermatită atopică și astm bronșic) au stabilit o înaltă contaminare cu helminți, aspect ce nu confirmă „ipoteza igienei” din unele referiri ale literaturii de specialitate, care relevă o corelație inversă între infestarea parazitată și alergice.

Comparând indicii IgE specifice pentru cele 3 grupe de helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la copiii cu maladii alergice din localități cu un nivel diferit de poluare a factorilor de mediu, am constatat un procentaj mai înalt al invaziei helmintice la cei din localitatea cu grad înalt de poluare a factorului hidric (s. Bălceana) – $70 \pm 2,3\%$ comparativ cu $57,1 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$) înregistrate la copiii localității de control (Drăgușenii-Noi). Ținem să remarcăm că în localitatea nefavorabilă din punct de vedere ecologic, conform calității apei potabile, mai frecvent au fost depistate invazia helmintică dublă și triplă – $85,6 \pm 1,3\%$ comparativ rezultatelor obținute în cazul evaluării invaziei helmintice la copiii din s. Drăgușenii-Noi, unde în cadrul acestui lot de copii numai în $25,0 \pm 2,5\%$ cazuri s-a relevat invazia helmintică dublă ($p < 0,001$), iar în restul $75,0 \pm 1,8\%$ din cazuri s-a determinat monoinvazia cu helminți.

La copiii cu afecțiuni atopice din localitatea cu grad înalt de poluare a apei potabile estimarea valorilor medii ale IgE specifice la ascaride a relevat indici majorați aproximativ de 2 ori comparativ cu valorile obținute la cei din localitatea unde apa potabilă corespunde cerințelor sanitar-igienice, respectiv $0,467 \pm 0,111$ și $0,248 \pm 0,123$; $p < 0,05$. Titrele IgE specifice la toxocari s-au dovedit a fi majorate de 0,5 ori în satul Bălceana comparativ valorilor optime, respectiv $0,242 \pm 0,075$ față de 0,165, diferențele fiind statistic nesugestive; pe când în localitatea Drăgușenii-Noi titrele IgE specifice la toxocari se încadrau în limitele normei. Nivelul IgE la *Giardia intestinalis* în ambele localități se încadra în limitele valorilor optime (fig. 2).

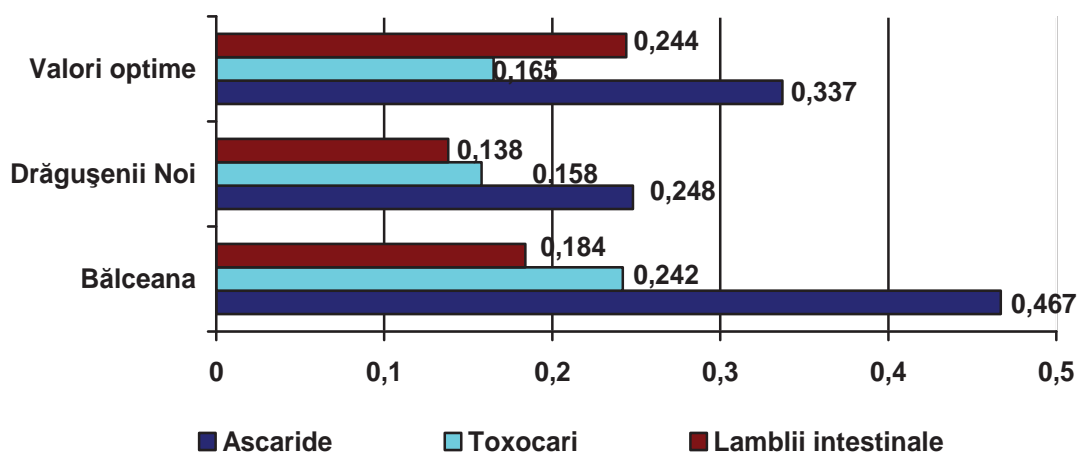


Fig. 2. Valorile indicilor IgE specifice pentru helminți la copiii cu maladii atopice din localități cu nivel diferit de poluare a apei potabile

În ultima perioadă, unul din mecanismele patogenetice de bază ale patologiilor atopice se consideră tulburarea reglării sintezei IgE la nivelul producției IL-4, fapt care a fost pus la baza conceptului despre dezechilibrul producției citokinelor, limfocitelor Th1 și Th2 în patogenia alergiei [5]. Astfel, atopia este definită drept o producție exagerată a IgE sub influența fluxului antigenic ai factorilor de mediu. La baza atopiei stau, astfel, tulburările imunității la care sporește activitatea celulelor Th2, sintezatoare de IL-4, 5, 6, 9, 13, 16, care la rândul lor stimulează limfocitul B spre producția de IgE, induc activizarea și proliferarea eozinofilelor, sporesc expresia antigenului de histocompatibilitate de clasa II, servesc drept factor de creștere a mastocitelor.

Mai mulți autori menționează că infecția parazitara determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii [8]. Helminții reprezintă paraziți vermiformi multicelulari, în general bine tolerați, având o prevalență înaltă a infestării în populațiile native, ceea ce indică dezvoltarea pe parcursul filogenezei a metodelor moleculare sofisticate de evaziune și supresiune imună.

În egală măsură, helminții au exercitat o influență majoră asupra procesului evolutiv al sistemului imun la vertebrate, posibil cu formarea multor aspecte ale răspunsului Th2 care există în prezent. Cu siguranță, imunitatea față de mulți paraziți este Th2 dependentă, cu toate că pare paradoxală prevalența în infecțiile parazitare umane a răspunsului dominant Th2, coexistent cu infecția persistentă. Ineficiența imunității Th2 poate fi rezultatul răspunsului exercitat de celulele T regulatorii care con-

strâng procesul inflamator și componentele efectorii, în paralel cu „fenotipul Th2 modificat” descris la pacienții alergologici [1, 2]. Există dovezi în favoarea unui răspuns Th2 „modificat” în cadrul infestării cu helminți: spre exemplu, pacienții cu infecții grave prezintă un nivel foarte înalt de IgG4, însă o cantitate relativ joasă de IgE, în timp ce răspunsul proliferativ specific al limfocitelor T este dereglat, fiind prezentă eliberarea redusă de IL-5, în ciuda unei eliberări normale de IL-4 [6].

Ținem să remarcăm că indicii IL-4 evaluați în cadrul studiului efectuat de Laboratorul de Pediatrie al ICȘDOMC, de asemenea, s-au încadrat în limitele valorilor optime. Totuși, la copiii cu astm bronșic, care aveau titrurile IgE specifice pozitive la helminți, indicii IL-4 s-au dovedit a fi ușor majorați comparativ cei ai copiilor cu dermatită atopică asociată cu helmintiază, respectiv $42,33 \pm 1,2$ față de $22,64 \pm 0,7$ pg/ml; $p < 0,005$. La fel, indicii IL-4 erau ușor majorați și la copiii cu afecțiuni atopice din localitatea cu nivel înalt de poluare a factorului hidric – $30,89 \pm 14,3$ comparativ cu datele obținute la copiii din localitatea de control – $19,4 \pm 7,4$ pg/ml, în ambele cazuri fiind în limitele valorilor de normă.

Cercetările imunologice efectuate în cadrul studiului la copii cu maladii alergice și titruri specifice pozitive la helminți au stabilit că în majoritatea cazurilor dermatita atopică și astmul bronșic decurg după mecanismul IgE determinat. Aprecierea nivelului IgE totale la copiii cu maladii alergice și titruri pozitive la helminți a înregistrat valori supranormative (hiper-IgE -emie) în medie în $80,0 \pm 2,4\%$ din toate cazurile ($70,0\%$ din cazurile de astm bronșic; $72,7\%$ din cazurile de dermatită atopică). Estimarea IgE la copiii cu astm bronșic a relevat majorarea valorilor de circa 6-7 ori comparativ cu norma, iar la cei cu dermatită atopică – de 2-3 ori, respectiv $499,05 \pm 13,6$ și $196,71 \pm 5,3$ UI/ml, $p < 0,005$. În localitatea cu condiții ecologice nefavorabile 80% din copii cu maladii alergice și titruri pozitive de helminți prezentau hiper-IgE severă ($150-1090$ UI/ml), nivelul mediu al acestui indice constituind $354,83 \pm 74,6$ UI/ml. În localitatea de control numai 50% din copii cu maladii alergice prezentau hiper-IgE-emie ($78-700$ UI/ml, nivel mediu $164,65 \pm 37,8$ UI/ml).

Astfel, rezultatele evaluării patologiei atopice la copiii cu invazie helmintică permit a trage următoarele **concluzii**:

1. Înalta contaminare cu helminți a copiilor cu afecțiuni alergice (dermatită atopică și astm bronșic) confirmă ipoteza că infecția parazitară determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii.

2. A fost relevată importanța practică a diagnosticului screening IgE specifice la helminți în cazul copiilor suspectați de afecțiuni atopice și al celor ce locuiesc în zone ecologic compromise. Totodată, a fost confirmată necesitatea efectuării măsurilor curativ-profilactice antihelmintice.

Bibliografie selectivă

1. Araujo M.I., Hoppe B., Medeiros M.JR. et al., *Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma*. J Infect Dis, 2004, vol. 190, p. 1797-1803.
2. Capron A., Dombrowicz D., Capron M., *Helminth infections and allergic diseases: from the Th2 paradigm to regulatory networks*. Clin Rev Allergy Immunol, 2004, vol. 26, p. 25-34.
3. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M. et al., *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clin Exp Allergy, 2005, vol. 35, no. 9, p. 1113-24.
4. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K. et al., *The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study*. Allergy, 2004, vol. 59, no. 12, p. 1318-25.
5. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)*, 2006, p. 2-90.
6. Maizels R.M., Balic A., Gomez-Escobar N. et al., *Helminth parasites: masters of regulation*. Immunol Rev, 2004, vol. 201, p. 89-116.
7. Peisong G., Mao X-Q., Enomoto T. et al., *An asthma associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of Ascaris worm infection*. Genes Immun, 2004, vol. 5, p. 58-62.
8. Pinelli E., Withagen C., Fonville M. et al., *Persistent airway hyperresponsiveness and inflammation in Toxocara canis infected BALB/c mice*. Clin Exp Allergy, 2005, vol. 35, p. 826-832.
9. Robertson C.F., Strachan D.P., *ISAAC Steering Committee. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children*. International Journal of Epidemiology, 2008, vol. 37, p. 573-582
10. Yazdanbakhsh M., Kremsner P.G., Van Ree R., *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis*. Science, 2002, vol. 296, p. 490-494.

Rezumat

Studiul realizat prezintă rezultatele evaluării IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la 70 de copii cu afecțiuni atopice (astm bronșic și dermatită atopică), care locuiesc în localități rurale, ce diferă după gradul de poluare a apei potabile. Cercetările efectuate au relevat o înaltă contaminare cu helminți a copiilor, aspect ce confirmă ipoteza că helmintiazele se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii și relevă importanța practică a diagnosticului screening IgE specifice la helminți în cazul copiilor ce locuiesc în zone ecologic compromise, suspecți de afecțiuni atopice.

Summary

The accomplished study was aimed to assess specific IgE levels in correlation with helminthes infection (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara* and *Giardia intestinalis*) at 70 children with atopic disorders, namely asthma and atopic dermatitis, who are living in rural areas of the republic with various degree of the drinking water pollution. There was revealed a high parasitic infection of children, thus confirming the fact that helminthes represents an interrelating factor in the atopy development at pediatric population. The study underlines practical importance of the diagnostic screening for parasite specific IgE in children suspected to have atopic disorders and living in the environmentally unfavorable regions.

UTILIZAREA DRENAJULUI LIMFATIC ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PIELONEFRITELOR GESTAȚIONALE ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Marin Rotaru, dr. h. în medicină, prof. univ., **Vadim Scarlat**, cercet. șt. stagiar, **Natalia Arapu**, cercet. șt. stagiar, **Svetlana Jubârcă**, cercet. șt. stagiar, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Laboratorul științific Obstetrică

În ultimii ani se observă o creștere progresivă a pielonefritei acute la gravide, constituind 10-12,5%. Sarcina asociată cu pielonefrită induce următoarele complicații: gestoza severă, insuficiența fetoplacentară, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, iminența de naștere prematură, insuficiența renală etc.

Sistemul limfatic contribuie la toate procesele vitale ale organismului, de aceea soluționarea unor probleme ale limfologiei este importantă pentru orice domeniu al medicinei. În fiecare proces inflamator, indiferent de etiologie și patogeneză, este implicat sistemul limfatic [8, 9].

Este bine cunoscut faptul că în cadrul afecțiunilor renale în sistemul limfatic al organului și al organismului se declanșează multiple schimbări patologice. În lista lor intră blocarea colectorilor limfatici, lezarea capilarelor limfatice și nu în ultimul rând dereglarea circulației lichidului tisular în organ. Tulburările reologiei sângelui și limfei în direcția majorării viscozității lor, care se depistează în cadrul afecțiunilor renale, corelează cu expresivitatea hipoxiei și acidozei, cauzează dereglarea microcirculației în rinichi. Deoarece în cadrul majorității proceselor patologice de origine infecțioasă se mărește în primul rând permeabilitatea barierei limfatice, din focarele inflamației nimeresc de 3 ori mai mulți microbi, toxine, metaboliți în limfă decât în sânge. Se declanșează dereglarea producerii și încetinirii circulației limfei, se lizează parametrii reologici ai lichidului interstițial și ai limfei [8, 9, 10].

Aceste schimbări ale homeostazei argumentează necesitatea administrării preparatelor antimicrobiene. Devine evidentă necesitatea normalizării transportului humoral în sistemul "sânge-interstițiu-limfă-sânge". Metodele acestor influențări curative stimulează drenajul limfatic, corecția sistemului de coagulare, anticoagulare și fibrinoliză, a limfei și caracteristica ei reologică [8, 9].

Stimularea drenajului limfatic se aplică cu scopul de a normaliza circuitul limfatic în organ, deoarece dereglările microcirculației limfatice sau transportul interstițial humoral acționează negativ asupra hemomicrocirculației și împiedică vindecarea infiltrației patologice a parenchimului renal, amplificarea efectului dezintoxicant (pe calea extragerii din țesuturi a metaboliților patologici).

Dereglarea funcției de dren a sistemului limfatic duce la apariția sindromului toxemiei endogene. Exo- și endotoxinele de proveniență viral-bacteriană pătrund în sânge, iar mai apoi în sistemul limfatic, dar în cazul insuficienței funcționale a acestuia se rambursează în sânge, provocând intoxicația generală a organismului.

Actualmente în lume au fost obținute remedii complexe de infuzie și limfodrenaj cum ar fi Sorbilact și Reosorbilact, care dispun de o hiperosmolaritate și contribuie la trecerea lichidului interstițial în sistemul vascular, facilitând îmbunătățirea microcirculației și perfuziei tisulare și contribuind la rezolvarea problemei privind îmbunătățirea endoecologică a întregului organism.

Pentru o activitate vitală normală a organismului și o desfășurare adecvată a metabolismului azotat este necesară o anumită componentă calitativă și cantitativă de aminoacizi. Apariția dezechilibrului aminoacidic este dictată de legea concurenței biologice, conform căreia mărirea relativă a cantității unui aminoacid dereglează transportul și includerea altor aminoacizi în lanțul polipeptidic [1, 13].

Perturbarea echilibrului de aminoacizi se poate solda cu dereglări morfologice și funcționale, al căror mecanism este incomplet elucidat până în prezent. Mai mult ca atât, dereglarea homeostazei aminoacizilor liberi duce, conform viziunilor contemporane, la un proces patologic nou sau complică evoluția unei maladii deja existente.

Fondul aminoacidic, format în urma descompunerii alimentelor, se utilizează pentru biosinteza proteinelor, pentru cheltuieli energetice și formarea produșilor metabolici care urmează să fie eliminați. Cea mai mare parte de reacții de transformare a aminoacizilor are loc în ficat, unde se sintetizează majoritatea proteinelor plasmatică. Aici se sintetizează un șir de compuși azotați, baze purinice și pirimidinice, acidul uric, creatinina, ureea, un șir de aminoacizi neesențiali, care sunt transportați din ficat și se elimină cu urina. În paralel cu tulburările statutului hormonal la gravide și lăuze au loc și modificări ale metabolismului azotat, preponderent al aminoacizilor. Aceștia, însă, constituie substratul principal de formare a proteinelor, tot ei se antrenează în sinteza diferitor hormoni, substanțe biologice active și fermenți [1, 2, 4, 12].

E necesară elaborarea și argumentarea metodelor inedite de prognozare, diagnostic și tratament precoce al hipoxiei cronice intrauterine a fătului, a retardului fetal, nefropatiei, preeclampsiei, eclampsiei. Cantitatea excesivă a unor aminoacizi are efect teratogen și fetotoxic (spina bifida, anencefalie).

Triptofanul este un analog al serotoninei, studierea lui permite prognozarea unor reacții stresorice (hipoxie, asfizie, hipoglicemie, dezadaptări de termoreglare) care pot apărea la nou-născut imediat după naștere [15, 17].

Scopul lucrării. Elaborarea unei noi tactici de conduită și tratament al gravidelor cu pielonefrită prin utilizarea sorbilactului, reosorbilactului și fibrofitului în complexul de tratament cu scop de stimulare a drenajului limfatic. Studiul influenței drenajului limfatic asupra metabolismului aminoacizilor.

Materiale și metode. Sub supravegherea noastră s-au aflat 145 de gravide cu pielonefrită gestațională. 85 de gravide din grupul I au primit tratament tradițional în asociere cu remedii ce stimulează drenajul limfatic și interstițial umoral (Sol. Reosorbilact 200 ml i/v timp de 2 zile, apoi Sol. Sorbilact 200 ml i/v timp de 3 zile, în asociere cu enterosorbentul autohton Fibrofit câte 15 gr de 2-3 ori/zi timp de 7 zile în asociere cu antibioticoterapia, uroseptice, fitoterapice). Grupul II a fost constituit din 60 de gravide tratate prin metoda tradițională (antibioticoterapia, terapia infuzională, fitoterapice, desensibilizante, spasmolitice, uroseptice, fitoterapice). Grupul III l-au constituit 25 de gravide sănătoase.

Pentru evaluarea dinamicii stării gravidei în procesul tratamentului s-a apreciat: starea generală a gravidei, tulburările de microcirculație și dereglările hidroelectrolitice, colorația tegumentelor, prezența și durata febrei, durerilor lombare etc.

Pentru evaluarea gravității patologiei renale (analiza generală a urinei, proba Niciporenko, bacteriologia urinei, biochimia generală a sângelui, CUS a sistemului urinar) și dinamica sindromului toxemiei endogene au fost folosite în complex metode uzuale clinico-instrumentale acceptabile și metode speciale: examinarea sângelui periferic cu calcularea indexului leucocitar de intoxicație, aprecierea concentrației substanțelor cu masa moleculară mică și medie și aprecierea metabolismului aminoacidic.

Prelucrarea statistică a fost efectuată în programul Microsoft Excel. Datele prezentate constituie media \pm eroarea mediei. Veridicitatea diferenței a fost apreciată cu ajutorul criteriului Student. Veridică a fost diferența $p \leq 0,05$.

Rezultate și discuții. Incidența pielonefritei gestaționale în IMSP ICȘDOSMșiC pe parcursul anilor 2006-2008 a crescut de la 2,7% până la 3,1%.

Vârsta medie în toate trei grupuri a constituit 21-25 de ani. De menționat că în toate grupurile predomină nuliparele (88,3% cazuri).

Cel mai des pielonefrita gestațională este depistată pentru prima dată la vârsta de gestație 22 - 28 de săptămâni (grupul I –25%, grupul II – 20%) ($p \leq 0,05$).

Analizând lotul de gravide, am constatat că timpul aflării în staționar prevalează la grupul II de control (mai mult de 9 zile – 43,3%). Gravidele din grupul II de control au fost internate repetat din cauza acutizării procesului inflamator în rinichi în 25% cazuri (a doua internare), pe când în grupul I de bază internarea repetată a constituit 5%.

Analizând numărul de antibiotice administrate în tratamentul obișnuit al pielonefritelor gestaționale la gravidele din grupul II de control, s-a constatat că în 56,6% cazuri sunt administrate două și mai multe preparate, pe când în grupul I de bază s-au folosit numai în 5% cazuri două preparate ($p \leq 0,05$).

Pe parcursul sarcinii am stabilit că în 80% cazuri pielonefrita a fost în asociere cu iminența de naștere prematură, anemia a constituit în grupul I de bază 30% cazuri, pe când în grupul II de control 50% ($p \leq 0,05$).

Utilizarea metodei date, a terapiei complexe care stimulează drenajul limfatic în pielonefrita gestațională denotă o ameliorare a indicilor hemogramei începând cu ziua a 3-a de tratament, astfel Hb s-a majorat de la 99.4 ± 10.6 până la 101.8 ± 21.6 . În grupul-martor, la începerea tratamentului Hb a constituit 97.9 ± 15.9 , iar după tratament 96.3 ± 13.4 ($M_1/M_2 - 1.7\%$).

Normalizarea numărului de leucocite s-a produs la a 5-a zi de tratament în grupul I, unde a constituit 6.5 ± 1.3 , pe când în grupul II de control acest indice a fost de 7.4 ± 1.4 .

Viteza de sedimentare a hematiilor s-a micșorat în grupul I și a constituit $21 \pm 7\%$, pe când în grupul II se observă o reducere neînsemnată – $29 \pm 15\%$.

Scăderea numărului de nesegmentate în analiza generală a sângelui s-a apreciat în grupul I – $6 \pm 1\%$, pe când în grupul II – $7 \pm 2\%$.

Dinamica indicilor hemostaziei sub acțiunea terapiei complexe și a celei obișnuite

Nr. d/o	Indicii	Grupul I martor, n=85		Grupul II, n=60		M ₁ /M ₂ (%)	p≤0,05
		până la trat.	după trat.	până la trat.	după trat.		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Hemoglobina	99.4±10.6	101.8±21.6	97.9±15.9	96.3±13.4	2.4 -1.7	
2	Eritrocite	3.2±0.3	3.4±0.3	3.1±0.5	3.1±0.4	7.6 -0.1	*
3	Ic. Culoare	0.823±0.210	0.90±0.05	0.85±0.05	0.86±0.03	9.0 0.6	*
4	Leucocite	9.6±1.057	6.5±1.3	10.7±10.1	7.7±1.4	-356.0 -39.0	**
5	VSH	32±14	21±7	31±20	29±15	-53.1 -7.3	*
6	Neseg.	11±6	6±1	10±7	7±2	-78.8 -29.2	**
7	Segmentate	67±4	69±4	68±6	70±2	2.9 2.7	**
8	Eozinofile	2±2	1±1	2±3	1±2	-63.0 -30.4	*
9	Limfocite	17±6	18±4	18±5	18±4	4.5 3.4	

10	Monocite	3±1	3±2	3±2	2±2	-23.8 -37.2	**
11	Hematocrit	0.35±0.02	0.38±0.01	0.33±0.04	0.34±0.04	9.6 3.5	*

Folosirea terapiei complexe în tratamentul pielonefritei gestaționale a îmbunătățit vădit probele funcționale renale și cele ale analizelor de urină.

Nr. d/o	Indicii	Grupul I martor, n=85		Grupul II, N=60		M ₁ /M ₂ (%)	p≤0,05
		până la trat.	după trat.	până la trat.	după trat.		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Creatinina urinei	8.54±2.64	6.76±2.26	8.22±3.65	6.83±2.63	-26.3 -20.4	**
2	Filtrația glomerulară	107.56±50.94	118.24±27.58	85.8±52.6	123.56±40.35	9.0 30.5	*
3	Reabsorbția	97.92±1.99	99.51±4.02	96.48±4.0	98.29±1.80	1.7 1.8	**
4	D/min	0.75±0.26	1.03±0.25	0.80±0.39	1.22±1.56	27.3 34.7	**
5	Volumul urinei	1076±355	1560±153	1130±543	1354±430	31.1 16.5	**

Pielonefrita gestațională a cauzat apariția următoarelor complicații: polihidramniosul – 4,1%, oligoamniosul – 1,6%, infecția intrauterină a fătului – 7,5%, retard de dezvoltare intrauterină a fătului – 11,6%, insuficiență circulatorie – 5%, hipoxie cronică intrauterină a fătului – 16,6%, preeclampsia severă – 26% în ambele grupuri studiate.

O atenție deosebită necesită prematuritatea, care a constituit 21,6% cazuri, și mortalitatea neonatală precoce în 5% cazuri în lotul II, pe când în lotul de bază prematuritatea și mortalitatea neonatală precoce nu s-au apreciat.

Structura patologiilor în travaliu în ambele loturi a constituit RPPA – 18,33% cazuri în grupul II de control și 10% cazuri în grupul I de bază; insuficiența primară și secundară a forțelor de contracție a constituit 19% în grupul II de control și 7,5% în grupul I de bază. Hipotonia uterină în perioada de lăuzie precoce a constituit 3,3%, hipoxia acută s-a constatat în 1,6% cazuri în grupul II, pe când în grupul I nu s-a înregistrat.

În 7,5% cazuri nașterea s-a terminat cu efectuarea operației cezariene în grupul I de bază și în 11,7% cazuri în grupul II de control ($p \leq 0,05$).

Analizând perioada de travaliu, am constatat că sarcina s-a finisat cu naștere la termen a fătului în 78,4% cazuri în ambele loturi, pe când nașterea prematură a constituit 21,6% cazuri; nou-născuții cu retard de dezvoltare intrauterină au constituit 16,6% cazuri în ambele grupuri.

Starea funcțională a organismului este determinată de caracterul, stabilitatea și echilibrul proceselor metabolice. Deteriorarea oricărei verigi a metabolismului duce la o reacție în lanț de dereglări interdependente.

Pentru o activitate vitală normală a organismului și o desfășurare adecvată a metabolismului azotat este necesară o anumită componentă calitativă și cantitativă de aminoacizi. La apariția dezechilibrului aminoacidic acționează legea concurenței biologice, conform căreia mărirea relativă a cantității unui aminoacid dereglează transportul și includerea altor aminoacizi în lanțul polipeptidic. Schimbările apărute în metabolismul aminoacidic la gravidele cu pielonefrită gestațională au relevat următoarele rezultate:

- în plasma sanguină a gravidelor cu pielonefrită gestațională se observă o scădere a conținutului aminoacizilor liberi (AL) în medie 22-27% ($p \leq 0,05$);
 - cea mai vădită scădere se înregistrează la aminoacizii liberi glicogeni (34-37%).
- O insuficiență marcată se observă și în rândul aminoacizilor liberi proteinogeni cu 23-28%, ceea

ce explică insuficiența aportului de aminoacizi în organism sau dereglarea absorbției din intestinul gravidelor cu pielonefrită gestațională.

Componența aminoacizilor liberi imunoactivi scade până la 19-22%. Acești aminoacizi formează proteine imunoactive ale organismului și duc la intensificarea producerii T-limfocitelor, măresc eliberarea antigenilor specifici [1, 2]. Scăderea vădită a aminoacizilor liberi imunoactivi la gravidele cu pielonefrită poate conduce la apariția focarelor de infecție în alte organe ale organismului gravidei.

În analizele noastre s-a evidențiat o scădere pronunțată a concentrației ornitinei (96%), glutaminei (46-56%), leucinei (33-52%), metioninei (32-42%). Este argumentat faptul că glutamina joacă un rol primordial în activitatea limfocitelor și macrofagelor [3, 4, 1]. Scăderea glutaminei contribuie la apariția unei reacții a sistemului imun al organismului.

Concentrația comparată a aminoacizilor în toate grupurile investigate

<i>Denumirea aminoacizilor</i>	<i>Gravidele sănătoase</i>	<i>Gravidele cu pielonefrită gestațională grupul I până la trat. complex</i>	<i>Gravidele cu pielonefrită gestațională grupul II până la trat. obișnuit</i>
Ac. Cisteinic	9,0±1,9	11,1±2,2*	11,2±2,6*
Taurina	73,9±15,2	57,9±11,9*	55,8±12,4*
Cisteina	38,2±10,4	61,8±10,9*	59,61±1,3*
Gomocisteina	10,7±2,0	17,8±3,0*	18,25±3,6*
Metionină	15,6±2,6	11,8±1,8*	10,9±1,9*
Σ A.I.A.	147,8±17,6	160,4±16,2*	155,9±14,5
Triptofan	18,4±3,4	35,4±6,5*	36,4±7,1*

* - ($p \leq 0,05$)

Din toate rezultatele obținute se observă o creștere evidentă a concentrației unor aminoacizi din plasma sanguină. Este ridicată și concentrația de gomocisteină – 40-41%, triptofan – 48-49%, etanolamină – 29-33% ($p \leq 0,05$).

În același timp, se observă schimbări evidente în metabolismul azotat (ureia și amoniacul). Concentrația ureei este scăzută până la 73-77%, pe când concentrația amoniacului este ridicată – 47-56%. Acest fenomen duce la apariția hiperamonemiei la gravide [13,15]. Actualmente, o concentrație mai mare de 100 mkm/l a amoniacului presupune prezența patologiei metabolice, dar și apariția dereglărilor funcționale ale ficatului și ale sistemului nervos central [13,14,15].

Asupra dereglărilor funcționale ale hepatocitelor la gravidele cu pielonefrită gestațională indică rezultatele obținute, și anume Indexul Fișer (2,2-2,3 în comparație cu 2,95 la gravidele sănătoase).

Analiza comparată a rezultatelor obținute după administrarea tratamentului complex și obișnuit relevă o creștere a cantității de aminoacizi liberi în ambele grupuri (27% în grupul cu tratament complex și 22% în cel cu tratament obișnuit) ($p \leq 0,05$). Cantitatea de aminoacizi liberi proteinogeni crește cu 8,1-8,8% în ambele grupuri.

Crește numărul de aminoacizi liberi imunoactivi – 6,6% în grupul cu tratament complex și 4,7% în grupul cu tratament obișnuit, cu îmbunătățirea statutului imun al organismului gravidelor.

În ceea ce privește concentrația gomocisteinei, aceasta scade cu 18,6% în grupul cu tratament complex și cu 26,2% în cel cu tratament obișnuit. Acest rezultat se lămurește prin particularitățile sorbenților, care fac parte din tratamentul complex, în urma căruia ei „absorb” gomocisteina din țesuturi în plasma sanguină.

Concentrația comparativă a aminoacizilor după tratament în toate grupurile investigate

<i>Denumirea aminoacizilor</i>	<i>Gravidele sănătoase</i>	<i>Gravidele cu pielonef. gestațională grupul I după trat. complex</i>	<i>Gravidele cu pielonef. gestațională grupul II după trat. obișnuit</i>
Ac. Cisteinic	9,0±1,9	9,4±1,5	9,2±1,8
Taurina	73,9±15,2	65,0±8,3*	57,7±14,0*
Cisteina	38,2±10,4	47,4±11,2*	44,7±11,5*
Gomocisteina	10,7±2,0	15,0±4,1*	14,4±3,0*

Metionina	15,6±2,6	13,2±2,3*	13,9±1,9*
Σ A.I.A.	147,8±17,6	140,0±21,3	140,0±21,3
Triptofan	18,4±3,4	27,3±7,9*	30,1±6

* - ($p \leq 0,05$).

Concentrația triptofanului în ambele grupuri se reduce după tratament (29,4% în grupul cu tratament complex și 21,1% în grupul cu tratament obișnuit).

Indexul Fișer în ambele grupuri se mărește (11,3% în grupul cu tratament complex și 5,2% în grupul cu tratament obișnuit), ceea ce se explică prin influența și eficacitatea tratamentului complex asupra hepatocitelor ($p \leq 0,05$).

	Control	Până la trat.	După trat.
Tratament complex			
Indexul Fișer	2,95±0,39	2,31±0,25*	2,60±0,4*
Tratament obișnuit			
Indexul Fișer	2,95±0,39	2,20±0,30*	2,34±0,35*

Concentrația amoniacului descrește cu 39,1% în grupul cu tratament complex, pe când în grupul cu tratament obișnuit este de 30,2% ($p \leq 0,05$).

Nivelul de uree în plasmă scade în ambele grupuri cu 21-24%, dar mai evident se observă în grupul cu tratament complex.

Concluzii

1. În timpul sarcinii, nașterii și lăuziei apar un șir de complicații cauzate de pielonefrita gestațională (gestoză severă, insuficiență fetoplacentară, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, iminență de naștere prematură). După inițierea tratamentului complex cu stimularea drenajului limfatic, prematuritatea s-a redus cu 12%, gestoza severă s-a diminuat cu 18%. Retardul fetal a fost identic în ambele grupuri de studiu.

2. Drenajul limfatic îmbunătățește starea endoecologică a întregului organism și facilitează o însănătoșire mai rapidă cu 3 zile a gravidelor cu patologia sistemului urinar.

3. Concentrația de triptofan mai mare de 18.0 mkm/l în plasma sanguină a gravidei în trimestrul III este un indice de prognostic al reacțiilor stresorice ale nou-născutului.

4. Sporirea concentrației cu 0,5 mkm/l a gomocisteinei contribuie la apariția nefropatiei, diabetului zaharat gestațional, hipertensiunii arteriale induse de sarcină.

Bibliografie selectivă

1. Бегова С.В., Омаров Н.С.-М. *К вопросу коррекции гипергомоцистеинемии у многорожавших женщин с гестозом.* // Научные исследования, 2007, 4, 18-19.

2. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В., Сорочинская Е.И., *Способность некоторых иммуноглобулинов, входящих в состав белка, стимулировать тимусзависимый иммунный ответ.* // Бюлл. эксп. биол. и мед., 1986, №7, 4-17.

3. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д., Джобава Э.М., *Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности.* // Гинекология, 2006, т.8, 3, 16-30.

4. Кольман Я., Рем К.-Г., *Наглядная биохимия.* М., Мир, 2000. 212 с.

5. Ancâr Virgiliu, Ionescu Crângu, *Obstetrică,* București, Ed. Națională, 1999.

6. Andronescu D., Olteanu D., *Pielonefritele,* București, Ed. Medicală, 1996, 135/1/Alma Mater 41 bibliogr. p.132-136.

7. Cernetchi Olga, Sârbu Z., Dondiuc Iu., *Algoritm de diagnostic și tratament al infecției urinare la gravide.* Elab. metodică USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, 46 p.

8. Djugostran V., *Chimioterapie endolimfatică indirectă și enterosorbția în tuberculoza pulmonară.* // Monografie, Chișinău, 2001, 94 p.

9. Supciuc Viorica, *Morfologia sistemului limfatic,* USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2004, Medicina.

10. YU.M. Levin, *Endo-lymphatic and lymphotrope therapy*, Tashkent 1987.
11. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., *Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение*. М., 2002.
12. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В., *Гомоцистеин*, М., 2002.
13. Dumbrava V.-T., *Bolile ficatului. Scheme și tabele*. Vol.1. Chișinău, 2003.
14. Miga D.E., Roth K.S., *Hyperammonaemia: The silent Killer*. // *Southe Med.J.*, 1993, 86, 7, 742-747.
15. Newsholme P., *Glutamine and glutamate as vital metabolites*. // *Braz.J. Med. Biol.Res.*, 2003, 36, 2, 153-163.
16. Newsholme E.A., *The possible role of glutamine in some cells of the immune system and the possible consequence for the whole animal*. // *Experientia*, 1996, 52,5,455-459.
17. Zschocke J., Hoffmann G., *Vademecum Metabolicum Manual of Metabolic Paediatrics*. // Germany, GmBH, Milupa, 2004.

Rezumat

Utilizarea drenajului limfatic în tratamentul complex al pielonefritelor gestaționale facilitează o îmbunătățire a stării generale, a indicilor de laborator și o reabilitare stabilă a stării endoecologice a organismului.

Summary

Using of lymphatic drainage improve endoecological state of organism and facilitate a more rapid halter of pregnant women with gestational pielonefritis.

RATA NAȘTERII PRIN CEZARIANĂ ȘI FACTORII CE O INFLUENȚEAZĂ

Angela Marian-Pavlenco, dr. în medicină, **Ala Burlac**, dr. în medicină, **Victor Petrov**, dr. în medicină, conf. cercet., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, **Viorica Varodi**, medic primar, obstetrician ginecolog, Spitalul Municipal Satul Mare (România).

Operația cezariană (OC) este rezultatul final al pașilor întreprinși din momentul când nu mai este posibil de realizat acțiunile clinice recomandate. Nașterea prin cezariană este una din cele mai frecvente intervenții în cavitatea peritoneală din obstetrică-ginecologie și constituie o arie importantă a controverselor în legătură cu incidența acestei intervenții chirurgicale, care a crescut foarte mult în întreaga lume [2, 3, 4].

Actualmente, medicii au mai multe criterii care să-i ajute în luarea deciziei de a recurge la cezariană. Până la 30% din OC sunt practicate după un travaliu dificil și greoi (distocie) [2, 4]. Multe cezariene sunt efectuate în cazuri de urgență, atunci când fătul sau mama prezintă semne de suferință sau când apar complicații, ca cele ale cordonului ombilical sau ale placentei, de exemplu, placenta abruptio [7, 16]. Când există probleme cunoscute ale sarcinii sau factori de risc ce fac nașterea naturală nesigură, operația cezariană este planificată din timp [9, 11]. Exemple pentru astfel de probleme cunoscute din timp sunt fătul în poziție pelvină, placenta praevia, preeclampsia și, în unele cazuri, factori legați de o naștere cezariană anterioară [12, 15, 16]. Aproximativ o treime din nașterile cezariene sunt planificate din timp pentru femei care au mai suferit în antecedente o operație cezariană.

În ultimii 30 de ani s-a constatat o preocupare pentru sănătatea publică asociată cu sporirea ratei operației cezariene (ROC). Deși este un fenomen global, coordonarea în timp și rata sporirii au variat de la o țară la alta, de asemenea, persistând deosebirile vizibile în rate [12, 13, 14, 15].

Astfel, de exemplu, în SUA se remarcă o creștere dramatică a indicelui de OC – de la 4,5% în 1965 la 16,5% în 1980, ajungând la un nivel de 31,1% în 2006. În Rusia, proporția este următoarea: în 1985 – 3,3%, în 2002 – 15,5%, iar în 2006 – 17,9%. Această evoluție se observă și în Republica Moldova, unde ratele au sporit de la 7,1% în 2005 și 11,3% în 2007 (fig. 1).

Majoritatea discuțiilor în jurul subiectului abordat au drept scop reducerea procentului de nașteri prin cezariană [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. În 1985 OMS a declarat că depășirea ratei operației cezariene față de norma acceptată de 10-15% nu a fost asociată cu îmbunătățiri adiționale de sănătate. Afirmatia s-a bazat pe examinarea evaluărilor ratei operației cezariene și ratelor de mortalitate maternă și perinatală în diferite țări.

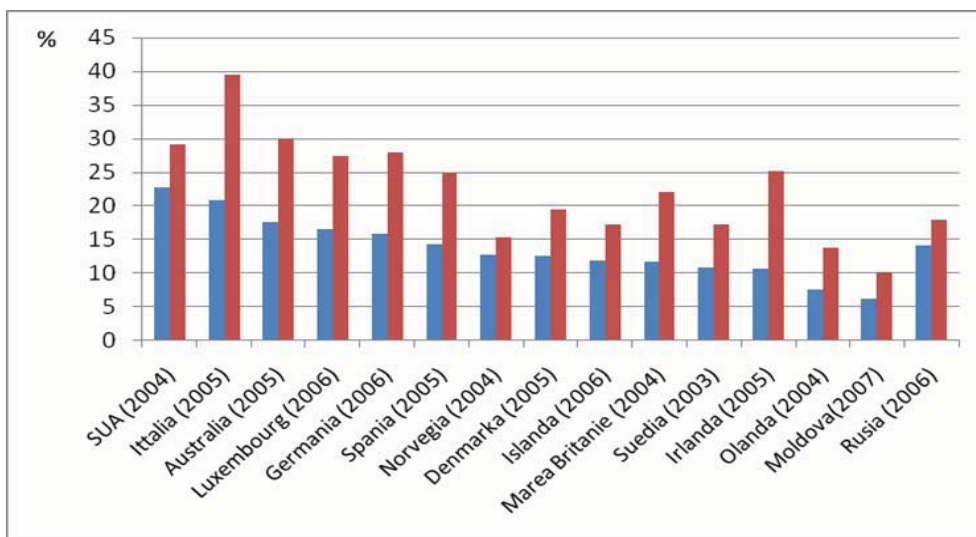


Fig.1. Rata OC în diferite țări

Scopul studiului constă în stabilirea ponderii factorilor ce influențează nașterea prin cezariană în IMSP ICȘDOSMșiC.

Materiale și metode. Subiectul abordat în acest articol se bazează pe un studiu primar al literaturii de specialitate și studiilor de cercetare. La examinarea literaturii s-a urmărit scopul de a identifica și sintetiza toate evidențele relevate în literatură, pentru a elucida problemele clinice specifice.

Totodată, în scopul de a explica sporirea ratei OC, s-a recurs la examinarea acestui fenomen în cadrul unor indicatori clinici concreți. Astfel, am clasificat femeile în funcție de următoarele manifestări clinice: paritate, operație cezariană precedentă, sarcină multiplă, prezentația, gestația. Rata OC este examinată în cadrul acestor grupe.

Analiza indicatorilor clinici a fost efectuată conform datelor formularului statistic *Darea de seamă nr. 32A-săn. anuală "Privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor"* pe perioada 2005-2008, iar pentru a asigura calitatea datelor a fost elaborată o anchetă specială. Rezultatele obținute sunt prezentate și analizate în raport cu evidențele relevate în literatură.

Analiza tuturor datelor a fost efectuată utilizând programul STATA 7.0. Pragul de semnificație mai mic de 0.05 este considerat statistic semnificativ.

Rezultate și discuții. Analizând tendințele diferitor metode de naștere aplicate în IMSP ICȘDOSMșiC pe parcursul anilor 2005-2008, se constată o creștere semnificativă a ROC, cu o dinamică de la 13,8% până la 24,1%. De asemenea, se constată că sporirea ROC nu a condus la scăderea corespunzătoare a ratei nașterilor vaginale operatorii, menținându-se la nivelul de 2-3%. Astfel, rata nașterilor vaginale spontane a scăzut de la 83,9% până la 73,2% (RR= 0,89, 95% CI: 0.87-0.95) (fig. 2).

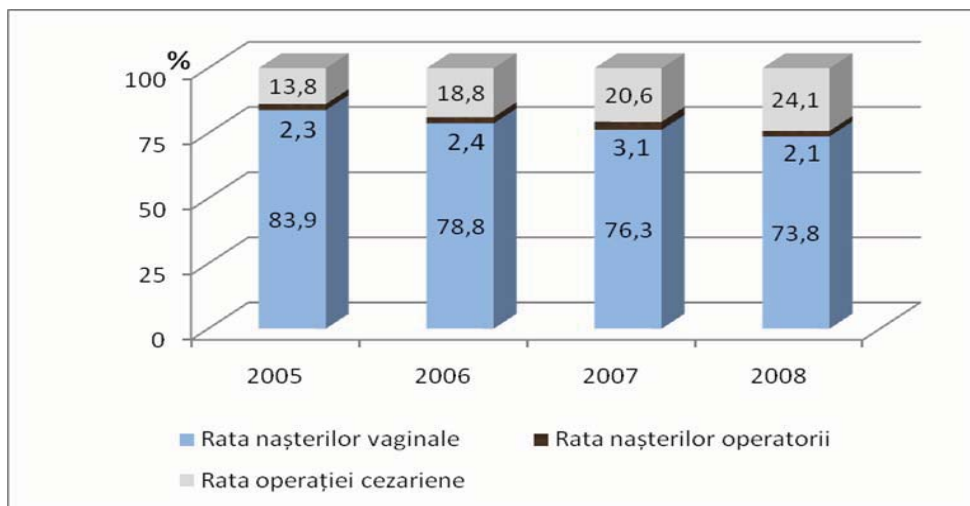


Fig. 2. Dinamica ponderii metodelor de naștere

De menționat că sporirea ratei nașterilor prin cezariană pe parcursul anilor luați în studiu nu este în corelare directă cu rata mortalității perinatale (MP). Astfel, dacă pe parcursul anilor 2005-2007 concomitent cu creșterea ROC se remarcă o micșorare a MP, atunci în ultimul an, deși a sporit ROC, RMP a crescut de la 22,3‰ până la 28,6‰ (fig. 3). Această situație este și mai accentuată în cazul analizei corelării ratei mortalității perinatale cu rata mortalității intranatale.

Astfel, cu toate că din an în an se efectuează mai multe operații cezariene (ROC a crescut de la 18,8% în 2006 până la 20,6% în 2007 și până la 24,1 în 2008), mortalitatea intranatală (MIN), începând cu anul 2006, se află într-o creștere lentă permanentă (de la 2,6‰ până la 4,7‰).

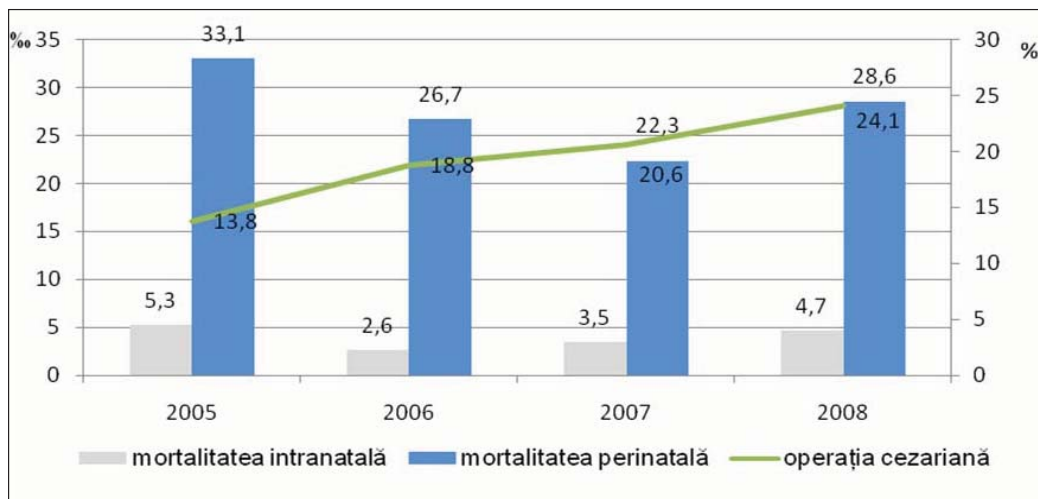


Fig.3. Indicators perinatali și rata operației cezariene

Rezultatele obținute confirmă opinia mai multor specialiști din domeniu, conform căreia studiarea aspectelor perinatale ale operației cezariene, ca o metodă de protecție a fătului în naștere, nu trebuie să fie limitată numai la cifrele mortalității perinatale [2]. Este necesar să se analizeze corelarea dintre dinamica ROC și MIN, determinată nemijlocit de metoda de naștere.

În baza celor constatate anterior putem presupune că în conduita nașterii nu este apreciată adecvat starea intrauterină a fătului (subaprecierea stărilor de suferință intranatală, în unele cazuri, și hiperactivitatea operatorie neargumentată, în alte cazuri).

Analizând dinamica deceselor copiilor în OC, se constată o tendință descendentă a ratei mortalității în ultimul an, de la 31,8‰ până la 19,5‰ (fig. 4). Rezultatele obținute denotă îmbunătățirea tehnicii OC și a condițiilor de îngrijire a nou-născuților în anul 2008.

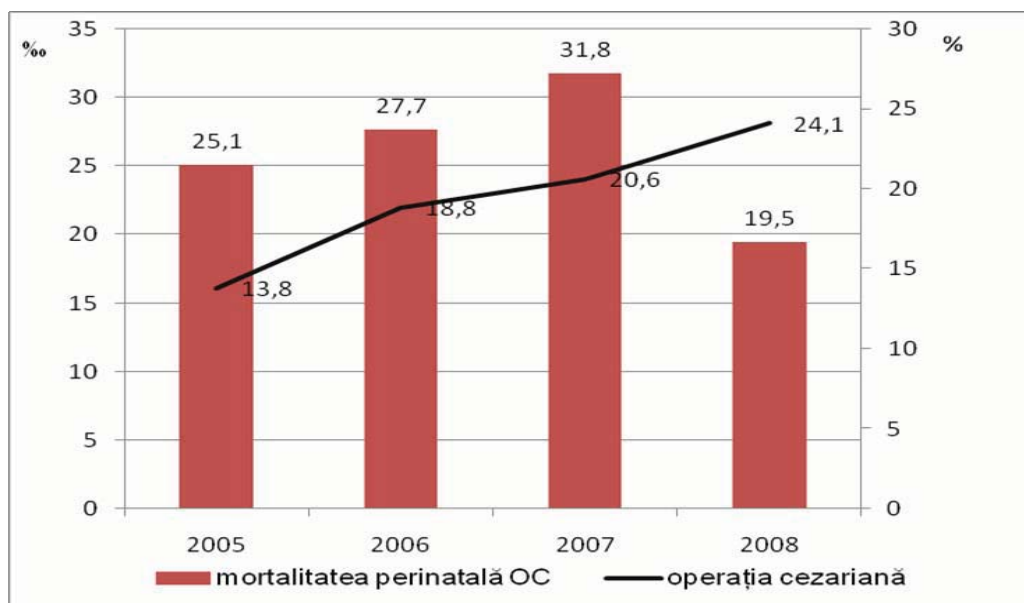


Fig. 4. Dinamica deceselor copiilor în OC

De asemenea, se constată că decesele copiilor în OC s-au redus datorită OC efectuate în cazul gestațiilor în termen. Raportul pierderilor perinatale în funcție de termenul de gestație este prezentat în figura 5.

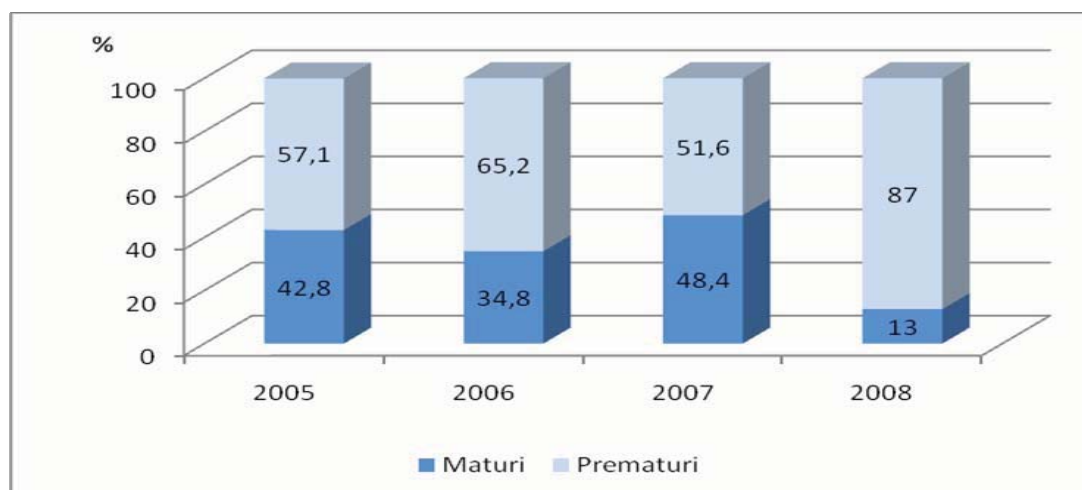


Fig. 5. Raportul pierderilor perinatale în funcție de termenul de gestație

Pentru explicarea creșterii ratei OC, am estimat ponderea celor mai frecvenți factori clinici care motivează indicația primară a nașterii prin OC. Au fost studiate: OC repetată, distocia, suferința fetală, prezența pelvină, prezența incorectă, prezența placentară, decolarea de placenta normal inserată.

Din fig. 6 se poate vedea că cea mai frecventă indicație pentru OC este OC repetată (22,6%), urmată de distocie (16,4%) și prezența pelvină (14,7%). De menționat că în ultimul an frecvența distociei în indicațiile OC are cea mai mare tendință de creștere (de la 11,4% la 16,4%).

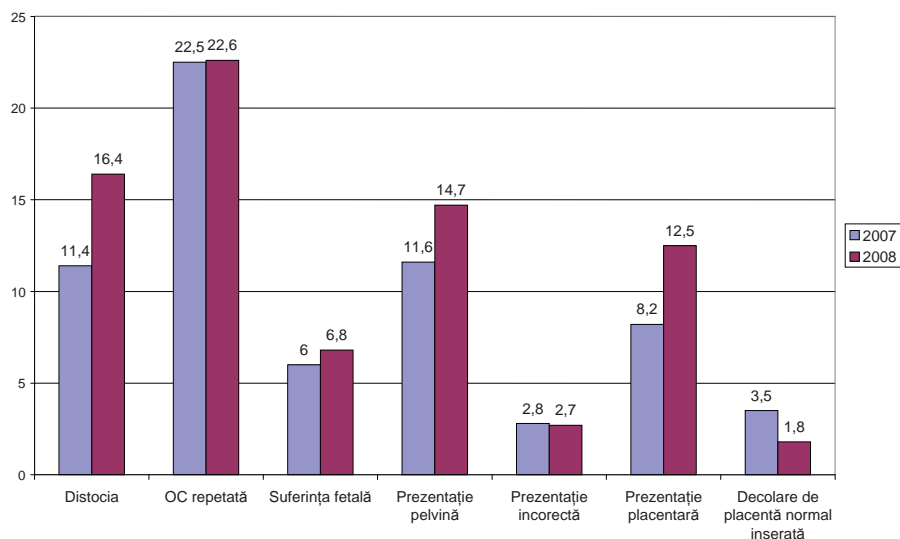


Fig. 6. Frecvența indicațiilor primare în OC

În contextul studiului ratei nașterii prin cezariană am analizat și tendințele OC urgente și celor planice. Se observă că ROC urgente a crescut de la 8,7% în 2005 până la 15,7% în 2008 (RR= 1.76, 95% CI: 1.72 – 1.80), iar OC planică a crescut de la 5,1% în 2005 până la 8,4% în 2008 (RR = 1.64, 95% CI: 1.60 – 1.68).

Conform datelor din tabelul 1, OC urgentă se practică mai frecvent decât cea planică. Totodată, creșterea ratei OC urgente este mai mare decât a celor planice în anul 2008 față de anul 2005 (80% urgente față de 65% planice). Aceste date nu corelează cu cele prezentate de alte țări cum ar fi Canada, SUA (15% OC urgente față de 45% planice).

Tabelul 1

Numărul și rata OC urgente și planice în ICȘDOSMșiC, 2005-2008

Anul	Nr. total nașteri	Rata OC		Riscul relativ (95%CI)
		Număr	Rata (%)	
URGENTĂ				
2005	4034	352	8,7	1,00
2006	4409	479	10,9	1,25(1.39-1.47)
2007	4711	631	13,4	1,54 (1.50-1.58)
2008	4889	768	15,7	1,80 (1.72-1.80)
PLANICĂ				
2005	4034	205	5,1	1,00
2006	4409	351	8,0	1,57(1.53-1.61)
2007	4711	342	7,3	1,43 (1.39-1.47)
2008	4889	412	8,4	1,65 (1.60-1.68)

Analiza ratei OC primare și repetate în ultimii doi ani (tab. 2) ne demonstrează o dinamică contradictorie a acestora. Astfel, la femeile cu OC primară, rata acestei intervenții, practic, este aceeași pe parcursul anilor 2007-2008 (29,7-29,4%); (RR= 0.98, 95% CI: 0.94 – 1.02), în timp ce rata gravidelor cu OC repetată a cunoscut o creștere de la 10,1% în 2007 până la 14,9% în 2008 (RR= 1.47, 95% CI: 1.43 – 1.51).

Tabelul 2

Numărul și rata OC primare și repetate în ICȘOSMșiC, 2007-2008

Anul	Nr. total nașteri	Rata OC		Riscul relativ (95%CI)
		Număr	Rata (%)	
PRIMARĂ				
2007	2537	754	29,7	1,00
2008	3108	913	29,4	0,98 (0.94-1.02)
REPETATĂ				
2007	2174	219	10,1	1,00
2008	1781	267	14,9	1,47(1.43-1.51)

Este necesar de menționat că creșterea ROC este motivată și de alți factori cum ar fi vârsta, paritatea, starea obstetricală, starea de sănătate a mamei, în special hipertensiunea arterială indusă de sarcină (HIS), indicațiile obstetricale [2].

Astfel, în tendința generală de scădere a fertilității, declinul fertilității femeilor sub 30 de ani este mult mai accentuat. Tot mai multe femei tinere doresc să nască copii mai târziu sau, în genere, să aibă mai puțini copii. În consecință, deși numărul absolut al femeilor mai în vârstă nu a sporit, totuși ele alcătuiesc o proporție mai mare în maternitate (în 2007 – 0,7% din numărul primiparelor peste 30 de ani, iar în 2008 – 2,6%). Situația menționată anterior argumentează necesitatea unui studiu mai amănunțit al dependenței ROC de vârsta gravidelor.

Referitor la paritate, se constată că în anul 2008, în ICȘDOSMșiC, 63% din totalul de femei purtau prima sarcină cu ROC de 26,6. La celelalte femei, adică cu paritate ≥ 1 , ROC este de 23,3%.

Riscul OC la prima sarcină (RR=1.28, 95% CI: 1.24 – 1.33) se deosebește de riscul la sarcinile ulterioare (RR =1.13, 95% CI: 1.11 – 1.18) (tab. 3). Rata OC este mai joasă la femeile care au născut anterior doar pe cale vaginală 8,3% (RR=0.79, 95% CI: 0.75 – 0.83). Rata OC este mai înaltă la fe-

meile cu OC anterioară (RR=1.47, 95% CI: 1.43 – 1.51). Astfel, creșterea procentajului femeilor cu OC anterioară va determina sporirea disproporționată a ratei OC absolute.

Tabelul 3

Numărul și rata OC în funcție de paritate în ICȘOSMșiC, 2007-2008

Anul	Nr. total nașteri	Rata OC		Riscul relativ (95%CI)
		Număr	Rata (%)	
NULIPARE				
2007	2537	525	20,7	1,00
2008	3108	765	26,6	1,28 (1.24–1.33)
PARITATE ≥1				
2007	2174	448	20,6	1,00
2008	1781	415	23,3	1,13 (1.11–1.18)

O proporție foarte mică din gravide au sarcină multiplă, cu toate că incidența acestora se caracterizează printr-o sporire lentă de la 2,9 % în 2007 până la 3,2% în 2008. Totodată rata OC în sarcinile multiple, practic, rămâne la același nivel, atât pentru anul 2007, cât și pentru anul 2008 și constituie 28%, pe când rata OC în sarcina monofetală a crescut de la 19,8% în 2007 până la 23,9 în 2008.

Referitor la starea sănătății gravidelor, se constată că în anul 2008 8,3% de gravide au suportat HIS, dintre care la 13% s-a efectuat OC. Se remarcă o prevalență față de anul 2007, când din 8,5% gravide cu HIS au fost operate doar 11% (RR=1,18, 95% CI: 1.15 – 1.23).

Concluzii

În baza celor constatate în acest articol se structurează următoarele concluzii și recomandări:

1. În ultimii patru ani, în IMSP ICȘDOSMșiC a crescut ROC de la 13,8% până la 24,1%, cu indicația cea mai frecventă pentru aceasta: OC repetată (22,6%), urmată de distocie (16,4%) și prezentația pelvină (14,7%), distocia având cea mai pronunțată tendință de creștere.

2. Cu toate că din an în an se efectuează mai multe operații cezariene, mortalitatea intranatală (MIN), începând cu anul 2006, se află într-o creștere lentă permanentă (de la 2,6‰ până la 4,7‰), situație cauzată de aprecierea neadecvată a stării intrauterine a fătului (subaprecierea stărilor de suferință intranatală, în unele cazuri, și hiperactivitatea operatorie neargumentată, în alte cazuri).

3. Actualmente, OC urgente se practică mai frecvent decât cele planice, însă creșterea ratei OC urgente, în anul 2008 față de anul 2005, este mai mare decât a ratei celor planice (80% urgente față de 65% planice), ceea ce contravine tendințelor prezentate de alte țări cum ar fi Canada, SUA (15% urgente față de 45% planice).

4. Rata OC este mai joasă la femeile care au născut anterior doar pe cale vaginală, RR fiind de 0.79, în anul 2008 raportat la anul 2007, iar ROC, la femeile cu OC anterioară, este mai înaltă cu RR=1.47 în anul 2008 raportat la 2007, astfel, creșterea procentajului femeilor cu OC anterioară va determina sporirea disproporționată a ratei OC absolute.

Bibliografie selectivă

1. Anim-Somuah M., R. Smyth and C. Howell, *Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD000331.
2. Chaillet N. and A. Dumont, *Evidence-based strategies for reducing cesarean section rates: a meta-analysis*. BIRTH, 2007. 34(1): p. 53-64.
3. Canadian Institute of Health Information. *Giving Birth in Canada: Regional Trends from 2001-2002 to 2005-2006-2007* [cited 2007 August 3].
4. Depp R., *Cesarean Delivery, in Obstetrics: Normal and Problem Deliveries*, S. Gabbe, J. Neibyl and J. Simpson Editors. 1996, Churchill Livingstone: New York. p. 561-642.
5. Gray R. et al., *Caesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population*. BJOG, 2007. 114: p. 264-270.

6. Hannah M., *Planned elective cesarean section: a reasonable choice for some women?* Can Med Assoc J, 2004.170: p. 813-16.
7. Hemminki E. J. Shelly and M. Gissler, *Mode of delivery and problems in subsequent births. A register-based study from Finland.* . Am J Obstet Gynecol, 2005. 193(169-77.): p. 169-77.
8. Hemminki E., *Impact of cesarean section on future pregnancy.* Paed Perinat Epidemiol, 1996. 10: p. 366-70.
9. Joseph K. et al., *Changes in maternal characteristics and obstetrics practice and recent increases in primary cesarean delivery.* Obstet Gynecol, 2003. 102: p. 791-800.
10. Kennare R. et al., *Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery.* Obstet Gynecol, 2007. 109: p. 270-6.
11. Liu S. et al., *Risk of maternal postpartum readmission associated with mode of delivery.* Obstet Gynecol, 2005.
12. McMahon M. et al., *Comparison of a trial of labor with an elective second cesarean section.* New Engl J Med, 1996. 335: p. 689-95.
13. *Reproduction and Women's Health.* International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet, 1999. 64: p. 317-22.
14. Sachs B.P. et al., *The risks of lowering the cesarean-delivery rate.* N Engl J Med, 1999. 340(1): p. 54-7.
15. Schenker J. and J. Cain, *FIGO Committee Report: FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human.*
16. Yang Q. et al., *Association of cesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy.* BJOG, 2007. 114: p. 609-613.

Rezumat

În articol este prezentată analiza dinamicii ratei operațiilor cezariene pentru condițiile IMSP ICȘDOSMșiC, a factorilor ce influențează ROC și corelarea dintre mortalitatea perinatală și ROC. O atenție sporită se acordă studiului dinamicii deceselor copiilor în OC, raportului pierderilor perinatale în funcție de termenul de gestație și frecvenței indicațiilor primare în OC.

Summary

In this article are presented the analysis of the rate of the cesarean section (RCS) in conditions of ISRDMCH, causative factors that influences RCS and correlation among the perinatal mortality and RCS. High attention is granted to the study of child mortality in CS, the correlation of perinatal loss in dependence to term of gestation and frequency of major CS indications.

RESTRICȚIA DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI: EVOLUȚIA SARCINII ȘI NAȘTERII

**Corina Iliadi-Tulbure, dr. în medicină, Uliana Tabuica, dr. în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

Introducere. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) a fătului constituie o problemă medico-socială importantă în cadrul obstetricii și perinatologiei contemporane, determinată de influența asupra nivelului indicilor perinatali.

Interesul pentru problematica RDIU a fătului se află în ascensiune continuă, fapt determinat de incidența sporită a nașterii copiilor hipotrofici (3-7% cazuri în țările dezvoltate și până la 30% în cele în curs de dezvoltare) și de progresele insuficiente în managementul RDIU a fătului [1, 4, 6, 8].

Retardul fetal constituie a 3-a cauză de mortalitate perinatală după prematuritate și malformații congenitale, fiind de 4-8 ori mai mare decât în sarcina fiziologică [2, 4, 6]. Literatura de specialitate dispune de argumente certe referitoare la influența RDIU asupra nivelului morbidității nou-născutului și în special a adultului născut cu masa mai mică decât cea preconizată [3, 4, 5].

Complexitatea problemei este determinată și de asocierea frecventă a acțiunii factorilor etiopatogenetici materni, fetalii, placentari, de mediu.

Un aspect important în RDIU a fătului este diagnosticarea minuțioasă în scopul îmbunătățirii indicilor perinatali. Datele literaturii de specialitate relatează despre importanța examenului ultrasonografic (USG) în stabilirea retardului fetal [1, 2, 6]. În scopul aprecierii calității dezvoltării intrauterine a fătului se utilizează curbele de creștere *in utero*, care permit evaluarea copilului hipotrofic în cazul în care ponderea lui la naștere se situează sub percentila a 10-a [1, 2, 6]. Foarte eficientă s-a dovedit a fi velocimetria Doppler, care permite evaluarea modificărilor rezistenței vasculare periferice, prin aprecierea calitativă a circulației uterine, ombilicale și cerebrale medii a fătului [2, 8].

În situațiile menționate, instituirea unor metode biologice cu markeri diagnostici ar contribui la scăderea semnificativă a indicilor perinatali. Au apărut studii despre rolul markerilor biologici (oxidul nitric – NO, acidul lactic – AL) în aprecierea gradului de hipoxie a copiilor născuți în asfixie [7, 9]. Cu toate acestea, studiile privind rolul acestor biomarkeri în sarcinile complicate cu RDIU sunt controversate.

Unul din aspectele fundamentale în caz de RDIU a fătului este selecția metodei optime de finalizare a sarcinii, în scopul îmbunătățirii rezultatelor perinatale și prevenirii asfixiei. Unii autori [1, 6, 8] pledează pentru nașterea înainte de termen, dacă sunt prezente semne de suferință fetală, fiind luate în considerare rezervele energetice minime și diminuarea circulației placentare.

Datele literaturii contemporane demonstrează că implementarea relativ extinsă a operației cezariene (OC) duce la diminuarea indicelui mortalității și morbidității perinatale printre feții cu RDIU. Această părere nu este însă împărtășită de către toți autorii, astfel încât nu există un criteriu unic pentru luarea deciziei privind momentul și modalitatea de finalizare a sarcinii cu retard fetal.

Aspectele și problematica complexă ale RDIU a fătului ne-au determinat să realizăm prezentul studiu, al cărui **scop** a constat în diagnosticarea RDIU a fătului, a gradului de severitate a acestuia și selecția metodei optime de finalizare a sarcinii, pentru îmbunătățirea indicilor perinatali.

Material și metode. Studiul a fost efectuat în baza Clinicii de Obstetrică și Ginecologie USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCMNI, mun. Chișinău. Numărul total de 410 gestante a fost divizat în 5 loturi în funcție de: termenul de gestație (37-41 săpt. inclusiv), masa fătului (≤ 2800 g pentru loturile de studiu și de comparație și peste 2800 g pentru lotul de control), gradul de retard al dezvoltării fătului (1, 2, 3 după Строгонова Л., Александрова Н., 1996) și modalitatea de naștere (OC sau PVN):

- *Lotul I (de studiu)* a fost constituit din 136 de paciente ($43,9 \pm 2,82\%$) cu gr. 1 de RDIU a fătului și masa fătului de 2000-2501 g;

- *Lotul al II-lea (de studiu)* a cuprins 117 paciente ($37,7 \pm 2,75\%$) cu gr. 2 de retard fetal și masa fătului de 2001-2500 g;

- *Lotul al III-lea (de studiu)* a fost reprezentat de 57 gestante ($18,4 \pm 2,20\%$) cu RDIU a fătului de gr. 3 și ponderea fătului ≤ 2000 g;

- *Lotul al IV-lea (de comparație)* a fost constituit din 50 de femei cu hipotrofie constituțională (HC), cu masa fătului ≤ 2800 g;

- *Lotul al V-lea (de control)* a inclus 50 de gestante cu copiii cu masa > 2800 g, considerată normală în conformitate cu vârsta de gestație corespunzătoare.

Fiecare din loturile menționate a fost subdivizat în câte 2 subloturi, în funcție de modalitatea de finalizare a sarcinii (*tab.1*).

Tabelul 1

Divizarea în subloturi a pacientelor în funcție de modalitatea nașterii

Loturile	Modalitatea de naștere			
	Sublotul I - OC		Sublotul II - PVN	
	abs.	%	abs.	%
<i>Lotul I</i>	59	$43,4 \pm 2,81$	71	$56,6 \pm 2,81$
<i>Lotul II</i>	56	$47,9 \pm 2,84$	61	$52,1 \pm 2,84$
<i>Lotul III</i>	31	$54,4 \pm 2,83$	26	$45,6 \pm 2,83$
<i>Lotul IV</i>	0	-	50	$100 \pm 2,28\%$
<i>Lotul V</i>	25	$50,0 \pm 7,07\%$	25	$50,0 \pm 7,07\%$

În cadrul studiului au fost utilizate metoda anchetei și a interviului, gravidograma, cu măsurarea înălțimii fundului uterin. Examenul USG a permis aprecierea dezvoltării intrauterine a fătului cu determinarea parametrilor biometriei fetale (masa estimativă fetală – MEF, diametrul biparietal – DBP, circumferința abdominală – CA, circumferința craniană – CC, lungimea femurului – LF) și utilizarea curbei de creștere *in utero*. Velocimetria Doppler a permis aprecierea modificărilor circuitului sanguin uterin, ombilical și a arterei cerebrale medii a fătului, permițând determinarea valorilor indicilor velocimetriei calitativi (IR, IP, S/D). Valorile markerilor diagnostici (NO, AL) au fost apreciate în 2 medii biologice (serul sanguin matern și fetal), probele fiind preluate cu acordul gestantelor incluse în studiu, în stare de repaus.

Rezultatele aprecierilor cantitative ale parametrilor investigați au fost supuse analizei statistice, autenticitatea diferenței valorilor fiind determinată prin aprecierea *t* – criteriul Student, cu o probabilitate de peste 95% ($p \leq 0,05$).

Rezultate și discuții. În urma cercetării minuțioase efectuate, am determinat o creștere a incidenței manifestării retardului fetal între anii 2002-2006 (în medie $6,2 \pm 0,062\%$) comparativ cu anul 1993 ($3,19 \pm 1,013\%$).

A fost apreciat un nivel crescut de morbiditate maternă ($79,68 \pm 2,28\%$ cazuri). Cea mai manifestă a fost patologia renală (preponderent pielonefrită), cu majorarea incidenței în funcție de gradul retardului fetal, care s-a dezvoltat de 10,0 ori mai frecvent în gr. 3 față de lotul de control ($4,0 \pm 2,77\%$) ($p < 0,01$). Aceeași legătură a fost observată în cazul bolilor cardiovasculare (preponderent hipertensiune arterială esențială), respiratorii (astm bronșic, pneumonie, bronșită etc.) și gastroenterale (pancreatită, colecistită etc.) ($p < 0,01$). Maladiile ginecologice (infertilitate în anamneză, stare după miomectomie conservativă etc.) au fost prezente în $27,7 \pm 2,54\%$ cazuri de RDIU a fătului ($12,0 \pm 4,6\%$ în lotul de control) ($p < 0,01$). Gravidele cu retard fetal au suportat avort medical în anamneză în $45,2 \pm 2,83\%$ cazuri vs. lotul de control ($p < 0,05$).

În medie, în 132 de cazuri de retard fetal ($42,6 \pm 2,81\%$) gravidele au fost supuse acțiunii noxelor profesionale (acțiunea stresului cronic, surmenaj, lucru prelungit la computer – 6-8 h/zi), cea mai mare pondere revenindu-le gestantelor cu gr. 3 de RDIU a fătului ($71,9 \pm 5,95\%$), prin comparație cu lotul de control ($16,0 \pm 5,18\%$) ($p < 0,01$). Rezultatele obținute indică asocierea frecventă a complicațiilor sarcinii în caz de retard fetal, manifestate prin gestoza precoce ($77,4 \pm 2,38\%$), tardivă ($23,2 \pm 2,38\%$) și anemie feriprivă de divers grad ($80,3 \pm 2,26\%$) vs. lotul de control ($p < 0,01$).

În urma cercetării efectuate a fost determinată o necorespondență a parametrilor biometriei fetale cu vârsta de gestație, la examenul USG. Astfel, CA a fost apreciată sub a 10-a percentilă în $51,61 \pm 3,95\%$ cazuri, CC – în $50,32 \pm 4,00\%$, DBP – în $48,06 \pm 4,09\%$, iar LF – în $41,61 \pm 4,34\%$ cazuri. Cu toate acestea, cel mai semnificativ criteriu, în baza căruia poate fi urmărită dezvoltarea fătului în dinamică, este MEF. În loturile de studiu, acest parametru s-a aflat sub limitele normei în $60,32 \pm 3,58\%$ cazuri. Este importantă prezența corelației certe dintre valorile parametrilor biometriei fetale și gradul de retard fetal (*fig. 1*).

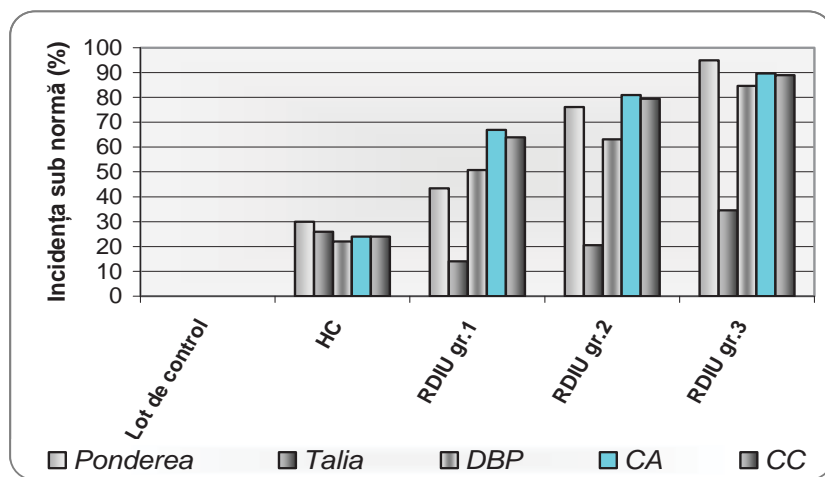


Fig. 1. Necorespondența parametrilor biometriei fetale cu vârsta de gestație la examenul USG-fic, la pacientele incluse în studiu

Indicația pentru efectuarea velocimetriei Doppler a constituit-o prezența semnelor de retard fetal. Odată cu avansarea procesului patologic, au fost determinate modificările pronunțate ale indicilor velocimetriei, care în gr. 3 de RDIU a fătului au avut valori crescute în 83,8±2,10% cazuri (fig. 2). Importantă este asocierea modificărilor velocimetrice pe arterele ombilicală și uterină (47,45±2,84%). În 9 cazuri de retard fetal avansat a fost efectuată velocimetria Doppler a arterei cerebrale medii la făt, care a permis aprecierea indicelui Arheille subunitar.

A fost apreciată o corelație directă între concentrațiile NO, AL și parametrii de creștere și suferință fetală. Conform datelor obținute, valorile NO cuprinse între 5,10±1,63 - 7,30±1,90 nmol/l și valorile AL de 6,01±1,76 - 8,05±2,01 mmol/l în serul matern ar putea constitui indicații pentru finalizarea sarcinii cu RDIU a fătului prin OC, în asocierea obligatorie cu datele examenului USG și velocimetriei Doppler.

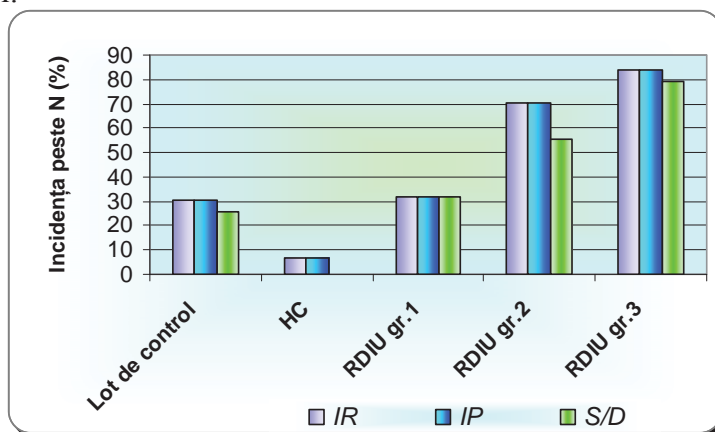


Fig. 2. Aprecierea dereglărilor fluxului sangvin, prin velocimetria Doppler la gestante, în funcție de gradul de RDIU a fătului

Copiii cu RDIU s-au născut PVN în 164 de cazuri (52,9±2,84%), fiind extrași prin OC în 146 de cazuri, ceea ce a constituit 47,1±2,84%. OC programată a fost efectuată în 90 de cazuri (61,6±4,02%), iar în mod urgent – în 56 de cazuri (38,6±4,02%) ($p < 0,05$). Cele mai frecvente indicații pentru nașterea fătului prin OC au fost: diagnosticul de RDIU a fătului stabilit în baza examenului USG (114 cazuri – 78,1±3,42%) și hipoxia intrauterină cronică (98 cazuri – 67,1±3,89%), apreciată la velocimetria Doppler. În 32 cazuri de retard fetal (10,3±1,73%), indicațiile fetale pentru finalizarea sarcinii prin OC au fost asociate cu cele materne (hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie severă, sindrom antifosfolipidic).

Pe parcursul studiului am determinat că majoritatea copiilor extrași prin OC (82,2±3,17%) au fost apreciați cu ≥ 7 puncte, iar marea majoritate a celor născuți PVN (60,36±3,82%) au obținut între 4 și 6 puncte (tab. 2).

Tabelul 2

Aprecierea nou-născuților după scorul Apgar în funcție de modalitatea de naștere

Scorul Apgar, puncte	Modalitatea de naștere					
	OC		PVN		În total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
≥ 7	120	82,2±3,17	49	29,8±3,57*	169	54,5±2,83**
între 4 și 6	22	15,1±2,96*	99	60,4±3,82	121	39,0±2,77
≤ 3	4	2,7±1,83*	16	9,8±2,32*	20	6,5±1,40

* $p < 0,01$ comparativ cu scorul Apgar ≥ 7 ; ** $p < 0,01$ comparativ cu scorul Apgar între 4 și 6

Astfel, copiii hipotrofici născuți PVN au fost apreciați mai frecvent cu ≤ 3 puncte și între 4 și 6, ceea ce denotă o suferință mai avansată. Un procent mai mare dintre copiii cu retard fetal extrași prin OC au fost apreciați cu ≥ 7 puncte vs. nașterea PVN (22,88±3,28%), cu toate că intervenția a fost efectuată în caz de suferință *in utero* mai profundă și îndelungată a fătului (tab. 2).

În urma studierii influenței RDIU a fătului asupra indicilor perinatali, în funcție de modalitatea de naștere, se observă că mortalitatea pentru nașterea PVN a constituit 48,8‰ (intranatală – 12,2‰, neonatală precoce – 36,6‰). În urma efectuării OC nu a fost depistat nici un caz de deces perinatal. Influența retardului fetal asupra nivelului morbidității perinatale este caracterizată de manifestarea unui șir de maladii (tab. 3).

Tabelul 3

Nivelul morbidității copiilor hipotrofici în funcție de modalitatea de naștere

Nozologiile	Modalitatea de naștere					
	OC		PVN		În total	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Asfixie la naștere	5	1,6±0,71	87	28,1±2,55**	92	29,7±2,59
Encefalopatie hipoxico-ischemică	48	15,5±2,06	85	27,4±2,53	133	42,9±2,81
Sindrom de detresă respiratorie	14	9,6±2,44	98	31,6±2,64**	112	36,1±2,73
Pneumonie congenitală	19	6,1±1,36	32	10,3±1,73*	51	16,4±2,10
Infecție intrauterină	27	8,7±1,60	44	14,2±1,98*	71	22,9±2,39

* p< 0,05 comparativ cu OC; ** p< 0,01 comparativ cu OC

Ținem să menționăm că în urma evaluării statutului somatico-neurologic în cazul a 60 de copii cu retard fetal dintre cei menționați, pe parcursul anilor 2003-2006, am remarcat că perioada neonatală precoce a decurs fără particularități semnificative pentru copiii hipotrofici de gr. 1, iar fiecare al treilea hipotrofic de gr. 2 și gr. 3 a manifestat dereglări de adaptare la viața extrauterină, condiționate de imaturitatea morfofuncțională vs. vârsta de gestație corespunzătoare.

A fost determinat un nivel înalt de morbiditate perinatală, în special în urma nașterii PVN (86,7±4,01% cazuri) vs. nașterea prin OC (46,7±5,88%) (p<0,05). A fost stabilită o predispoziție sporită a copiilor la infecții acute ale căilor respiratorii (67,5±5,52%), dereglarea activității tractului gastroenteral (37,5±5,71%) și afectarea sistemului nervos central cu semne neurologice temporare (hipersensibilitate, hiperexcitabilitate, dereglarea somnului, tremorul periodic, distonie musculară) în 77,5±4,92% cazuri.

Concluzii

- Rezultatele studiului au constatat o majorare a incidenței nașterii copiilor cu RDIU de la 3,19±1,1013% (anul 1993) la 6,2±0,062% (anii 2002-2006).
- Au fost evidențiați factorii de risc pentru dezvoltarea RDIU a fătului (acțiunea noxelor profesionale – 54,5±2,83%, anamneza obstetricală și ginecologică agravată – 45,2±2,83%, maladiile extragenitale – 79,68±2,28%) și complicațiile sarcinii (gestoza precoce – 77,4±2,38% și tardivă – 23,2±2,38%, anemia feriprivă – 80,3±2,26%) în situațiile date.
- Rezultatele cercetării au definitivat importanța utilizării curbei de creștere *in utero* la examenul USG, care permite aprecierea indicilor biometriei fetale sub percentila a 10-a, în corelație cu gradul de suferință fetală diagnosticată la velocimetria Doppler (arterele uterină, ombilicală, cerebrală medie a fătului).
- Rezultatele aprecierii stării nou-născutului după scorul Apgar, a nivelului indicilor perinatali au permis să tragem concluzia că operația cezariană este modalitatea de preferință în finalizarea sarcinii cu retard fetal.
- Examinarea copiilor cu RDIU la distanță (anii 2003-2006) a determinat rezultate perinatale mai satisfăcătoare printre copiii extrași prin operație cezariană comparativ cu cei născuți per vias naturalis.

Bibliografie selectivă

1. Ancăr V., *Hipotrofia fetală*, Ed. Medicală Amaltea, București, 1996, 167 p.
2. Arbeiile P., *Fetal arterial Doppler - IUGR and hypoxia*, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1997, 75(1), p. 51-53.
3. Barker D.J.P., Fall C.H.D. *The immediate and long-term consequences of low birthweight. Technical Consultation on Low Birthweight*, UNICEF, New York, 2000, p. 342-347.

4. Goldemberg R.L., Cutter G.R., Hoffman H.J. et al., *Intrauterine growth retardation: Standard for diagnosis*, Am. J. Obstet. Gynecol, 1999, 161, p. 271-277.
5. Hack M., *Effects of intrauterine growth retardation on mental performance and behavior, outcomes during adolescence and adulthood*, Eur. J. Clin. Nutr., 1998, 52 (1), p. S65-S71.
6. Lin C.C., Santolaya-Forgas J., *Current concepts of fetal growth restriction: Causes, classification, and pathophysiology*, Obstetrics&Gynecology, 2000, 19(6), p. 310.
7. Moncada S., Higgs A., *The L-arginine nitric oxide pathway*, N Engl. J.Med., 2003, 329, p. 2002-2008.
8. Munteanu I., *Suferința fetală cronică. Întârzierea creșterii fetale intrauterine (ÎCIU)*. În: *Tratat de Obstetrică*. Sub redacția: Ioan Munteanu, Ed. Academiei Române, București, 2000, p. 1095-1104.
9. Robinson J.N., Cleary-Goldman J., Arias-Mendoza F., *Case reports, Detection of Fetal Lactate With Two-Dimensional-Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*, Obstetrics&Gynecology, 2004, 104, p. 1208-1210.

Rezumat

Studiul prezent a fost efectuat asupra unui număr de 410 gravide, dintre care 310 cu RDIU a fătului, divizate în 3 loturi, în funcție de gradul de suferință fetală; 50 de gestante cu hipotrofie constituțională și lotul de control constituit din 50 de femei. În funcție de modalitatea de naștere, acestea au fost divizate în câte 2 subloturi (per vias naturalis și prin operație cezariană).

Rezultatele studiului au constatat o majorare a incidenței nașterii copiilor cu RDIU de la 3,19±1,1013% (anul 1993) la 6,2±0,06% (anii 2002-2006). Au fost apreciați factorii de risc în apariția retardului fetal și asocierea frecventă a complicațiilor sarcinii în situațiile date.

A fost subliniată necesitatea utilizării curbilor de creștere *in utero* a fătului în cadrul examenului USG și velocimetria Doppler. Nivelul markerilor biologici (NO, AL) au reflectat gradul de severitate a RDIU a fătului.

În baza rezultatelor aprecierii stării nou-născutului după scorul Apgar, a nivelului indicilor perinatali, am concluzionat că operația cezariană este modalitatea de preferință în finalizarea sarcinii cu RDIU a fătului.

Examinarea copiilor hipotrofici la distanță a constatat rezultate perinatale mai satisfăcătoare printre copiii extrași prin operație cezariană (44,7±5,85%) comparativ cu cei născuți per vias naturalis (86,7±4,00%).

Summary

The respective study has been undertaken on a sample of 410 pregnant women, 310 of them, diagnosed with IUGR, divided in 3 groups based on the degree of fetal distress; 50 pregnant women diagnosed with constitution hypotrophy and the control group constituted of 50 women. Depending on the delivery option, these have been divided in 2 subgroups each (per vias naturalis and cesarian sections).

The study results indicate an increase in the incidence of IUGR from 3,19±1,1013% in 1993 to 6,2±0,06% in 2002-2006. The study results have indicated risk factors in IUGR cases, as well as frequent pregnancy complications in these situations.

It has been stressed upon the need to use in utero growth curbs in case of USG exam, followed by Doppler velocimetry. The levels of the biological markers (NO, AL) have reflected the severity degree of IUGR.

Based on the results of the assessment of the newborn according to the Apgar score, and the levels of the perinatal indicators, we have concluded that the cesarian section is the preferred delivery option in the case of IUGR.

The long term examination of newborns with hypotrophy has indicated that significant differences in the development dynamics, children born by cesarian section displaying more satisfactory perinatal results, compared to those born per vias naturalis.

PRINCIPIILE ABORDĂRII DIFERENȚIATE A CONDUITEI PACIENTELOR CU INSUFICIENȚĂ FETO-PLACENTARĂ

Liudmila Stavinskaia¹, Taisia Eșanu¹, Uliana Tabuica¹, Andrei Leășev,²

USMF „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP SCM-1, mun. Chișinău²

Actualitatea temei. Insuficiența feto-placentară (IFP) rămâne una din cele mai actuale probleme ale obstetricii contemporane. Ponderele IFP în patologia fetală este de 33-77% [Pricop M., 2001]. Conform datelor literaturii de specialitate, IFP reprezintă una din cauzele principale ale dereglărilor dezvoltării fizice și psihice a nou-născuților și copiilor în primul an de viață [1, 2, 3, 8, 12].

Cercetătorii străini și cei din Republica Moldova au estimat că patologia placentei, inclusiv IFP,

constituie peste 20% din structura cauzelor mortalității neonatale (60,7% cazuri de mortalitate perinatală și 55% de decese în perioada neonatală precoce), sporind morbiditatea somatică și infecțioasă [1, 2, 3, 12, 14].

În baza cercetărilor efectuate de Ancel P.Y. (2001), Thiebaugeorges O., Droullé P. (2004), Paladi Gh. et al. (2005) s-au stabilit următorii factori de risc de dezvoltare a IFP: factorii nocivi de mediu (noxe profesionale), condițiile social-economice nefavorabile, situațiile de stres, efortul fizic, alcoolismul, fumatul, narcomania, vârsta avansată a gravidei, patologia extragenitală, anamneza obstetrică și ginecologică complicată.

Conform datelor literaturii de specialitate, IFP, practic, însoțește toată patologia sarcinii. Astfel, frecvența acestei patologii pe fundalul bolii avortive constituie 50-77%, în gestoze – 30,6%, în patologia extragenitală – 24-45% [3, 4, 5, 10, 11, 18].

În etiologia IFP, un loc aparte îl ocupă infecțiile (virale, parazitare, bacteriene – 50-60%), care pot conduce la dezvoltarea IFP manifeste, moartea intrauterină a fătului sau invalidizare [N. Pasmán și coaut., 2001]. Gravitatea complicațiilor este determinată de tropismul agenților patogeni la anumite țesuturi embrionare și placentă, de originea bacteriană sau virală, de virulența și timpul lor de acțiune, de forțele de protecție ale mamei și fătului.

Așadar, în caz de acțiune îndelungată și repetată a factorilor declanșatori se produce o hiperactivare funcțională a placentei și a tuturor mecanismelor compensatorii existente, care în final conduce la epuizarea lor și dezorganizarea funcțiilor placentare cu apariția modificărilor ireversibile la nivel placentar.

IFP reprezintă un sindrom clinic condiționat de modificări morfologice și funcționale produse în placentă cu perturbarea funcției de transport, trofice, endocrine și metabolice, care clinic se manifestă prin hipoxie și retard fetal. Pornind de la conceptul că IFP reprezintă o dereglare a proceselor compensatorii, deosebit forma compensată, subcompensată și decompensată [8, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 18].

Tratamentul IFP este efectiv doar în stadiile inițiale de dezvoltare a acestui sindrom. În cazul modificărilor patologice la nivel de placentă, însoțite de retard fetal, eficacitatea tratamentului e minimă. Administrarea unui tratament intensiv contribuie doar la prelungirea sarcinii în scopul maturizării pulmonilor fătului, și nu la tratamentul retardului de dezvoltare intrauterină [8, 10, 11, 12, 14, 17, 18].

Rezolvarea problemelor legate de IFP este de actualitate în obstetrica practică și are un rol social important pentru nașterea generațiilor viitoare sănătoase.

Scopul studiului. Evaluarea particularităților clinice, a conduitei sarcinii și nașterii în caz de IFP la nivel de staționar.

Materiale și metode. În studiu au fost incluse 110 gravide cu IFP, internate în secția de patologie a sarcinii nr. 4 a IMSP SCM nr.1 pe parcursul anilor 2005-2008.

Criteriile de includere în studiu au fost: sarcina monofetală în evoluție după 22 săpt., USG cu Dopplerometrie însoțite de semnele de IFP. Cele 110 gravide au fost divizate în 2 loturi: lotul I constituit din 48 de paciente cu termenul de sarcină până la 30 săpt. și lotul II – 62 de paciente cu termenul de sarcină mai mare de 30 săpt.

Pentru realizarea scopului studiului s-au folosit următoarele metode:

1. Clinică – examenul general și obstetrical;
2. Investigații de laborator: analiza imuno-enzimatică (AIE) și reacția polimerazică în lanț (RPL) pentru depistarea infecțiilor complexului TORCH, hemograma, urograma, frotiul vaginal;
3. Instrumentală – USG cu Dopplerometrie;
4. Statistică – veridicitatea studiului a fost confirmată prin indici matematici: σ - media aritmetică a valorilor absolute, devierea medie aritmetică și t - criteriul Student; diferențele între șirurile variaționale la o valoare $p < 0,05$.

Complexul de tratament aplicat:

- Tocolitice cu β -mimetice: ginipral, care influențează favorabil indicii cardiotocogramei, bilanțul acidobazic și pO_2 ai fătului și nou-născutului.
- Dezagregante: heparină, curantil, trental, aspirină – în scopul profilaxiei trombozelor vas-

culare și infarctelor placentare, care pe lângă efectul dezagregant au și acțiune vasodilatatoare, de intensificare a microcirculației și reologiei sângelui.

- Ameliorarea circulației fetoplacentare: solcoseril, actoveghin, arginin, cocarnit baroterapie, care amendează circulația utero-placentară, normalizează activitatea cardiacă a fătului.

- Antibacteriale, antivirale ca tratament etiopatogenetic.

- Antioxidante și preparate metabolice – glucoza, Vit. C, cocarboxilaza, riboxina, esențiale.

Criteriile de apreciere a eficacității tratamentului aplicat:

- USG cu Doppler de control care indică îmbunătățirea indicilor velocimetrici.

- Dinamica mișcărilor fetale și BCFIa cardiocografie.

- Masa fătului la naștere și scorul după Apgar.

Rezultatele studiului. Vârsta pacienților incluse în studiu a variat între 16 și 40 de ani, în medie 24,1±8,11 ani: în lotul I – 28,7±9,52 ani, în lotul II – 25,4±8,1 (p>0,05) ani. Dintre ele primipare – 80 gravide (72,7±22,14%): în lotul I – 36 (75±1,4%) cazuri, în lotul II – 44 (70,97 ±1,5%) cazuri; multipare – 30 de paciente (27,28±1,8%): în lotul I – 12 (25,0±1,4%) cazuri, în lotul II – 18 (29,03 ±1,5%) cazuri, deci nu au fost constatate diferențe statistice concludente.

Analiza datelor anamnezei extragenitale a stabilit că prezența focarelor de infecție cronică în organismul matern și a dereglărilor endocrine și autoimune reprezintă factori favorizanți pentru dezvoltarea IFP în ambele loturi de studiu cu prevalență considerabilă în lotul II.

Tabelul 1

Anamneza extragenitală la pacientele examinate

Patologia extragenitală	Lotul I (n-48)		Lotul II (n-62)		În total
Pielonefrită cronică	8	16,61±0,6%	21	43,75±1,2%	29(22,7 % ± 1,5)
Hipotiroidie	3	6,25 ±2,4%	5	8,06±3,6%	8 (14,31 ±1,5%)
Hepatite virale	1	2,35 ±2,1%	2	3,22 ±1,2%	3 (5,22 ±3,1%)
Sindrom antifosfolipidic	2	4,17 ±2,3%	0		2 (4,1 ±1,6%)
Anemie feriprivă	23	47,91±1,9%	24	38,70±1%	47 (42,72±7%)

În ambele loturi de studiu s-a constatat un grad înalt de dezvoltare a anemiei ferodeficitare (47,9% și respectiv 38,0%), care denotă rolul ei important în evoluția stării hipoxice și agravarea dereglărilor în sistemul fetoplacentar.

Analiza fondului premorbid al gravidelor incluse în studiu a evidențiat următoarele patologii indicate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Fondul premorbid al gravidelor cu IFP

Fondul premorbid	Lotul I (n-48)		Lotul II (n-62)		În total
Miom uterin	3	4,83±1,2%	0	0	3 (6,23±1,2%)
Sarcina ectopică	1	2,08 ±1,7%	1	1,62±1,31%	2 (1,81±3,4%)
Disfuncția ovariană	2	4,16±1,4%	1	1,62 ±1,2%	3 (2,72±1,7%)
Boala avortivă	5	10,42 ±2,3%	9	14,51±1,8%	14 (12,72±2,6%)
Moartea antenatală a fătului	2	4,16±1,6%	14	22,58±1,7%	16 (14,54±2,5%)
Nașteri premature	2	4,16±0,8%	2	3,22±1,1%	4 (3,63±1,5%)
Sterilitate	3	6,25±1,6%	3	4,83±1,9%	6 (5,45±11,6%)

La analiza complicațiilor survenite în timpul sarcinii actuale se remarcă frecvența înaltă a iminenței de întrerupere a sarcinii (30,9% și respectiv 28,1%), HTA indusă de sarcină – în 2,7% cazuri, edeme gravidare – în 3,8% cazuri, dermatoza gravidară – în 2,7% cazuri. Analiza acuzelor gravidelor la internare a demonstrat accelerarea mișcărilor fătului la 24 (21,84 ±1,3%) gravide. Diminuarea mișcărilor fetale s-a observat la 44 paciente (40,32±1,2%), în același timp, în lotul II (46,77± 2,7% cazuri) rata gravidelor a fost mai mare de două ori în comparație cu lotul I (31,25±1.7 % cazuri) (p<0,05), ceea ce veridic denotă suferința fetală intrauterină în cadrul IFP.

USG cu Doppler a determinat starea placentei și a circulației sangvine placentare, precum și placentometria. Pentru aprecierea circulației sangvine placentare a fost determinat fluxul sangvin uterin,

uteroplacentar, fetoplacentar și fetal. A fost efectuată fetometria pentru diagnosticarea hipotrofiei fetale [1, 3, 4, 8, 11, 12].

În majoritatea cazurilor diagnosticul și gradul IFP au fost stabilite și confirmate în baza Dopplerometriei (creșterea indicelui de rezistență și a coeficientului sistolă/diastolă, scăderea indicelui pulsatil, flux diastolic nul sau inversat). Rezultatele obținute sunt prezentate în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Analiza datelor EUSG cu Dopplerometrie

IFP	Lotul I (n-48)		Lotul II (n-62)		În total
IFP gr. I	42	87,51± 1,8%	44	70,96 ±1,4 %*	86 (78,18 ±1,7%)
IFP gr. II	5	10,41±1,8%	16	25,80 ±1,6%**	21 (19,09±2,1%)
IFP gr. III	1	2,08 ±1,4%	2	3,22 ±1,2%**	3 (2,72 ±0,5%)
În total	48	43,63±1,7%	62	56,36±1,1%	110

*p=0,05, **p<0,05

Comparând rezultatele obținute în urma Dopplerometriei în ambele loturi, se observă că incidența IFP gr. II-III este de două ori mai mare la pacientele din lotul II, fapt care poate fi explicat prin influența îndelungată a factorilor declanșatori.

În cadrul fetometriei ultrasonografice în 24,54% cazuri (27 paciente) s-a determinat RDIF, ca o complicație gravă a IFP, dintre care retard gr. I – în 11,8% cazuri, de gr. II – în 7,7% cazuri, de gr. III – în 5,04% cazuri. Remarcăm că majoritatea cazurilor de retard fetal s-au stabilit în lotul II (15,45±1,6%), dintre care hipotrofia fetală de tip simetric a constituit 6,36% cazuri și hipotrofia de tip asimetric – 9,09% cazuri.

Folosind metoda clinică, care constă în aprecierea înălțimii fundului uterin și circumferinței abdomenului la completarea gravidogramei, s-a constatat devierea considerabilă a acestor indici. Apreciind indicele lichidului amniotic (ILA) în cadrul USG, s-a determinat asocierea IFP cu polihidramniroză în 11 cazuri (10 ±1,7%), repartizate uniform în ambele loturi (10,41±2,1% și respectiv 9,67±1,2%), și oligoamniroză în 21 (19,09±1,2%) cazuri, cu devieri ne semnificative în loturile respective (22,91±1,5% și 16,12±1,2%), care denotă semne de infecție intrauterină.

Cauzele cele mai frecvente care duc la IFP sunt legate nemijlocit de dezvoltarea structural-funcțională a placentei, inserția patologică a acesteia și a patologiei cordonului ombilical. Astfel, placentometria a apreciat edem al placentei în 11,5% cazuri, formațiuni chistice placentare – în 14,5% cazuri, calcinate – în 3,6% cazuri.

Un rol important îl au infecțiile genitale (bacteriene și virale) la nivelul complexului fetoplacentar. Majoritatea gravidelor din loturile studiate au fost investigate în vederea stabilirii infecțiilor complexului TORCH (anticorpii specifici IgG și IgM, depistarea ADN-ului viral prin intermediul RPL). În urma investigațiilor s-a determinat prezența infecțiilor în 42% cazuri (*tabelul 4*). S-a efectuat investigația bacterioscopică a conținutului vaginal la gravidele incluse în studiu. Gradul III de puritate a vaginului s-a determinat în 37 (77,08 ±1,2%) cazuri, iar gradul IV – în 8 (7,21 ±2,1%) cazuri.

Analiza structurii patologiei infecțioase a stabilit că locul principal îi revine infecției herpetice și CMV (33,3%), chlamidiozei (17,8%), candidozei vaginale și vaginozei bacteriene – 26,6%, ureaplasmei – 2,72%.

Tabelul 4

Rezultatele investigării infecțiilor complexului TORCH înregistrate la pacientele incluse în studiu

Infecția	Lotul I		Lotul II		În total
CMV	5	10,41±1,6%	8	12,9 ±3,1%*	13(11,81 ±1,4%)
Herpes virus tip II	4	8,33 ±1,7%	2	3,22 ±2,2%	6 (5,45 ±1,9%)
Toxoplasma	1	2,08±1,2%	0	10,41±1,6%	1 (0,90±0,9%)
Chlamidia trachomatis	5	10,41±1,6%	15	24,19±1,6% *	20 (17,8±1,4 %)
Ureaplasma urealiticus	0		3	4,83 ±1,4%*	3 (2,72±1,3%)
Infecții asociate CMV/chlamidii/herpes	5	10,41±1,8%	9	18,75±0,9%*	14(12,72±1,5%)

*p<0,05

Recidivarea infecției intrauterine a fost confirmată prin leucocitoză la 27 paciente (24.54 ±1.3%), repartizate uniform în ambele loturi; devierea formulei leucocitare spre stânga s-a determinat în 13 cazuri (14,8±1,5% și respectiv 39,85±0,92%). Datele obținute denotă că persistența și recidivarea infecției intrauterine contribuie la dezvoltarea IFP de 2-3 ori mai frecvent. Cercetările noastre demonstrează că adresarea întârziată și diagnosticarea tardivă a infecției intrauterine contribuie la dezvoltarea IFP. La toate gravidele externate din staționar li s-a recomandat Dopplerometria în dinamică peste 3 săptămâni după finisarea tratamentului. Repetat au fost internate 23 (20,90±1,8%) gravide.

Datele despre modul de rezolvare a sarcinii la pacientele cu IFP incluse în studiu sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5

Modul de rezolvare a sarcinii la pacientele cu IFP

Loturile	Per vias naturalis 86 (78,18±1,6%)		Operația cezariană 24 (21,1±1,3%)			
	Pretermen (28-37 săpt.)	La termen (după 37 săpt.)	Pretermen (28-37 săpt.)	La termen (după 37 săpt.)	În mod urgent	În mod planificat
Lotul I (n-48)	12 25±1,4%	27 60,0±15%	-	3 6,25±1,2%	2 1,84±1,2%	16 14,54±1,6%
Lotul II (n-62)	15 24,19±1,2%	32 51,6±1,4%	3 4,83±1,4%	18 29,5±1,4%	4 6,45±1,4%	2 3,22±1,3%
În total	27 24,54±1,7%	59 53,6±1,6%	3 2,72±1,4%	21 19,09±1,1%	6 5,45±1,1%	18 16,36 ±2,6%

Toate pacientele incluse în studiu au născut copii vii, dintre care per vias naturalis – 86 paciente (78,18±1,6%). La 24 gravide (21,81±1,3%) nașterea s-a terminat prin operație cezariană, dintre care în 6 cazuri (25 ±2,1%) – în mod urgent și în 18 cazuri (75 ±2,6%) – operație planificată.

Termenul de sarcină la care s-a finisat nașterea a variat de la un lot la altul. Nașterea prematură la termenul sarcinii de 28-37 săpt. s-a realizat la 30 paciente (27,27±1,7%), dintre care în lotul I – în 12 cazuri (25,2±1,4%), iar în lotul II – în 18 cazuri (29,03±1,2%). La termen nașterea s-a finisat în 80 de cazuri (72,72±1,6%), dintre ele în lotul I – în 30 de cazuri (27,27±1,7%), în lotul II – în 50 de cazuri (45,45 ±1,5%) (p<0,05).

Rezultatele studiului au apreciat că din 86 de paciente cu IFP de gr. I nașterea s-a finisat la termen cu nou-născuți vii cu masa mai mare de 2800 gr., după scorul Apgar 7-8 puncte. Din 21 de paciente cu IFP de gr. II s-au născut feți vii hipotrofi cu masa 2000-2700 gr. în 6 cazuri (5,45±1,4%): în lotul I – în 2 cazuri (4,16±1,7%), în lotul II – în 4 cazuri (6,45±2,7%). Din 3 paciente cu IFP de gr. III din lotul I s-au născut feți vii cu masa 1800-2100 gr., cu scorul Apgar 6-7 puncte, prin operație cezariană efectuată înainte de termen în mod urgent.

Discuții. În prezent se pune în discuție problema privind necesitatea tratamentului IFP. Rezultatele studiului nostru și unele date din literatura de specialitate confirmă necesitatea tratamentului IFP [1, 2, 4, 8].

Este evidentă necesitatea aprecierii atât a grupelor cu risc al IFP, cât și complectării Gravidografei în vederea stabilirii indicațiilor pentru examenul USG cu Doppler [1, 2, 4, 8, 10, 12, 17, 18].

Tratamentul IFP trebuie inițiat cât mai precoce posibil, respectând următoarele principii de bază: înlăturarea cauzei de bază (infecții – antibacteriale, antivirale); ameliorarea circulației utero-placentare și feto-placentare; intensificarea schimbului gazos; corecția dereglărilor reologice și de coagulare a sângelui; înlăturarea hipovolemiei și hipoproteinemiei; normalizarea tonusului vascular și a activității contractile a uterului; tratament antioxidant; optimizarea proceselor metabolice [11, 12].

Este importantă întrebarea cu privire la termenul și metodele optime de rezolvare a sarcinii asociate cu IFP cronică. E necesar de ținut cont de termenul sarcinii, gradul de decompensare a funcției placentei, gradul de hipoxie și retard fetal.

Indicații pentru operația cezariană de urgență servesc sindromul de reținere a dezvoltării intrauterine a fătului de gr. II-III și indicii velocimetrice critici în artera uterină și ombilicală [10, 14, 15].

Depistarea grupelor de risc până la sarcină, pregătirea adecvată pentru graviditate, tratamentul pa-

togenetic în timpul sarcinii, conduita rațională a nașterii permit reducerea morbidității și mortalității perinatale.

Concluzii

1. IFP se întâlnește mai frecvent la primipare decât la multipare, iar în structura cauzelor ce o provoacă, pe locul I este infecția.
2. Aprecierea grupelor de risc pentru dezvoltarea IFP și necoresponderea gravidogramei cu termenul de gestație sunt indicații pentru USG cu Doppler.
3. Tratamentul IFP trebuie inițiat cât mai precoce, în funcție de termenul sarcinii, gradul de decompensare a placentei, gradul de hipoxie și retard fetal.
4. Cu cât mai precoce se stabilește diagnosticul de IFP și se inițiază tratamentul, cu atât mai buni sunt indicii care caracterizează nou-născutul.
5. Indicațiile pentru operația cezariană de urgență sunt indicii velocimetrice critici în artera uterină și ombilicală, sindromul de reținere în dezvoltarea intrauterină a fătului de gr. II-III.

Bibliografie selectivă

1. Ancel P.Y., *Retard de croissance intra-utérin: Devenir à long terme*, Unité de Recherches Epidémiologiques en Santé Périnatale et Santé des Femmes, 2001.
2. Boulot P., Giacalone P.L., *Le Retard de Croissance Intra Utérin: de quoi s'agit-il?*, La revue du praticien 1999; 45:1751-1757.
3. Fignon A., Chaabane A., *Retard de croissance intra-utérin*, JEMU 2001; 15,2:53-62.
4. Fournié A., *Hypotrophie foetale*. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1999; 27: 289-291.
5. Langer B., David E., Ancel P.Y., Treisser A., *Critères d'extraction foetale lors de retard de croissance in utero*, CNGOF (Ed): Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, Paris, Vigot, 2002: 35-66.
6. Paladi Gh., Iliadi C., *Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului și influența lui asupra indicilor perinatali*, Buletin de perinatologie nr. 1, 2005, Chișinău; 61-66.
7. Thiebaugeorges O., Droullé P., *Retard de croissance intra-utérin: diagnostic anténatal - valeur de l'échographie*. J. Reprod. Hum. et Horm. 2004; n° 8, 585-594.
8. Gladun E., Ștenberg M., Stratulat P., Friptu V., Petrov V., Corolcova N., *Complexul fetoplacentar (aspecte perinatale)*, Chișinău, 2000, 51-62, 123-128.
9. Бурлев В.А., Задиева З.С., Тютюнник В.Л., Кравченко Н.Ф., Павлович С.В., Коноводова Е.Н., *Роль факторов роста развития плацентарной недостаточности (обзор литературы)*, Москва, Проблемы репродукции, 1999, №6.
10. Мурашко Л.Е., Бадоева Ф.С., Асымбекова Г.У., Павлович С.В., *Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности*, Акуш. и гин., 1996; 4:43-45.
11. Орджоникидзе Н.В., *Хроническая плацентарная недостаточность и немедикаментозные методы ее терапии*, Дис. ... д-ра мед. наук., М., 1994.
12. Радзинский В.Е., *Фармакокинетика плацентарной недостаточности*. Клиническая фармакология и терапия, 1998; 3: 91-96.
13. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., *Плацентарная недостаточность при гестозе*. Акуш. и гин., 1999; 1: 11-16.
14. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., *Плацентарная недостаточность*. М: Медицина, 1991; 272.
15. Сидорова И.С., Макаров И.О., *Акушерские факторы гипоксических повреждений плода и тактика родоразрешения*. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1995; 40: 2: 25-31.
16. Тютюнник В.Л., *Плацентарная недостаточность при вирусной инфекции (клинико-морфологические параллели)*. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: Материалы симпозиума, Москва, 19-20 ноября, 1998; 221.
17. Федорова М.В., *Плацентарная недостаточность*. Акуш. и гин., 1997; 5: 40-4.
18. Чернуха Г.Е., Сметник В.П., *Роль факторов роста в функции репродуктивной системы*. Пробл. Репрод. 1996; 2: 8-12.

Rezumat

Rezultatele studiului au demonstrat că cea mai frecventă patologie extragenitală care condiționează IFP este pielonefrita cronică, prezentă la fiecare a treia pacientă inclusă în studiu, și că fiecare a 5-a pacientă are ca factor de risc infecția cu CMV, HV, toxoplasmă și ureoplasmă. Conduita sarcinii la pacientele cu IFP a fost următoarea: Dopplerometria în dinamică peste 3 săptămâni după finisarea tratamentului. Indicații pentru operația cezariană de urgență servesc indicii velocimetrice critici în artera uterină și ombilicală și sindromul RDIU de gr. III. Indicații pentru operația cezariană planificată sunt retardul fetal de gr. II în lipsa efectului în urma tratamentului pe parcursul a 5-7 zile și prezența dereglărilor circulatorii în vasele sistemului mamă-placentă-făt.

Summary

The study results had appreciated that the most frequent extragenital pathology which caused FPI (fetoplacental insufficiency) was chronic pielonephritis present in every third patient included in the study and that each of the 5-th patient study has a risk factor infection with CMV, HSV, toxoplasmosis and ureoplasmosis. The tactics for the monitoring of pregnancy in patients with FPI were as following: recommendation of Doppler measurement in dynamics over 3 weeks after finishing the treatment. The indications for the urgent caesarian section serve the critical velocimetric signs in uterine and umbilical arteries and intrauterine delay syndromes of the III dgr. of the fetus development. Indications for the planned caesarian section are fetal retardation of the II dgr with no effect from treatment during 5-7 days and the presence of placental circulation disorders.

ROLUL OXIDULUI NITRIC ÎN MATURAȚIA CERVIXULUI UMAN

Rodica Catrinici, doctorandă, **Valentin Friptu**, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF
„Nicolae Testemițanu”

Descoperirea factorului endotelial de relaxare [Furchgott și Zawadzki, 1980] și ulterior identificarea oxidului nitric (ON) [12] au fost considerate cele mai fascinante descoperiri din domeniul medicinei din anii '80. De aceea, nu a fost de mirare că ON a fost numit “molecula anului” în 1992, iar autorii acestei descoperiri au fost desemnați laureați ai Premiului Nobel în 1998.

ON este o moleculă de gaz inertă și un radical liber foarte reactiv, cu timpul de înjumătățire ultra-scurt, aproximativ 4 secunde. A fost demonstrat că ON prezintă un mediator major al numeroaselor procese biologice, participând la relaxarea musculaturii netede, la procese de apărare și de inflamație ale organismului [2, 12, 14, 18].

Oxidul nitric prezintă o moleculă de gaz fără culoare, foarte reactivă, care reglează diferite stări fiziologice și fiziopatologice din organism [1, 14]. ON se formează aproape în toate tipurile de celule și, cu toate că timpul de înjumătățire este foarte scurt, *in vivo* el penetrează țesuturile din jur și activează o varietate mare de mecanisme celulare [7, 9]. Este lipo- și hidrosolubil [18], se formează din L-arginină prin intermediul oxid -nitric- sintetazelor (ONS) [18, 20], care reprezintă un grup de enzime responsabile de reasamblarea structurală a citocrom- P-450 reductaza [16]. Biosinteza de ON începe de la L-arginină și oxigen molecular, utilizând nicotinamid-adenin dinucleotid-fosfatul în calitate de donator de electron, iar în calitate de cofactori-hem, tetrahidrobiopterina, calmodulina și flavin-adenin mono- și dinucleotidul, în reacția care necesită cinci electroni. Reacția totală constă din 2 etape de oxidare a L-argininei în ON și L-citrulină, având la fiecare etapă ca intermediar N-hydroxy-L-arginina și monooxigenaza I și II [1].

Se cunosc trei izoforme de ONS: neuronală (tip I, nONS, numită și bONS), inductibilă (tip II sau iONS) și endotelială (tip III sau eONS), sinteza lor fiind reglată de genele localizate în cromozomii 7, 12 și 17 [7].

ON servește ca mediator primar, care poate afecta direct și indirect celulele. Acțiunea directă este mediată de însăși molecula de ON, în timp ce acțiunea indirectă este cauzată de nitrogenul reactiv produs prin interacțiunea ON cu oxigenul sau cu radicalii de superoxid.

În cazul concentrației joase de ON, produs de eONS și ONS, prevalează acțiunea directă, iar la concentrația înaltă de ON, produs de iONS, predomină acțiunea indirectă. ON poate interacționa

cu hemul fără conținut de Fe și cu proteinele cu conținut de Zn, sau formează S-nitrosotiol prin nitroxilare [7, 9].

Acțiunea indirectă a ON include oxidarea, nitroxilarea și nitrarea [7]. Producerea de ON indusă de citokine cauzează citotoxicitate în celulele-țintă ale macrofagilor [9]. În reacție cu oxigenul (autooxidare), ON formează dinitrogen trioxid (N_2O_3), care poate media deaminarea și nitroxilarea de ADN. Prin reacție cu superoxide, ON produce peroxinitrit (ONOO-), care este un agent nitrat toxic și un oxidant puternic, modificând proteinele, lipidele, acidul tiroxinic și nucleic [7].

Depistarea ON endogen în sistemele biologice este problematică, din cauza timpului de înjumătățire foarte scurt. Pentru prima dată oxidul nitric s-a obținut cu ajutorul testelor de chimioiluminiscentă, prin interacțiunea lui cu ozonul reflector de lumină [20]. Ulterior, pentru depistarea ON, a fost folosit testul rapid chimioiluminiscent [7]. Măsurarea conversiei de arginină radiomarcată în citrulină poate fi utilizată pentru determinarea producerii de ON, la fel ca și formarea de mesager secundar cGMP [18]. Din păcate, această metodă poate da rezultate false din cauza că Hb leagă NO înaintea interacțiunii lui cu guanilat ciclaza. Producerea de ON de asemenea poate fi determinată prin activitatea pozitivă a NADPH diaforazei [8].

Evaluarea ON *in vivo* este mult mai dificilă. Funcția endotelială vasomotorie care reflectă producerea de ON *in vivo* poate fi măsurată prin pletismografia ocluziei venoase a antebrațului și prin analizarea undei pulsative. În pletismografie, vasodilatarea endotelium-dependentă este apreciată ca o sporire a fluxului sangvin, ca un răspuns la administrarea intraarterială a medicamentelor, cum ar fi acetilcolina, care mărește producerea de ON. Totuși, colectarea țesuturilor prin biopsie, *in vivo*, poate fi considerată neetică și frecvent cauzează traume, care pot artificial modifica producerea de ON [4].

ON rapid este transformat în metaboliții săi stabili, nitrați și nitriți (Nox) care pot fi testați *in vitro* și *in vivo* prin reacția Griess din lichidele fiziologice cum ar fi: plasma, urina, lichidul peritoneal, secretul cervical și folicular [9, 11]. Reagentul Griess formează cu nitriții coloranți-azo, care pot fi măsuși prin spectrofotometrie. Înainte de testare, nitrații trebuie să fie reduși în nitriți [11], iar plasma cercetată necesită să fie denaturată [19].

Alimentele bogate în nitrați: carnea roșie, multe dintre legume, ceaiurile, băuturile nealcoolice și vinul sporesc nivelul plasmatic al nitraților. De aceea, pentru testarea de Nox plasmatici, alimentele îmbogățite cu Nox trebuie să fie excluse cu 48 de ore înaintea colectării analizelor.

ON prezintă o moleculă importantă, implicată în reglarea diverselor mecanisme fiziologice și patologice [1, 2, 14, 18]. El relaxează mușchii vasculari netezi, inhibă agregarea plachetară, stimulează angiogeneza, reduce tensiunea arterială și transmite impulsul nervos. De asemenea, activează macrofagi pentru sinteza unei cantități mari de NO-distruător de microorganisme, în special prin iONS. Pe de altă parte, el poate acționa ca agent citotoxic în dereglări inflamatorii [1, 2, 14, 18].

În țesutul miometral, toate cele trei isoforme de ONS au fost determinate la numeroase specii, inclusiv la om [5, 8, 14]. ON inhibă contractibilitatea uterină pe parcursul sarcinii prin activarea căii de acțiune a guanilat cGMP-ciclazei solubile, iar relaxarea ON-indusă depinde de cGMP. Reducerea formării de ON și micșorarea sensibilității față de ON în sarcinile mature pot iniția travaliul [10, 17, 22].

Diverși ON-donatori inhibă contractibilitatea miometrului la femeile negravidе și la cele gravide care sunt și nu sunt în naștere, probabil, prin stimularea de ON [8]. ON produs de trofoblast și placenta joacă un rol însemnat în menținerea relaxării uterine și fluxului sangvin. În concluzie, ON pare a fi un element-cheie în procesul de reproducere și sarcină [10, 19].

Cervixul uman constă din celule musculare netede (10-15%) și țesut conjunctiv (85-90%). Țesutul epitelial cilindric din canalul endocervical conține glandele cu multe ramificații [6]. Stroma bazală constă preponderent din țesut conjunctiv extracelular, în special de tip I și III de collagen, iar tipul IV de collagen este prezent în celule musculare netede și în pereții vaselor sangvine. Fibrele de collagen redau o rigiditate care poate fi neutralizată rapid de către collagenază, însă sursa și controlul collagenazei deocamdată nu sunt bine cunoscute. Matricea este formată din apă, glicosaminoglicani și proteoglicani, precum și din dermatan sulfat, acid hialuronic și heparin sulfat. Fibrele elastice și elastinul funcțional sunt localizate printre fibrele de collagen într-o bandă subțire sub epitelium, conținutul de elastin și collagen fiind mai bogat în cervixul intern [6, 13, 15]. Cervixul suferă schimbări în două

etape: maturație, care implică rearanjarea colagenului, și dilatare. Maturația cervicală reamintește o reacție inflamatorie, care cuprinde un complex de cascade ale degradării enzimatică, cu rearanjarea matricei extracelulare (ECM) proteice și glicoproteice. Schimbările fiziologice care apar în timpul sarcinii condiționează hiperplazia și hipertrofia fibroblaștilor cervicali și celulelor musculare netede, împreună cu creșterea hidratării tisulare [10, 15, 17, 23].

Maturația cervicală este rezultatul transformării colagenului, cu sporirea ulterioară a conținutului de apă [15]. Cu ștergerea colului uterin, partea de sus se deschide (orificiul intern) și nu se distinge de segmentul inferior al miometrului. Astfel, orificiul intern al colului uterin se supune maximal maturației. În timpul dilatării cervicale, enzimele catabolice cauzează degradarea colagenică și schimbă arhitectura colagenului și de asemenea cauzează o degradare a altor proteine structurale [13]. Sporirea producerii factorului tumoral de necroză alfa (TNF α) și interleukina (IL)-1 β induc creșterea moleculelor de adeziune endotelială, iar neutrofilele extravazează în stroma cervicală. Creșterea concentrației acidului hialuronic se consideră ca fiind inductor de IL-1 β și TNF- α [23]. Nașterea este asociată cu o sporire de IL-1 β și IL-6 mRNA în cervix, IL-6 și IL-8 mRNA în corio-deciduă și IL-1 β , și IL-8 mRNA în amnion. Interleukina-8 este localizată în celulele stromale, macrofagi și granulocitele cervixului uman. Nivelul IL-8 cervicale corelează cu secreția de collagenază, care ulterior reglează remodelarea ECM cervical. Nivelul de IL-8 cervicală crește în nașterea vaginală la termen și corelează cu deschiderea cervicală și cu conținutul de metaloprotează-8 (MMP-8).

Deocamdată, nu a fost găsită nici o corelație între IL-8 și maturarea cervicală, dar a fost demonstrat că IL-8 este implicată în dilatarea colului uterin [21]. Totuși, IL-8 a fost utilizată farmacologic în maturația colului uterin la animale [13].

Creșterea sintezei de IL-8 stimulează producerea PG-ilor și leukotrienelor, cauzând dilatarea vaselor cervicale și ulterior promovând extravazarea leucocitelor. Prezența granulocitelor polimorfonucleare activate și degranulate se asociază cu degradarea ECM [15]. Secreția proteazelor după degranularea neutrofilelor provoacă o destabilizare a fibrelor de collagen. Progesteronul pare să fie și el implicat în controlul maturației cervicale, iar toate antiprogestinele studiate s-au dovedit efective în maturarea indusă a colului. Totuși, mecanismul acțiunii progesteronice rămâne a fi incomplet înțeles. Nivelul de progesteron seric scade în avorturile spontane, dar nu scade la debutul travaliului la termen. Totuși, tratamentul cu antiprogestine se administrează cu succes pentru inducerea nașterii la termen. Receptorii progesteronului uman (PR) există în două isoforme (PR-A și PR-B) și mediază diferite răspunsuri biologice. Acțiunea progesteronului poate fi exprimată prin multe căi, de exemplu, modificarea sensibilității PR, schimbarea concentrației de PR, sau poate apărea un efect post-receptor în miometriu și/sau cervix. De menționat că studiile recente au demonstrat schimbări ale PR isoformelor în bioplatele cervicale la femei înainte și după nașterile la termen, care susțin ideea că sistarea de progesteron apare la nivel de receptori din cervix la naștere [10, 13, 16].

Maturația cervicală include o varietate mare de mediatori ai inflamației, inclusiv PG și IL-8. Unul din acești mediatori este o protează inhibitorie a secreției leucocitare (SLPI), care este prezentă în mucusul cervical. În plus, factorul activator plachetar (PAF), care este un citokin proinflamator, accelerează collagenoliza prin inducerea monocitelor protein-chimioattractante (MCP 1) și reglează activarea și secreția celulelor T pe parcursul maturației cervicale. În sfârșit, un număr de neuropeptide, cum ar fi substanța P, capsaicina, neurokinina A, calcitonin-generelated peptidele și secretoneurina, aparțin substanțelor care pot contribui la maturația cervicală [10, 13, 16].

Cervixul uterin joacă un rol important în fiziologia gestației, contribuie la menținerea produsului de concepere intrauterin, iar, pe de altă parte, este capabil să devină moale înainte și în timpul travaliului și ulterior permite nașterea fătului.

Maturizarea colului este activ controlată și posedă schimbări similare procesului de inflamație, cu rearanjarea fibrelor cervicale de collagen [6]. Maturizarea colului uterin se produce cu schimbări de citochine locale, de prostoglandine și de metaloproteaze, care la rândul lor participă în procesul de inflamație și de metabolizare a colagenului. Acești factori, de asemenea, joacă un rol important în procesele de sinteză și de secreție a ON. Datele obținute în urma cercetărilor pe animale confirmă că ON participă în procesul de maturație cervicală [6, 14, 17], de aceea, există probabilitatea că ON cervical participă și la maturația cervixului uman.

Bibliografie selectivă

1. Aktan F., (2004) iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation, 639-653.
2. Alderton W., Cooper C., (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, 593-615.
3. Ali M., Buhimschi I., (1997) Changes in expression of the nitric oxide synthase isoforms in rat uterus and cervix during pregnancy and parturition, 995-1003.
4. Benjamin N., Calver A., (1995) Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators, 918-923.
5. Buhimschi I., M. Jain, (1996) Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour, 1755-1766.
6. Danforth D., (1983) The morphology of the human cervix, 7-13.
7. Davis K., Martin E., (2001) Novel effects of nitric oxide, 203-236.
8. Ekerhovd E., Brannstorm M., (1997) Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube, 301-305.
9. Farrell A., (1996) Nitric oxide, 7-20.
10. Garfield R., Saade G., (1998) Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor, 673-695.
11. Green L., Wagner D., (1982) Analysis of nitrate, nitrite in biological fluids, 131-138.
12. Ignarro L., Buga G., (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, 265-269.
13. Kelly R., (2002) Inflammatory mediators and cervical ripening, 217-224.
14. Korhonen R., Lahti A., (2005) Nitric oxide production and signaling in inflammation, 471-479.
15. Leppert P., (1995) Anatomy and physiology of cervical ripening, 267-279.
16. Marletta M., (1994) Nitric oxide synthetase: aspects concerning structure and catalysis.
17. Maul H., Longo M., (2003) Nitric oxide and its role during pregnancy, 359-380.
18. Moncada S., (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway, 2002-2022.
19. Moshage H., (1995) Nitrite and nitrate determinations in plasma, 892-896.
20. Palmer R., (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, 520-526.
21. Sakamoto Y., Moran P., (2004) Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening, 151-157.
22. Shi L., Griven R., (2003) Synergistic effects of antipogestins and iNOS or aromatase inhibitors and maintenance of pregnancy, 1077-1084.
23. Winkler M., (1999) Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition, 45-60.

Rezumat

Articolul prezintă o sinteză a datelor recente din literatura mondială, care analizează cercetări și studii consacrate rolului Oxidului Nitric în procesul de maturare a colului uterin.

Summary

The present study represents the novel data from the modern literature, where we described the recent methods and studies, where Nitric Oxide has a role in the human cervical ripening.

FACTORUL IMUN ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA OPRIRII ÎN EVOLUȚIE A SARCINII. SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ȘI SARCINA STAGNATĂ

Luminița Mihalcean, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Oprirea în evoluție a sarcinii reprezintă unul din eșecurile evoluției sarcinii. Pe lângă micșorarea natalității și creșterea numărului de avorturi, stagnarea sarcinii ocupă un loc important printre formele de pierdere reproductive. Rata sarcinii oprite în evoluție variază între 10 și 15% din numărul total de nașteri [15]. Studiul nostru a demonstrat că pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova se observă o creștere semnificativă a numărului de sarcini stagnante până la termenul de 21 de săptămâni.

Printre principalele cauze ale pierderilor reproductive „inexplicabile” se numără și tulburările imunologice. Rolul factorului imun în stagnarea sarcinii este pe larg discutat în literatură, unii cercetători considerându-l unul din cei mai importanți factori [6, 13], atribuindu-i până la 50% din eșecurile reproductive, inclusiv oprirea sarcinii în evoluție. Alți cercetători [3, 5] susțin că factorul imun ar avea efect nedorit asupra sarcinii în proporție de până la 10%, manifestat prin avort habitual, insuficiență fetoplacentară etc., dar nu menționează implicarea lui în stagnarea sarcinii. Unii autori propun sistematizarea, analizarea factorilor imunologici care conduc la stagnarea sarcinii. Ei evidențiază cinci categorii de dereglări imunologice care determină tulburarea funcției reproductive a femeii și influențează evoluția sarcinii [10,14].

Categoria 1 este legată de incompatibilitatea partenerilor după sistemul HLA, care cauzează micșorarea sintezei de anticorpi „blocați”, „camuflarea” insuficientă a placentei, lipsa creșterii și multiplicării celulelor placentare, ceea ce duce la moartea lor [12].

Categoria 2 se referă la stările autoimune, când se formează răspunsul imun împotriva țesuturilor materne proprii, și anume împotriva moleculelor fosfolipidelor membranelor celulare. Autoanticorpii formați influențează negativ funcția anumitor celule, dintre care cele mai importante sunt trombocitele, rezultând o stare de hipercuagulabilitate cu apariția de tromboze, ceea ce într-o sarcină în plină dezvoltare poate avea consecințe dezastruoase. Trombozele situate la nivelul vaselor placentare prin care are loc alimentarea embrionului întrerup circulația sangvină și schimbul de nutrienți și oxigen dintre mamă și făt, astfel că în scurt timp sarcina este compromisă și se poate opri în evoluție [1, 2, 4, 13].

Conform unor date ale literaturii, aceste reacții sunt îndreptate spre țesuturile materne proprii, așa cum s-a menționat, fătul suferind în acest caz din cauza trombozelor excesive în sistemul uteroplacentar ca urmare a acțiunii anticorpilor antifosfolipidici asupra întregului sistem de hemostază [11].

La termenele precoce de sarcină moartea embrionului în caz de sindrom antifosfolipidic este explicată de unii cercetători de asemenea ca un rezultat al dereglărilor proceselor de diferențiere a citotrotoblastului în sincitotrotoblast și al implantării din contul interacțiunii autoanticorpilor cu serina și etanolul, substanțe ce fac parte din structura complexului fosfolipidic al membranelor [7, 8].

În cazul sarcinilor mai mari de 12 săptămâni de amenoree tulburările microcirculatorii se accentuează, se dezvoltă insuficiența placentară, hipoxia cronică cu moartea ulterioară a fătului [14].

Categoria 3 de dereglări imunologice presupune acțiunea autoanticorpilor formați în urma răspunsului autoimun împotriva componentelor nucleare ale celulelor sexuale asupra organitelor la făt cu distrugerea lor. Oprirea în evoluție a sarcinii în acest caz se explică prin leziunea directă a substanțelor nucleare ale celulelor materne și embrionare de către anticorpi.

Categoria 4 se caracterizează prin prezența de anticorpi antispermali, care se pot forma atât în organismul feminin, cât și în cel masculin.

Categoria 5 este legată de activarea patologică a limfocitelor cu fenotipul CD 56 și de elaborarea de anticorpi față de hormoni și neurotransmițători. Aceste dereglări imunologice pot duce la alterarea funcției reproductive, îndeosebi la infertilitate [12].

Din cele menționate mai sus și conform datelor recente din literatură se poate afirma că sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă una din cele mai frecvente cauze imune ce pot influența evoluția sarcinii până la 15%, atingând 27-42% la pacientele cu maladie avortivă [8,12].

SAF este un complex de simptome clinice și de laborator, care se caracterizează prin afectarea ocluzivă a vaselor în urma formării autoanticorpilor față de fosfolipidele membranelor vasculare proprii. Se caracterizează prin tromboze vasculare cu localizare diferită, trombocitopenie, însoțită de patologie obstetricală, neurologică și vasculară. Este definit prin prezența clinicii caracteristice și nivelului specific de anticorpi (Ac) antifosfolipidici circulanți.

Mecanismul pierderii sarcinilor în SAF este dictat de tromboza placentară, rolul-cheie în acest proces fiind jucat de anexina V. Cunoscută anterior ca proteina placentară anticoagulantă I sau anticoagulantul vascular alfa, anexina V se găsește preponderent în placentă și în endoteliul vascular, ca și în alte țesuturi. Această proteină, a cărei funcție fiziologică nu este bine stabilită, are proprietăți anticoagulante potente, datorită afinității sale pentru fosfolipidele anionice și capacităților sale de a

disloca factorii coagulării de pe suprafața fosfolipidelor. Se pare că anexina V se găsește preponderent pe suprafața apicală a sincițiotrofoblastului placentar, nivele scăzute ale acesteia fiind găsite în vilozitățile placentare la pacientele cu sindrom antifosfolipidic. Mecanismul accelerării coagulării în sindromul antifosfolipidic, pornind de la rolul jucat de anexina V, poate fi explicat astfel:

1. Fosfolipidele anionice de pe suprafața stratului celular dublu servesc drept cofactori potenți pentru ansamblul a 3 complexe ale coagulării: 1) complexul țesut-factor VIIa; 2) complexul IXa-VIIa; 3) complexul Xa-Va. Prezența unor astfel de fosfolipide accelerează coagularea sângelui. Complexul țesut-factor VIIa produce fie factorul IXa, fie factorul Xa. Complexul IXa-VIIa generează factorul Xa și factorul Xa format din aceste 2 reacții devine enzimă activă în complexul protrombinazic Xa-Va, care generează factor Iia (trombina), iar aceasta, la rândul ei, clivează fibrinogenul, pentru a forma fibrina.

2. Când anticorpii antifosfolipidici sunt absenți, anexina V formează aglomerări, care se leagă cu afinitate mare de suprafața fosfolipidelor anionice și blochează ansamblul complexelor coagulante dependente de fosfolipide, astfel inhibând coagularea.

3. Direct sau prin interacțiune cu cofactori proteină-fosfolipid, anticorpii antifosfolipidici alterează capacitatea anexinei V de a acoperi suprafața fosfolipidică, această acțiune scade afinitatea de legare a anexinei V și face posibil ca un număr mai mare de fosfolipide anionice să fie disponibile de a forma complexe cu proteinele coagulării. Rezultatul este accelerarea coagulării și promovarea trombozei [16].

Expresia extremă a acestei vasculopatii este reprezentată de tromboza multifocală utero-placentară și infarctul placentar. Nu se cunoaște mecanismul prin care anticorpii antifosfolipidici împiedică invazia citotrofoblastului extravilozitar.

Drept urmare, putem spune că sindromul autofosfolipidic în sarcină rămâne a fi o problemă cu care se confruntă medicii obstetricieni din cauza complicațiilor majore pe care le provoacă, și anume insuficiența placentară, avorturile spontane, hipotrofia fetală, nașterile premature, decolarea de placentă etc.

Scopul studiului nostru a fost de a aprecia incidența și gradul de implicare a sindromului autofosfolipidic în oprirea în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 săptămâni.

Materiale și metode. În studiu, prin metoda caz-control, au fost incluse 344 de femei internate în SCMNI, MCM N2, ICOCȘM, secția ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență din municipiul Chișinău pe parcursul anilor 2007-2008. Femeile au fost divizate în 2 loturi: lotul I (de bază), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a oprit în evoluție până la termenul de 21 de săptămâni, și lotul II (de control), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a finisat prin naștere.

La femeile incluse în studiu a fost examinat minuțios anamnestical și somatic. Drept criterii clinice de diagnostic al SAF au servit cele nonobstetricale (tromboze venoase inexplicabile, tromboze arteriale inexplicabile, tromboze microvasculare în orice țesut sau organ, fără inflamație evidentă a peretelui vascular); criterii obstetricale (2 sau mai multe avorturi spontane consecutive până la 10 săptămâni de gestație, 1 sau mai multe decese fetale inexplicabile la 10 săptămâni de gestație și mai mult, preclampsie severă ori insuficiență placentară, care impune rezolvarea sarcinii până la 34 săptămâni de gestație, 1 sau mai multe nașteri până la 34 de săptămâni).

Drept criterii de laborator au servit aprecierea anticorpilor (LA) cu ajutorul testelor funcționale și anticorpilor anticardiolipidici (Ac-ACL) în titru înalt sau mediu ($N < 20$ un) prin metoda imunoenzimatică cu folosirea cardiolipinei imobilizate.

Conform criteriilor Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază, anticorpii antifosfolipidici au fost detectați în plasmă în minim 2 probe la interval de 2 săptămâni. De asemenea, în studiu a fost inclusă retrospectiva datelor de laborator din fișele clinice. La prelucrarea statistică a datelor obținute au fost calculate valorile relative, medii. Pentru fiecare valoare vor fi determinate gradul și pragul de semnificație.

Diagnosticul de SAF s-a stabilit în caz de prezență a cel puțin unuia din criteriile de laborator (LA și Ac-ACL) și unei sau mai multor trăsături clinice.

Rezultatele obținute sunt prezentate în diagrame și tabele. Pentru determinarea factorilor de risc în baza „Tabelului de contingență 2×2 ” au fost calculate RP (raportul probabilității), X^2 (chi-pătrat), și Î (intervalul de încredere).

Rezultate. În urma studiului efectuat s-a stabilit că incidența sarcinii stagnate până la termenul de 21 săptămâni pe parcursul anilor 2007-2008 a fost de $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. Printre femeile cu sarcină oprită în evoluție până la termenul de 21 săptămâni diagnosticul de sindrom antifosfolipidic a fost stabilit în $19,8 \pm 3,0\%$ cazuri (34 femei), pe când în lotul II, de control, acest sindrom s-a întâlnit în $3,5 \pm 1,4\%$ cazuri (6 femei), $p < 0,001$. Vârsta medie a femeilor din lotul I a constituit $28 \pm 1,2$ ani, iar din lotul II – $25 \pm 1,4$ ani. În urma colectării anamnezei ginecologice s-a constatat că în lotul I (de bază) debutul menstruației a fost la vârsta de $14,5 \pm 0,5$ ani (*tabelul 1*).

Tabelul 1

Caracteristicile ciclului menstrual (CM) la loturile de studiu

<i>CM</i>	<i>Lot I</i>	<i>Lot II</i>	<i>P</i>
-debut	$14,5 \pm 1,2$ ani	$12,5 \pm 0,5$ ani	*
-durata	6-7 zile	3-4 zile	-
-ciclicitate			
a) regulat	$71 \pm 3,5\%$	$98 \pm 1,1\%$	****
b) neregulat	$29 \pm 3,5\%$	$2 \pm 1,1\%$	****
-sindromul algic			
a) dolor	$30 \pm 3,5\%$	$16 \pm 2,8\%$	***
b) indolor	$70 \pm 3,5\%$	$84 \pm 2,8\%$	***

* $p > 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Debutul vieții sexuale la lotul I în medie a fost la vârsta de $17,8 \pm 1,2$ ani, pe când la lotul II de $18,3 \pm 1,2$ ani. O atenție deosebită a fost acordată anamnezei obstetricale (*tabelul 2*)

Tabelul 2

Anamneza obstetricală complicată (AOC)

<i>AOC</i>	<i>Lot I</i>		<i>Lot II</i>		<i>P</i>
	<i>abs</i>	<i>P1±ES1%</i>	<i>abs.</i>	<i>P2±ES2%</i>	
1. 2 și mai multe avorturi spontane de etiologie necunoscută	59	$34,3 \pm 4,9\%$	25	$14,5 \pm 5,1\%$	***
2. Sarcini stagnate în anamneză	19	$11,0 \pm 3,3\%$	14	$8,1 \pm 3,9\%$	*
3. HTA indusă de sarcini/ preeclampsie la sarcinile anterioare	12	$7 \pm 2,7\%$	8	$4,7 \pm 3,1\%$	*
4. Făt mort în trimestrul III	1	$0,6 \pm 0,6\%$	-	-	*

* $p > 0,05$ *** $p < 0,01$

Simptomele clinice de bază caracteristice sindromului antifosfolipidic, luate în considerație la lotul de studiu, au fost ocluziile venoase, complicațiile hematologice, manifestările cutanate, simptomele neurologice (nelegate de ictus cerebral) (*tabelul 3*).

Tabelul 3

Simptomele clinice de bază ale SAF la loturile de studiu

	<i>Lot I</i>		<i>Lot II</i>		<i>P</i>
	<i>abs</i>	<i>P1±ES%</i>	<i>abs</i>	<i>P2±ES%</i>	
1. ocluzie venoasă la nivel diferit	13	$7,6 \pm 2,0$	2	$1,2 \pm 0,8$	****
2. complicații hematologice (trombocitopenie)	15	$8,7 \pm 2,1$	-		****
3. manifestări cutanate (livido reticular, ulcere ale gambei etc.)	2	$1,2 \pm 0,8$	-	-	*
4. tulburări neurologice (migrenă, convulsii)	16	$9,3 \pm 2,2$	2	$1,2 \pm 0,8$	****

5. HTA indusă de sarcină/ preeclampsie			1	0,6±0,6	*
6. moartea i/u a fătului în trimestrul III			-	-	

*p>0,05 ***p<0,01 ****p<0,001

În urma aprecierii titrului de Ac anticordiolipinici și antilupici s-a observat o incidență mai mare a titrului crescut peste valoarea normală la lotul I decât la lotul II (tabelul 4).

Tabelul 4

Aprecierea tipului de Ac antilupici și anticardiolipidici la loturile de studiu

Titru Ac	Lot I		Lot II		P
	abs.	PI±ES%	abs.	PI±ES%	
colectarea I					
-IgM ↑ anticardiolipidici	23	13,4±2,6	4	2,3±1,1	****
-Ig G ↑ anticardiolipidici	25	14,5±2,7	5	2,9±1,3	****
-anticorpi antilupici	5	2,9±1,3	1	0,6±0,6	*
colectarea II (peste minim 2 săptămâni)					
-IgM ↑ anticardiolipidici	19	11,0±	3	1,7±0,9	***
-Ig G ↑ anticardiolipidici	13	7,6±	3	1,7±0,9	***
-anticorpi antilupici	2	1,2±	-	-	*

*p>0,05 ***p<0,01 ****p<0,001

În baza simptomelor clinice și paraclinice sindromul antifosfolipidic a fost stabilit la 34 de femei din lotul I (19,8±3,0%) și 6 femei din lotul II (3,5±1,4%), p<0,001. Din cele 34 de femei din lotul de bază la care s-a stabilit diagnosticul de sindrom antifosfolipidic sarcina a stagnat predominant în primul trimestru (fig. 1).

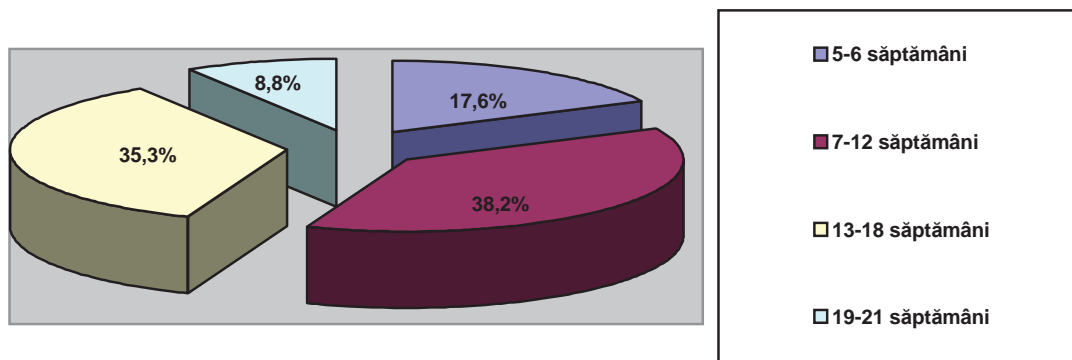


Fig. 1. Termenul de gestație la care sarcina s-a oprit în dezvoltare în caz de SAF la lotul I (%)

Din cele 6 femei din lotul II de studiu, la o femeie (16,7%) s-a complicat sarcina cu retard de dezvoltare i/u a fătului; 2 (33,3%) din cele 6 femei au avut nașteri premature. Toți nou-născuții la naștere au avut scor Apgar mai mare de 6 puncte.

Noi am comparat loturile de studiu în funcție de prezența SAF. Drept rezultat, în lotul I iminența de întrerupere a sarcinii prezintă un factor de risc foarte mare (RP=12,4 95% ÎI: 0,2–18,5) în comparație cu lotul II. Infecția urogenitală, de asemenea, este un factor de risc major (RP=4,9 95% ÎI: 2,1–6,7), un risc moderat prezintă hipotiroidia (RP=2,0 95% ÎI: 1,1–2,8), iar risc redus s-a stabilit pentru pielonefrită în anamneză (RP=1,5 95% ÎI: 1,2–1,8).

Discuții. În urma studiului efectuat s-a stabilit o incidență crescută a sindromului antifosfolipidic printre femeile cu sarcină oprită în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, constituind 19,8±3,0% cazuri în raport cu 3,5±1,4% cazuri determinate la femeile din lotul de control, la care sarcina s-a finisat prin naștere.

Creșterea nivelului de anticorpi antifosfolipidici (de regulă, creștere tranzitorie) se observă pe fundalul unui spectru larg de infecții virale și bacteriene (ex: tbc, malarie, sifilis, varicelă, mononucleoză infecțioasă, hepatită virală A etc.), dar complicații trombotice la bolnavii cu infecții se dezvoltă rar. Totuși, în cazul unor infecții cum ar fi SIDA, infecția cu parvovirus, chlamidii, micoplasme etc. se observă creșterea titrului unui anumit tip de anticorpi în serul bolnavilor cu SAF. Aceste argumente bazate pe datele din literatură s-au confirmat în studiul nostru. Nivelul patologic al anticorpilor antifosfolipidici a fost determinat la $52,9 \pm 1,2\%$ femei din lotul I și $16,7 \pm 2,0\%$ din lotul II ($p < 0,001$), la care s-a identificat infecția cu micoplasme sau mixtă, dintre ele în $18 \pm 0,8\%$ cazuri anticorpii antifosfolipidici au fost determinați în ser de mai multe ori, ceea ce în asociere cu anamneza obstetricală complicată (avorturi habituale, sarcini stagnante în anamneză), tromboza venoasă, simptomele clinice (vasculite, dermatite, parestezii, sindromul articular) și evoluția clinică complicată a sarcinii au permis diagnosticarea sindromului antifosfolipidic.

La femeile din lotul I infecția monoherpetică a fost depistată în 4 cazuri ($11,8 \pm 1,8\%$ cazuri, $p < 0,01$), într-un caz ($2,9 \pm 1,4\%$ cazuri, $p < 0,01$) s-a apreciat titrul crescut de Ac antifosfolipidici. La femeile din loturile I și II cu infecție monoherpetică, dar cu IgG+ și IgM- nu au fost depistați anticorpi fosfolipidici. Aceste date ne permit să presupunem că acutizarea infecției latente poate provoca apariția SAF.

Printre simptomele caracteristice sindromului antifosfolipidic sunt și datele unei anamneze obstetricale complicate, care în cazul nostru s-a întâlnit mai frecvent în lotul I decât în lotul II (tabelul 2), reprezentat de sarcini stagnante în anamneză, avorturi stagnante recidivante, moartea i/u a fătului în trimestrul III, gestoze/preeclampsie. Oprirea în evoluție a fătului în caz de SAF poate surveni la orice termen de sarcină, dar în studiul nostru aceasta s-a întâmplat mai frecvent în trimestrul I (la 19 femei sau $55,8\%$ cazuri) decât în trimestrul II (15 femei sau $44,2\%$ cazuri). La femeile din lotul II de studiu nu s-au întâlnit cazuri de mortinatalitate, în schimb sarcina actuală s-a complicat într-un caz din 6 ($0,8 \pm 1,3\%$, $p < 0,01$) cu hipertensiunea indusă de sarcină. În lotul II RDIUF și nașteri premature nu s-au determinat.

Concluzii

1. Cercetările efectuate în studiul nostru au stabilit că în majoritatea cazurilor sindromul antifosfolipidic nu a complicat singur sarcina, ci în asociere cu alte patologii (infecțioase, endocrine, genetice etc.). Luând în considerație datele obținute de noi, precum și datele din literatură, putem spune cu certitudine că sindromul antifosfolipidic poate fi o cauză a stagnerii sarcinii în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, acest argument fiind confirmat prin depistarea lui mai frecventă în lotul I ($19,8\%$) decât la lotul II ($3,5\%$).

2. Daunele pe care le poate provoca SAF în sarcină, inclusiv până la stagneria ei, precum și multiplele date controversate din literatură cu referire la această patologie pe fundalul unei incidențe în continuă creștere a SAF printre gravide, ne determină să continuăm studiul nostru asupra acestui sindrom și mecanismelor imune implicate în oprirea în evoluție a sarcinii.

Bibliografie selectivă

1. Rai R., *Obstetric management of antiphospholipidic syndrome* // J. Autoimmunity, 2000, p. 15-200.
2. Derksen R., de Groot P., Christiaens G., *How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy?* // Am. Rheum. Dis., 2001, p. 1-3.
3. Moerloose P., *Anticorps antiphospholipides chez la femme enceinte* // Real. Gynecol. Obstetr., 2002, p. 16-20.
4. Greaves M., Cohen H., Machins S., Mackie J., *Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome* // Br. J. Haematol., 2000, p. 109-704.
5. Petri M., Allbritton J., *Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of the Hopkins Lupus Cohort* // J. Rheumatol., 1993, p. 20-650.
6. Fausett M.B., Branch D.W., *Autoimmunity and pregnancy loss* // Seminars Reprod. Endocrinol., 2000, p. 18-379.
7. Ginsberg J.S., Brill-Edwards P., Johnston M., Denburg J. A., Andrew M., Burrows R.F., Bensen W., Cividino A., Long A.A., *Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study* // Blood, 1992, p. 80-975.

8. Ogasawara M., Aoki K., Hayashi Y., *A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus* // J. Reprod. Immunol., 1995, p. 28-159.
9. Kleinman D., Katz V.L., Kuller J.A., *Perinatal outcomes in women with antiphospholipid syndrome* // J. Perinatol., 1999, p. 18-178.
10. Lockshin M.D., Sammaritano L.R., Schwertzman S., *Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome* // Arthritis Rheum., 2000, p.43-440.
11. Triplett D.A., *Antiphospholipid antibodies* // Arch. Pathol. Lab. Med., 2002, p. 126-1424.
12. Branch D.W., *Immunologic disease and fetal death* // Clin. Obstet. Gynecol., 1987, p. 30-295.
13. Farquharson R.G., Quenby S., Greaves M., *Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment* // Obstet. Gynecol., 2002, p. 100-408.
14. Branch D.W., Silver R., Pierangeli S., van Leeuwen I., Harris E.N., *Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome* // Obstet. Gynecol., 1997, p. 89-549.
15. Gourbin Catherine, *La mortalité foetale* // Les déterminants de la fécondité, Vol. II, capitol 32, 2000, p. 211-242.
16. Gheorghe Paladi, Olga Cernetchi, *Sindromul antifosfolipidic* // Obstetrica patologică, 2007, vol. II, p. 78-86.

Rezumat

Sindromul antifosfolipidic în sarcină este o problemă cu care se confruntă medicii obstetricieni din cauza complicațiilor majore pe care le provoacă, și anume insuficiența placentară, avorturile spontane, hipotrofia fetală, nașterile premature, decolarea de placentă, moartea produsului de concepție etc. Conform datelor recente din literatură, sindromul antifosfolipidic (SAF) reprezintă una din cele mai frecvente cauze imune ce pot influența evoluția sarcinii până la 15%, iar la pacientele cu maladie avortivă atingând 27-42%. **Scopul studiului** nostru a fost de a aprecia incidența și gradul de implicare a sindromului antifosfolipidic în oprirea în evoluție a sarcinii până la termenul de 21 săptămâni.

În studiu, prin metoda caz-control, au fost incluse 344 de femei internate în SCM N1, MCM N2, ICOCȘM, secția ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență din or. Chișinău pe parcursul anilor 2007-2008. Femeile au fost divizate în 2 loturi de studiu: lotul I (de bază), constituit din 172 de femei la care sarcina s-a oprit în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, și lotul II (de control), reprezentat de 172 de femei la care sarcina s-a finalizat prin naștere.

La lotul de studiu a fost examinat minuțios anamnestical și somatic. Drept criterii clinice de diagnostic al SAF au servit cele nonobstetricale și obstetricale, iar drept criterii de laborator au servit aprecierea anticorpilor antifosfolipidici în titru înalt sau mediu prin metoda imunoenzimatică cu folosirea cardiolipinei imobilizate.

În urma studiului s-a stabilit că incidența sarcinii stagnante până la termenul de 21 săptămâni pe parcursul anilor 2007-2008 a fost de $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. Cercetările au determinat că în majoritatea cazurilor sindromul antifosfolipidic nu a complicat singur sarcina, ci în asociere cu alte patologii (infecțioase, endocrine, genetice etc.). Luând în considerație datele obținute de noi, precum și datele din literatură, putem spune cu certitudine că sindromul antifosfolipidic poate fi o cauză a stagnerii sarcinii în evoluție până la termenul de 21 săptămâni, acest argument fiind confirmat prin depistarea lui mai frecventă în lotul I ($19,8 \pm 3,0\%$) decât în lotul II ($3,5 \pm 1,4\%$). Rezultatele obținute ne motivează să continuăm studiul nostru asupra acestui sindrom și mecanismelor imune implicate în oprirea în evoluție a sarcinii.

Summary

Antiphospholipidic syndrome in pregnancy represents an important problem for obstetricians. It has major complications such as: placental insufficiency, spontaneous abortion, fetal hypotrophy, premature delivery, placenta discharge, conception of production etc.

According recent literature data antiphospholipidic syndrome (AFS) represents one of the most frequent immune cause, which can influence on pregnancy evolution to 15%, but in patients with abortion disturbances achieved 27-42%. Our study purpose consists of the incidence assessment and implication level of AFS in the pregnancy evolution stopping to 21 weeks term.

In the study by case-control method there were included 344 women admitted in the N1 MCH, N2 MCH, CMCI, Gynecology Department of the Emergency Clinical Hospital from Chishinau during 2007-2008 years who were divided into 2 study groups: the I (first) group, principle, consisting of 172 women in whom the pregnancy was stopped in evolution to 21 weeks and the II (second), control one, 172 women where the pregnancy was achieved by delivery.

In the study group in detail there was examined obstetrical and somatic anamnesis. Diagnosis clinical criteria of AFS represent nonobstetrical and obstetrical ones, but laboratory one AF antibodies assessment in the high or average titre by immunoenzymatic method with the immobilized cardiolipin using.

According to performed study there was established that the incidence of the stopped pregnancy until 21 weeks term during 2007-2008 years was $8,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$. The research works determined that majority of the AFS syndrome cases not influence on pregnancy in the single form, but in association with another pathologies (infectious, endocrine, genetic). According to obtained data by us and literature ones can confirmed that AFS syndrome can be a cause of the evolution pregnancy stopping until 21 weeks. It is observed especially in the first group ($19,8 \pm 3,0\%$) that in the second group ($3,5 \pm 1,4\%$). The obtained results give us the possibility to continue our study on this syndrome and immune mechanisms in the pregnancy evolution stopping.

RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI **(Revista literaturii)**

Marin Rotaru, dr. h. în medicină, prof. univ., **Stela Balagura**, col. șt. stagiar, IMSP
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Termenul de „retard de creștere intrauterină a fătului” (RCIF), în majoritatea cazurilor, este utilizat pentru definirea feților cu masă mică pentru termenul dat de gestație, care au semne de suferință intrauterină (oligoamnioză, cardiotocografia (CTG) nereconfortantă, dereglări la dopplerografie) și suportă un risc crescut de mortalitate și morbiditate perinatală [1, 3, 5].

Termenul „masă mică pentru termenul dat de gestație” (MMTG) se referă la feții care nu au reușit să atingă parametrii biometrici sau masa expectată pentru termenul actual de gestație. Cel mai frecvent, ca limită inferioară pentru diagnosticul de MMTG se folosește percentila a 10-a a circumferinței abdominale sau a masei calculate pentru termenul dat de gestație [1, 3, 4, 5].

Noțiunea de „feți mici pentru vârsta de gestație” (MVG) se referă la un făt care n-a reușit să atingă pragul biometric sau de greutate estimate către o anumită vârstă de gestație. Diferite praguri (centila 2, 3, 5, 10, 15 și 25) sunt utilizate pentru diferite măsurări fetale. Valoarea uzuală de referință este centila a zecea pentru circumferința abdominală și greutatea estimativă la naștere [8, 9].

Retenția (întârzierea) creșterii intrauterine a fătului se constată, de cele mai deseori, la copii cu masă mică pentru termenul dat de gestație (MMTG).

Feții cu MMTG reprezintă un grup eterogen constituit din: feții care nu și-au realizat potențialul de creștere și sunt predispuși la o morbiditate și mortalitate crescută – cei cu Retard de Creștere Intrauterină (RCIF – 30-50% din totalul de MMTG); feții care sunt constituțional mici și, în majoritatea cazurilor, sănătoși (50-70%). Este foarte important faptul că fătul cu RCI poate să nu fie cu masă mică pentru termenul dat de gestație, dacă, după o perioadă intensă de dezvoltare, dinamica lui de creștere scade semnificativ.

Feții cu MMTG au un risc mărit de deces antenatal, hipoxie la naștere, complicații neonatale, retard mintal și fizic, diabet de tip 2 și hipertensiune. Mortalitatea și morbiditatea înaltă la copii cu masă mică la naștere sunt atribuite, în primul rând, copiilor cu RCIF. Feții MVG reprezintă un grup eterogen, în care intră feții care nu au reușit să atingă potențialul lor de creștere (restricție de creștere fetală RCF) și feții cu o constituție mică. Cu cât este mai mică centila care definește fătul MVG, cu atât este mai mare probabilitatea RCF [10, 11]. Termenul de „hipotrofie” a apărut pentru prima dată în anul 1960, fiind utilizat de către Lubchenco [1]. În literatura contemporană este folosit termenul de „retard de dezvoltare intrauterină” (RDIU) a fătului sau malnutriție fetală [2, 3]. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului este o complicație a gravidității, care se dezvoltă în urma insuficienței placentare și duce la nașterea copiilor cu greutatea sub percentila a 10-a pentru vârsta de gestație corespunzătoare [3, 4].

RDIU a fătului poate fi definit ca o scădere patologică a ratei de creștere fetală (ponderii, taliei, circumferinței craniene și abdominale), moment în care nu atinge potențialul creșterii, cu risc sporit de morbiditate și mortalitate.

Hipotrofia este considerată o maladie cu etiologie și simptomatologie extrem de variată și pronostic nefavorabil, cu posibilități limitate de diagnostic și tratament, îndeosebi în termene precoce de gestație [12].

Factorii de risc pentru RCIF:

- materni – talie joasă, sarcină gemelară, carență alimentară, anomalii ale uterului, hemoragii în sarcină, maladii somatice, infecții TORCH, maladii cardiovasculare, diabet zaharat și diabet gestațional, preeclampsie și eclampsie, sindrom antifosfolipidic, maladii cronice severe;
- placentari – anomalii ale placentei și anselor ombilicale, circuit vascular redus;
- social-biologici – utilizarea unor medicamente (varfarină, dilantin, fenitoină);
- fumatul, alcoolul, drogurile, noxele profesionale;
- congenitali sau fetali – dereglări congenitale și cromozomiale (trisomia 13, 18 sau 21, 22, sindromul Șerșevschi-Terner, triploidie, X și Y suplimentar) [12, 15, 21, 32].

Se disting două forme de RDIU:

1. simetrică, când greutatea și lungimea fătului sunt proporțional micșorate, iar toate organele sunt micșorate simetric în dimensiuni;
2. asimetrică, care se caracterizează prin greutatea fătului redusă la o lungime normală, organele fătului sunt neproporționale.

După datele USG, se disting trei grade de RDIU: I – indicii fetometriei au o dezvoltare întârziată cu 2 săptămâni de gestație; II – indicii fetometriei au o dezvoltare întârziată cu 3-4 săptămâni de gestație; III – indicii fetometriei au o dezvoltare întârziată cu 4 săptămâni și mai mult [6, 7].

Incidența RDIU a fătului constituie 3-30% cazuri [13], manifestându-se în țările dezvoltate în 3-5% cazuri, iar în țările în curs de dezvoltare – în 20-24%. În Republica Moldova RDIU constituia în anul 1993 3,19%, în anul 2004 – 5,76%, observându-se o creștere a acestui indicator în ultimii ani [14, 15]. Chiar dacă rata nu este mare, ea rămâne o prioritate majoră a sănătății publice.

Pentru soluționarea problemei retardului fetal este necesară o cercetare minuțioasă a evoluției sarcinii cu hipotrofie fetală, pentru a stabili o conduită de elecție și a îmbunătăți indicii perinatali. Testele biometrice sunt destinate pentru prezicerea mărimii și, dacă sunt efectuate în serie, a dinamicii de creștere a fătului. Testele biofizice sunt utile pentru aprecierea suferinței (hipoxiei, acidozei) fetale.

Astfel, diagnosticul de MMTG este pus pe baza testelor biometrice: măsurarea înălțimii fundului uterin, biometria ultrasonografică (aprecierea dimensiunilor fătului). Testele biofizice anormale (evaluarea cantității lichidului amniotic, ultrasonografia Doppler, monitorizarea BCF) indică mai degrabă sindromul de RCIF decât MMTG (sau ne ajută la diferențierea feților constituțional mici de cei cu RCIF). Testele biofizice contribuie la aprecierea stării de compensare sau a suferinței i/u în caz de MMTG și nu sunt utile pentru diagnosticul MMTG.

Câteva aspecte importante trebuie luate în considerație la utilizarea testelor de diagnostic: pentru a efectua biometria fetală este foarte important de a aprecia cât mai precis termenul de gestație. Cea mai precisă metodă de determinare a vârstei gestaționale este examenul USG între a 8-a și a 13-a săptămână de gestație. Examenul USG mai tardiv poate da mari erori. Majoritatea testelor biometrice încearcă să diagnostifice mai degrabă MMTG decât RCIF. Deseori un singur test nu poate fi util în diagnosticul MMTG sau al RCIF. Utilizarea concomitentă a mai multor teste cum ar fi aprecierea unor dimensiuni mici ale fătului la USG în asociere cu un volum redus al lichidului amniotic (LA) sau Doppler patologic mărește substanțial precizia diagnosticului.

Inspecția și palparea abdomenului permit determinarea unui număr de până la 30% din copii cu MMTG [16, 17, 18]. Măsurarea înălțimii fundului uterin are o valoare diagnostică limitată în prezicerea MMTG. Sensibilitatea metodei constituie 27%, specificitatea – 88% [19, 20]. Măsurarea în serie (gravidograma) mărește substanțial sensibilitatea și specificitatea metodei. Până la momentul actual nu există dovezi că măsurarea înălțimii fundului uterin (fără folosirea altor teste biometrice) îmbunătățește pronosticul perinatal [21]. De aceea, dacă este suspectată MMTG la măsurarea IFU, se va indica biometria USG.

Aprecierea USG a circumferinței abdomenului și masei probabile a fătului sunt cele mai precise metode de diagnostic al MMTG. La gravidele cu factori de risc circumferința abdomenului fetal sub 10 percentile pentru termenul respectiv de gestație are o sensibilitate de 72,9–94,5% și specificitate

de 50,6–83,8% în prezicerea fătului cu MMTG. Cifrele respective pentru masa probabilă a fătului constituie 33,3–89,2% (sensibilitate) și 53,7–90,9% pentru specificitate [22]. Precizia diagnosticului se mărește la aprecierea dinamicii creșterii fătului la USG [24, 22]. Totodată este demonstrat că examenul USG de rutină după a 24-a săptămână de gestație la gravidele fără factori de risc nu îmbunătățește pronosticul perinatal [25].

Toate testele biofizice (aprecierea volumului LA, doplerometria, cardiocografia) nu sunt utile în diagnosticul MMTG sau RCIF. Aceste teste sunt folosite pentru monitorizarea fătului cu MMTG/RCIF și pentru aprecierea termenului optimal de naștere.

La diagnosticul de RCIF este importantă determinarea cauzei care a provocat această complicație. Tratatamentul cauzei poate fi util în anumite situații (diabet, infecție maternă etc.). Majoritatea stărilor care provoacă RCIF nu se supun tratamentului (preeclampsia, insuficiența feto-placentară etc.). La momentul actual, majoritatea intervențiilor antenatale menite să îmbunătățească creșterea fătului și să prevină distresul (suferința) fetală nu sunt eficiente în ameliorarea pronosticului perinatal [26]. La un număr limitat de fumătoare, programele de stopare a fumatului pot fi eficiente în mărirea masei fetale la naștere, dar datele disponibile nu arată că ele sunt asociate și cu micșorarea morbidității și mortalității perinale [27].

Deși o meta-analiză a 13 studii a evaluat efectul aspirinei în prevenirea RCIF și a determinat o incidență scăzută a acestei complicații la femeile cu factori de risc, în foarte puține studii s-a folosit aspirina pentru tratamentul RCIF. Aceste studii sunt mici, iar rezultatele lor sunt controversate [28, 29, 30]. Nu există dovezi suficiente pentru a determina valoarea terapiei cu oxigen [31], a suplimentelor nutriționale [32], spitalizării și regimului la pat [33], betamimeticelelor [34], blocaților canalelor de calciu [35], terapiei hormonale [36], a măririi volumului de sânge circulant [37] și a multor altor metode în tratamentul RCIF.

Deoarece nu există metode eficiente de terapie a RCIF și a hipoxiei fetale, principiul fundamental al conduitei RCIF este supravegherea minuțioasă a stării i/u a fătului și aprecierea momentului optimal pentru finisarea sarcinii.

În caz de RCIF sever (gr. II-III) și suferință fetală pronunțată, nașterea imediată este cea mai potrivită opțiune. Dacă fătul este hipotrofic (gr. I-II), dar compensat, este inițiată evaluarea periodică a stării lui. Testarea stării i/u a fătului are ca scop determinarea momentului când bunăstarea lui este într-atât de alterată, încât nașterea prematură îi oferă șanse mai mari de supraviețuire și evitare a morbidității severe decât continuarea sarcinii și menținerea lui într-un mediu intrauterin tot mai ostil.

Supravegherea fătului cu MMTG. Circa 20% din feții cu circumferința abdominală și masa corpului la examen USG sub 5 percentile pot avea anomalii cromozomiale. Riscul este și mai mare atunci când retenția creșterii este asociată cu anomalii structurale, volum normal al LA și parametri Doppler normali. De aceea, la toți feții cu MMTG trebuie efectuat un examen USG minuțios. Este bine-venită evaluarea cariotipului [38]. Metoda cea mai eficientă de supraveghere a fătului cu MMTG/RCIF este doplerometria arterei ombilicale. Există suficiente dovezi că utilizarea pentru supravegherea sarcinii cu risc înalt reduce substanțial mortalitatea și morbiditatea neonatală, numărul de spitalizări antenatale și inducții ale travaliului [39]. Studiile care au comparat CTG, profilul biofizical au demonstrat că numai doplerometria arterei ombilicale (DAU) este valoroasă în reducerea complicațiilor perinatale la copiii cu MMTG [25, 29, 33]. Pot fi apreciate trei rezultate ale doplerometriei arterei ombilicale: 1) normal; 2) mărirea indicelui de rezistență, dar flux diastolic pozitiv; 3) flux diastolic absent sau inversat.

1. În caz de **volum normal al LA**, copilul cu MMTG este foarte probabil “constituțional mic”, sănătos. Este demonstrat că în acest caz conduita de ambulator este cea mai bună opțiune. Mai mult ca atât, un Studiu Clinic Randomizat care a comparat două regimuri de supraveghere a copiilor cu MMTG și DAU normal a arătat că evaluarea de 2 ori pe săptămână a stării fătului comparativ cu monitoringul efectuat la interval de 2 săptămâni este asociată cu o creștere substanțială a inducției travaliului, fără nici o diferență în morbiditatea perinatală. Aceste date sugerează că frecvența monitorizării feților cu MMTG și DAU normal (determinarea CA/MPF, VLA/DAU) nu trebuie să fie la intervale mai mici de 2 săptămâni. Dacă VLA este redus, supravegherea fătului va fi următoarea: VLA și DAU de două ori pe săptămână, CA/MPF – o dată la două săptămâni.

2. **Mărirea indicelui de rezistență, dar flux diastolic pozitiv.** În caz de VLA normal, se recomandă VLA și DAU de două ori pe săptămână și CA/MPF la fiecare 2 săptămâni. Sarcina nu trebuie prelungită după 37 de săptămâni. VLA redus este indicație pentru test non-stres. În caz de DAU patologic, VLA redus, dar test non-stres reactiv conduita va fi următoarea: VLA, DAU și CTG non-stres de două ori pe săptămână și CA/MPF la fiecare 2 săptămâni. Se recomandă nașterea la termen de 36 de săptămâni. Asocierea testului non-stres areactiv și VLA redus este indicație pentru întreruperea sarcinii. Se indică corticosteroizi la un termen mai mic de 34 săptămâni.

3. În caz de **flux diastolic absent sau inversat** se recomandă spitalizarea, supravegherea minuțioasă și administrarea glucocorticoizilor (sub 34 săptămâni). Dacă și alte teste biofizice (VLA, testul non-stres, doplerografia venoasă) sunt patologice, se recomandă terminarea sarcinii. Dacă termenul de gestație depășește 34 de săptămâni, nașterea este indicată chiar și în cazul când alte teste biofizice sunt normale.

Strategia optimală de supraveghere în caz de DAU absent sau inversat nu este elaborată. Opțiunile includ CTG sau Doppler venos în fiecare zi. Nașterea este indicată la test non-stres areactiv sau patologic (decelerații cu variabilitate redusă), când se constată flux inversat la doplerometria ductus venosus în timpul contracției atriale sau se apreciază pulsații ale venelor ombilicale. În aceste circumstanțe, nașterea se recomandă prin operație cezariană.

Dacă nu este disponibilă USG Doppler, conduita este ghidată prin intermediul CTG sau profil biofizical modificat (asocierea testului non-stres și estimarea volumului LA). Testul CTG non-stres (de 2 ori pe săptămână) este o metodă acceptabilă de monitorizare a sarcinii cu MMTG. Testul non-stres reactiv (două accelerații ale BCF cu peste 15 bătăi pe minut, cu o durată de peste 15 secunde la un interval de 20 de minute) și volumul normal al LA corelează cu o stare intrauterină satisfăcătoare a fătului. Testul nereactiv sau oligoamnioza sugerează posibilitatea hipoxiei fetale și este o indicație pentru evaluarea stării fătului prin intermediul USG Doppler. Asocierea testului non-stres areactiv cu oligoamnioza este o indicație pentru întreruperea sarcinii.

Copilul cu RCIF trebuie să se nască într-o maternitate de nivelul II sau III, unde îi poate fi asigurată o îngrijire și tratament corespunzătoare. La nașterea unui astfel de copil trebuie să fie prezent neonatologul. În naștere se recomandă monitorizarea permanentă (cardiomonitor) a BCF. Deși o revistă sistematică a studiilor clinice randomizate a determinat că cardiocografia (CTG) intranatală permanentă nu reduce mortalitatea perinatală, există multiple observații care sugerează că CTG intranatală la gravidele din grupul de risc înalt pare să fie benefică în reducerea incidenței deceselor perinatale. În caz de modificări CTG patologice la un făt cu RCIF, nașterea se va termina prin operație cezariană.

Concluzii

1. Diagnosticul de MMTG este pus pe baza testelor biometrice: *măsurarea înălțimii fundului uterin, biometria ultrasonografică* (aprecierea dimensiunilor fătului). Testele biofizice **anormale** (evaluarea cantității lichidului amniotic, ultrasonografia Doppler, monitorizarea BCF) indică mai degrabă sindromul de RCIF decât MMTG (sau ne ajută la diferențierea feților constituțional mici de cei cu RCIF). Testele biofizice contribuie la aprecierea stării de compensare sau a suferinței i/u în caz de MMTG și nu sunt utile pentru diagnosticul MMTG.

2. Aprecierea USG a circumferinței abdomenului și masei probabile a fătului este cea mai precisă metodă de diagnostic al MMTG.

3. Toate testele biofizice (aprecierea volumului LA, doplerometria, cardiocografia) nu sunt utile în diagnosticul MMTG sau RCIF. Aceste teste sunt folosite pentru monitorizarea fătului cu MMTG/RCIF și pentru aprecierea termenului optimal de naștere.

4. Deoarece nu există metode eficiente de terapie a RCIF și a hipoxiei fetale, principiul fundamental al conduitei RCIF este supravegherea minuțioasă asupra stării i/u a fătului și aprecierea momentului optimal pentru finisarea sarcinii.

5. În caz de RCIF sever (gr. II-III) și suferință fetală pronunțată, nașterea imediată este cea mai potrivită opțiune.

6. Dacă fătul este hipotrofic (gr. I-II), dar compensat, este inițiată evaluarea periodică a stării lui. Testarea stării i/u a fătului are ca scop determinarea momentului când bunăstarea lui este într-atât

de alterată, încât nașterea prematură îi oferă șanse mai mari de supraviețuire și evitare a morbidității severe decât continuarea sarcinii și menținerea lui într-un mediu intrauterin tot mai ostil.

7. Primul pas diagnostic în caz de MMTG este evaluarea riscului anomaliilor cromozomiale.

8. Metoda cea mai eficientă de supraveghere a fătului cu MMTG/RCIF este doplerometria arterei ombilicale (DAU).

9. Copilul cu RCIF trebuie să se nască într-o maternitate de nivelul II sau III, unde îi poate fi asigurată o îngrijire și tratament corespunzătoare. La nașterea unui astfel de copil trebuie să fie prezent neonatologul. În naștere se recomandă monitorizarea permanentă (cardiomonitor) a BCF. Deși o revistă sistematică a studiilor clinice randomizate a determinat că cardiocografia (CTG) intranatală permanentă nu reduce mortalitatea perinatală, există multiple observații care sugerează că CTG intranatală la gravidele din grupul de risc înalt pare să fie benefică în reducerea incidenței deceselor perinatale. În caz de modificări CTG patologice la un făt cu RCIF, nașterea se va termina prin operație cezariană.

Bibliografie selectivă

1. Ancăr V., Vlădăreanu R., *Obținerea unei curbe de creștere intrauterine fetale*. Rev. Soc. Rom. Obs. și Gin., 1-2,53, 1995.

2. M. de Onis, Blossner M., Villar J., *Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries*; American Society for Nutritional Sciences, 2003.

3. Orlando da Silva, *Prevention de l'hypotrophie neonatale*. Departement de pediatrie, Division de neonatologie, Universite Western Ontario, St. Joseph's Health Centre, London (Ontario), 2003.

4. Дашкевич В., Коломийченко Т., Янута Н., *Плацентарная недостаточность*. 2004 N 4, 22-25.

5. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., *Плацентарная недостаточность и инфекция*. М., 2004, 455.

6. Воскресенский С.Л., *Оценка состояния плода: кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода*. Минск, Книжный дом, 2004, 303.

7. Chang T.C., Robson S.C., Boys R.J., Spencer J.A., *Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?* Obstet. Gynecol., 1992, 80:1030-8.

8. Ott W.J., *The diagnosis of altered fetal growth*. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 1988, 15:237-63.

9. Wilcox A.J., *Intrauterine growth retardation; beyond birthweight criteria*. Early. Hum. Dev., 1983, 8:189-93.

10. Chard T., Costeloe K., Leaf A., *Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1992, 45:59-62.

11. Cnattingius S., Haglund B., Kramer M.S., *Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study*. BMJ, 1998, 316, 1483-7.

12. Jurkovic D., Janiaux E., Kurjak A., Hustin J., Campbell S., Nicolaides K., *Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy*. Obstet. Gynecol., 1997, 77:265.

13. *Материалы Российского Форума „Мать и дитя”*. Тезисы докладов, Москва, 6-8 октября, 2003.

14. Paladi Gh., Iliadi Corina, *Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului și influența lui asupra indicilor perinatali*. Buletin de perinatologie, N 1, 2005, 61-66.

15. Rennie J.M., Robertson N.R.C. (Eds.), *Textbook of Neonatology*. 3rd edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.

16. Tejani N., Mann L.I., *Diagnosis and management of the small-for-gestational-age fetus*. Clin. Obstet. Gynecol., 1977, 20:943-55.

17. Hall M.H., Chang P.K., MacGillivray I., *Is routine antenatal care worth while?* Lancet, 1980, 2:78-80.

18. Rosenberg K., Grant J.M., Hepburn M., *Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1982, 89:12-5.

19. Persson B., Stangenberg M., Lunell N.O., Brodin U., Holmberg N.G., Vaclavinkova V., *Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1986, 93:206-11.

20. Pearce J.M., Campbell S., *A comparison of symphysis-fundal height and ultrasound as screening tests for light-for-gestational age infants*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1987, 94:100-4.

21. Neilson J.P., *Symphysis-fundal height measurement in pregnancy*. Cochrane Database Syst. Rev., 2000, CD000944.

22. Chang T.C., Robson S.C., Boys R.J., Spencer J.A., *Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?* *Obstet. Gynecol.*, 1992, 80:1030–8.
23. Chang T.C., Robson S.C., Spencer J.A., Gallivan S., *Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound.* *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1994, 101:422–7.
24. De Jong C.L., Francis A., Van Geijn H.P., Gardosi J., *Fetal growth rate and adverse perinatal events.* *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 1999, 13:86–9.
25. Bricker L., Neilson J.P., *Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation).* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD001451.
26. Gomezoglu M., De Onis M., Villar J., *Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired fetal growth.* *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1997, 52:139–45.
27. Dolan-Mullen P., Ramirez G., Groff J.Y., *A meta-analysis of randomized trials of prenatal smoking cessation interventions.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 171:1328–34.
28. Leitich H., Egarter C., Husslein P., Kaider A., Schemper M., *A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation.* *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, 104:450–9, RCOG Guideline No. 31 13 of 16.
29. Kalinka J., Sieroszewski P., Hanke W., Laudanski T., Suzin J., *Evaluation of the effectiveness of a low-dose aspirin in the treatment of intrauterine growth retardation (IUGR).* In. *Polish. Ginekol. Pol.*, 1999, 70:126–34.
30. Newnham J.P., Godfrey M., Walters B.J., Phillips J., Evans S.F., *Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial.* *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 35:370–4.
31. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000137.
32. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Nutrient treatment for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1997, 1.
33. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Hospitalisation for bedrest for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1997, 4.
34. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Betamimetics for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000036.
35. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Calcium channel blockers for potential impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000049.
36. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Hormones for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000109.
37. Gulmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., *Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth.* *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, CD000167.
38. Snijders R.J., Sherrod C., Gosden C.M., Nicolaides K.H., *Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 168:547–55.
39. Alfirevic Z., Neilson J.P., *Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis.* *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172:1379–87.

Rezumat

În ultimii ani, numărul factorilor de risc perinatali în dezvoltarea retardului de dezvoltare intrauterină a fătului cresc, ceea ce duce la o mărire a morbidității și mortalității perinatale. Aceasta poate fi preîntâmpinată prin diagnosticarea precoce a RDIU, aprecierea nivelului de gravitate a bolii, conduitei corecte a sarcinii și alegerii soluției adecvate de rezolvare a sarcinii în termenul optimal.

Summary

Last years, the number of high perinatal risk factor's in development of intrauterine fetal growth retardation (IFGR) had been increased that induced perinatal and maternal morbidity. This may be stopped, by early diagnostic of IFGR, to appreciate the level gravity of the illness, the correct conduit of pregnancy and to choose the adecvate and optimal method of delivery.

ROLUL INFECȚIEI ȘI TRAUMEI PERINATALE ÎN GENEZA COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA NOU-NĂSCUȚII CU MALFORMAȚII CONGENITALE

Gavril Boian, dr. în medicină, conf. cercet., **Ion Fuior**, dr. hab. în medicină, prof. cercet., **Andrei Vahrameev**, cercet. științ. stagiar, **Veaceslav Boian**, cercet. științ., **Lilia Sinițana**, dr. în medicină, **Maxim Bacalâm**, cercet. științ. stagiar, **Violeta Rusu**, cercet. științ. stagiar, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

După cum denotă revista literaturii de specialitate, rolul infecției și traumei perinatale ca factori agravanți ai evoluției perioadei postoperatorii la nou-născuții operați pentru malformații congenitale (MC) este incomplet elucidat [4, 5, 6, 7, 9]. Desigur, exodul postoperator la acest contingent de bolnavi este serios motivat și de alți factori nocivi ai perioadei perinatale, cum ar fi: patologia maternă, inclusiv cea obstetricală; retardul dezvoltării fizice, hipotrofia, prematuritatea și afecțiunile hipoxice ale fătului; localizarea și extinderea defectului anatomic al malformațiilor în cauză; implicarea în procesul vicios a două și mai multe sisteme de organe etc. [10, 12, 13]. Factorii menționați, prin acțiunea lor, sporesc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, contribuie la derularea agresivă a proceselor septico-piemice locoregionale și generale, provoacă situații critice, deseori primejdioase pentru viață, motivând serios asistența anestetico-chirurgicală [8, 12, 14]. Cu toate acestea, anume infecțiile și trauma perinatală par a fi factorii decisivi în evoluția agresivă a perioadei postoperatorii.

Studiul de față vizează evaluarea și obiectivizarea rolului infecției și traumei perinatale ca factori agravanți în geneza și evoluția complicațiilor postoperatorii la nou-născuții cu MC.

Material și metodă. Studiul a fost efectuat în baza examenului clinico-morfologic de cohortă a 164 nou-născuți cu MC internați în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP ICȘDOSMșiC în perioada 2005-2008.

Protocolul de studiu a prevăzut: anamneza perioadelor ante-, intra- și postnatale; analiza semnelor clinice generale și limitrofe; evaluarea datelor paraclinice generale de laborator; examenul imagistic (radiologic, endoscopic, ecografic, neurofiziologic); investigațiile bacteriologice ale substraturilor biologice recoltate; examenul histomorfologic al pieselor prelevate intraoperator sau în timpul necropsiei.

Evaluarea modificărilor anatomo-histomorfologice a prevăzut vizualizarea și fotografierea macropreparatelor care confirmă prezența focarelor de infecție și a traumei perinatale. Concomitent au fost recoltate biopiate pentru examenul histomorfologic prin metodele de colorare cu hematoxilina și eozină, picrofuscina după van Gieson, bacterioscopia Gram-Weigher. Documentarea fotografică a materialului a fost efectuată cu ajutorul camerei digitale „Sony”, iar lamele histologice au fost examinate cu microscopul NU-2 și fotografiate cu camera digitală „Nikon”.

Rezultate și discuții. În baza examenului clinico-paraclinic general și limitrof s-a stabilit o gamă largă de MC de diferită localizare și extindere anatomică: tractul digestiv (56%); sistemul nervos central (SNC) (9%); sistemul urogenital (8%); țesuturile moi, inclusiv peretele abdominal și diafragma (12%); alte vicii (14%). Din cele prezentate rezultă că defectele anatomice de dezvoltare sunt localizate, cu preponderență, pe tractul digestiv. Celelalte sisteme de organe și țesuturile moi erau afectate mai rar, însă problemele asistenței anestetico-chirurgicale generate de ele depășeau, sub aspectul consecințelor, exodul malformațiilor digestive. Totuși, mai grave și problematice din punct de vedere diagnostic-curativ rămân a fi malformațiile tractului digestiv (atrezia de esofag, formele acute ale maladii Hirschsprung, atreziile anorectale, atreziile și malrotațiile intestinului subțire), care necesită intervenții reconstructiv-plastice de urgență, fără o pregătire preoperatorie adecvată.

Deosebit de grave din punct de vedere funcțional și al decesului sunt viciile multiple (14%) care deseori îngreuiază intervenția chirurgicală, necesită proceduri plastice sofisticate și costisitoare, limitează posibilitățile corecției medico-chirurgicale. În cazul acestor copii măsurile de reechilibrare biologică deseori nu-și ating scopul, decesul postoperator ajungând până la 35% din cazuri. La

momentul internării 52,7% dintre copii cu MC erau în stare foarte gravă, iar 43,4% – în stare gravă. Caracterul anatomo-funcțional al viciilor în cauză era de așa natură, încât majoritatea dintre copii (60,8%) necesitau intervenție chirurgicală în primele 5 zile după naștere, perioadă cu risc sporit pentru viață. Important este și faptul că la momentul intervenției chirurgicale majoritatea copiilor aveau masa corpului mai mică de 2000 gr. De menționat retardarea diagnosticului clinic recent postnatal în 61,7% din cazuri. Ca rezultat, complicațiile primejdioase pentru viață, condiționate de viciile în cauză, erau depistate în 85,8% din cazuri. Frecvent s-au înregistrat așa patologii de fond cum ar fi: prematuritate de gradul I-II-III (27,3%), afecțiuni hipoxice (28,8%), distres respirator (20,5%), care au influențat direct exodul postoperator.

Conform informației obținute de noi, deosebit de primejdioase pentru derularea perioadei intra- și postoperatorii sunt traumele și infecțiile perinatale.

Documentația medicală mamă-copil relevă că frecvența traumelor și infecțiilor perinatale atinge la internare 49,5% și respectiv 86,4% din cazuri. Deosebit de agravantă este acțiunea lor concomitentă. Studiul respectiv denotă că acești bolnavi prezentau deja la etapa preoperatorie semne clinice de intoxicație endogenă, dezechilibru hidro-salin, afecțiuni septico-piemice, simptomatologică neurologică hipoxico-traumatică și alte dereglări care ridicau probleme de adaptare metabolică, asigurare anestetic-chirurgicală, menținere a ritmului respirator și cardiovascular adecvat.

Analiza anchetării gravidelor și parturientelor, ai căror copii s-au născut cu MC + infecție + traumă perinatală, denotă: boli inflamatorii cronice, infecții virale respiratorii, amnionite, perioadă alichidiană mai mare de 24 de ore și alte patologii obstetricale. Dovadă a riscului major al infecției intranatale la acești nou-născuți sunt antecedente obstetricale precum: gestoza (21,5%); insuficiența placentară (17,2%) și polihidroamnios (18,9%), care influențează negativ substratul biologic al copilului, făcându-l receptiv față de infecția și bacteriemia antenatală.

Diapazonul afecțiunilor inflamatorii și septico-piemice depistate la acești copii este foarte variabil, incluzând: infecții ale căilor respiratorii superioare – traheo-bronșite (27,3%); pneumonii (33,3%); infecții ale tractului urinar (18,2%); focare de infecție chirurgicală (42,4%); infecții ale SNC (meningită, meningoencefalită – 10,6%); peritonită (23,6%); enterocolită obstructivă (12,1%); conjunctivită, infecția nazo-faringelui, otită (43,9%); infecția tegumentelor și a țesuturilor moi (31,8%).

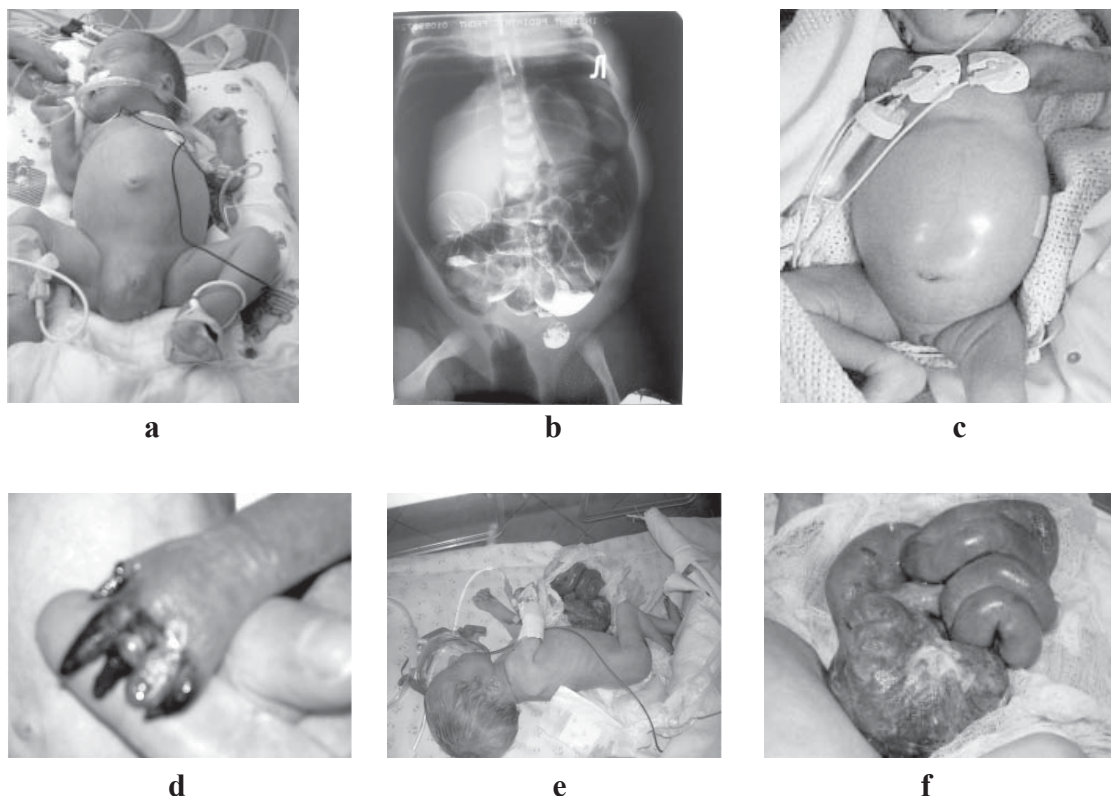


Fig. 1. Focare de infecție activă la nou-născuții cu MC (a, c – peritonită; b – enterocolită cu perforație și pneumoperitoneum; d – necroză discirculatorie a degetelor; e, f – gastroschizis infectat)

Examenul morfofpatologic macroscopic ne-a permis să constatăm că în 48,7% din cazuri nou-născuții cu MC + focare active de infecție + traumă perinatală, care au decedat (operați și neoperați), prezentau modificări encefalice grave: imbițiție hemoragică, hemoragii ventriculare, semne de leucomalație și tumefiere a țesutului cerebral, edem cerebral, stază venoasă pronunțată, semne de empiem ventricular pe fundalul procesului septico-piemic generalizat etc. (fig. 2).

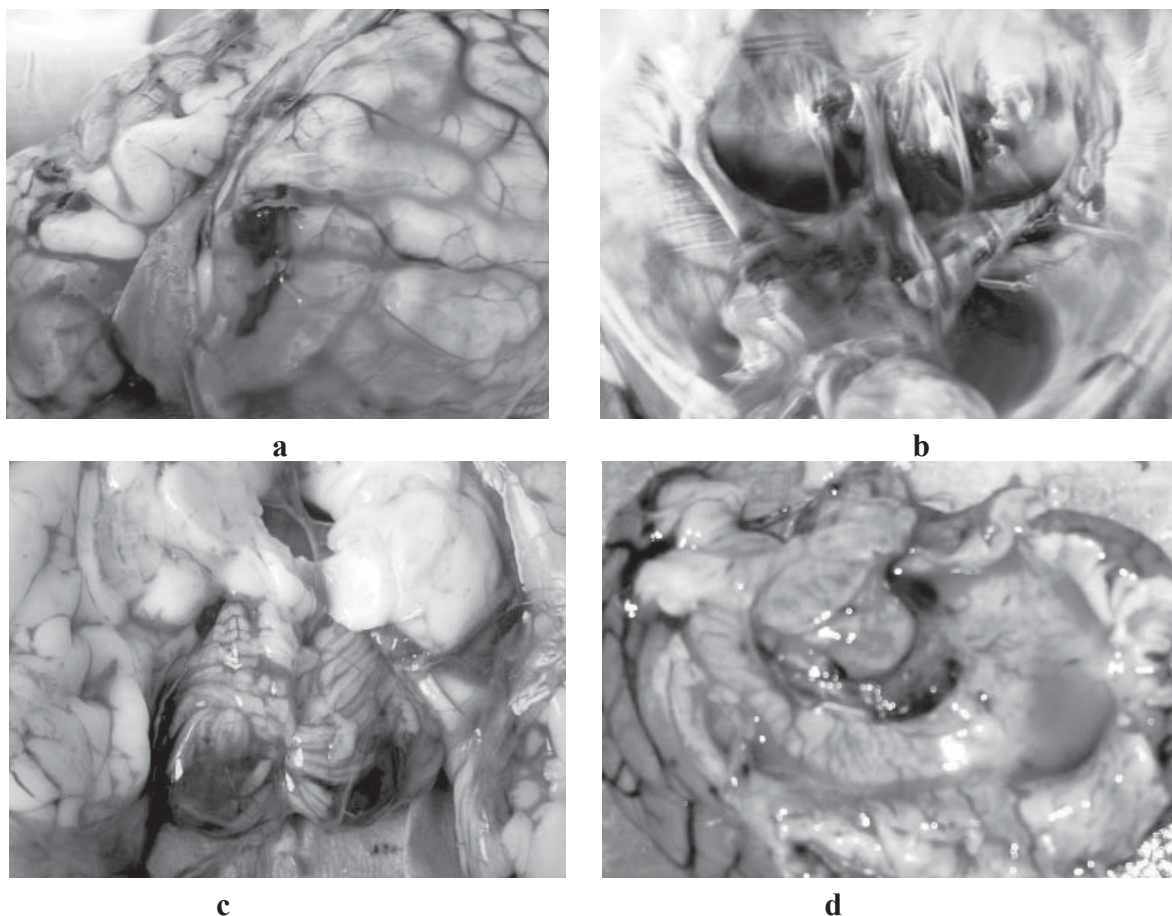
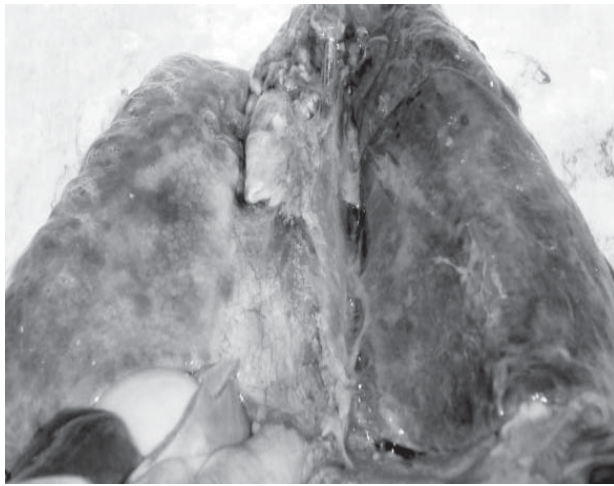


Fig. 2. a – semne de stază venoasă pronunțată cu imbițiții hemoragice multiple parietooccipitale bilaterale; b – hemoragie ventriculară de gr. III-IV și bazală cu semne de proces inflamator; c – semne de leucomalație și tumefiere a țesutului cerebral cu hemoragie în țesutul cerebelar; d – edem cerebral, semne de empiem ventricular pe fundalul procesului septico-piemic generalizat

Nu se exclude că anume acestea au avut o influență decisivă asupra exodului evoluției perioadei postoperatorii. Din cele prezentate devine clar că nou-născuții respectivi au avut de suferit perinatal de hipoxie, asfixie, traumă intranatală, infecție intrauterină etc. Inflamația materno-fetală și infecția perinatală erau frecvent asociate cu nașterea prematură, inflamația reprezentând un mecanism important în disembriogeneza fătului. Frecvența sporită a acestor modificări în perioada precoce a nou-născutului și la prematuri este condiționată de hidrofilia substanței cerebrale sărace în țesut conjunctiv. Despre starea deosebit de gravă, practic incurabilă a acestor copii, ne vorbește faptul că 86,5% dintre ei prezentau modificări morfologice caracteristice pentru coagulopatia de consum și sindromul CID (coagulare intravenoasă diseminată). Afecțiunile respective ale SNC, îndeosebi cele cu localizare în structurile encefalice bazale, duc la dereglări respiratorii, circulatorii și de deglutiție, care agravează serios perioada intra- și postoperatorie, condiționând aspirația, staza vasculară și dereglările de digestie.



a

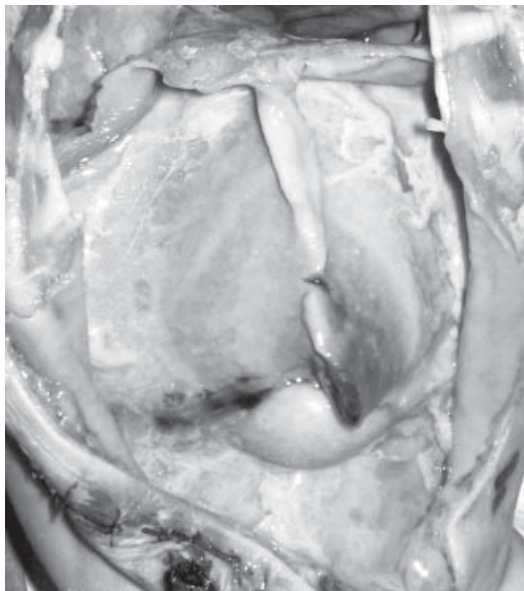


b

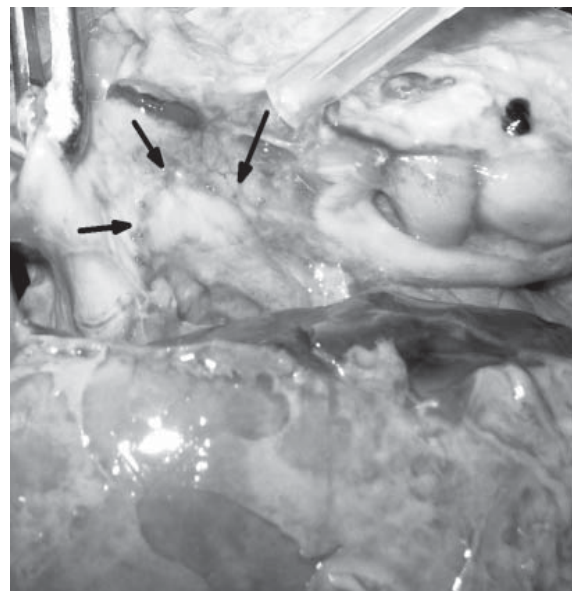
Fig. 3. Focare septico-piemice acute în derulare cu localizare: a – bronhopulmonară (bronhopneumonie bilaterală, distructivă pe dreapta); b – cavitatea peritoneală (peritonită totală purulent-fibrinoasă, proces aderențial difuz)

Generalizarea infecției bacteriene la acești copii se manifestă prin enterocolită ulceronecrotică nespecifică, peritonită totală, pneumonie confluentă și distructivă, care sunt însoțite de tromboză și infarct vascular, tromboendocardită, tromboză parietală a venei ombilicale cateterizate, hepatosplenomegalie, nefronecroză (*fig. 3*).

Desigur că intervenția anestetic-chirurgicală la acești nou-născuți aprofundează starea de hipoxie a țesuturilor, dereglările discirculatorii și dismetabolice, inducând șocul toxico-bacterian cu multiple focare septico-piemice postoperatorii, prevalente în ultima vreme. Ca rezultat, în unele cazuri decesul este inevitabil, deși intervenția chirurgicală a asigurat înlăturarea obstacolului mecanic (*fig. 4*).



a



b

Fig. 4. Zona anasomozei duodeno-jejunale la nou-născut cu ocluzie intestinală mecanică congenitală înaltă prin atrezie: a – zona anastomozei din exterior; b – zona anastomozei din interior. Anastomoza consolidată, obstacolul organic lichidat. Decesul condiționat de disganglioză neuronală intestinală (DNI) tip A (totală) și infecție septico-piemică generalizată

Toate acestea denotă un proces inflamator activ în derulare, care implică toate sistemele de organe. Pe lângă modificările menționate, asupra unui proces inflamator grav indică și miocardita,

hepatita, meningita, indurația plămânilor, semne de stază microcirculatorie în segmentele paravertebrale ale plămânilor, însoțite de focare pneumonice, inflamația peretelui intestinal cu elemente de stază venoasă.

Biopsia intraoperatorie și cea necropsică confirmă derularea unui proces inflamator activ în diferite faze de activitate în toate sistemele de organe examinate ale nou-născuților cu MC + infecție + traumă perinatală. S-a constatat că agenții patogeni bacterieni, virali, fungici și protozoarele lizează țesuturile sistemului nervos central în 59,6% din cazurile examinate. Mai frecvent agentul patogen avea origine bacteriană (84,5% din cazuri). Totodată, într-un număr mai redus de cazuri a fost depistată infecția micotică (25,7%), citomegalovirotică (19,8%), toxoplasmoaică (7,8% din cazuri). De menționat asocierea diferitor agenți patogeni și afecțiunilor concomitente ale altor sisteme de organe.

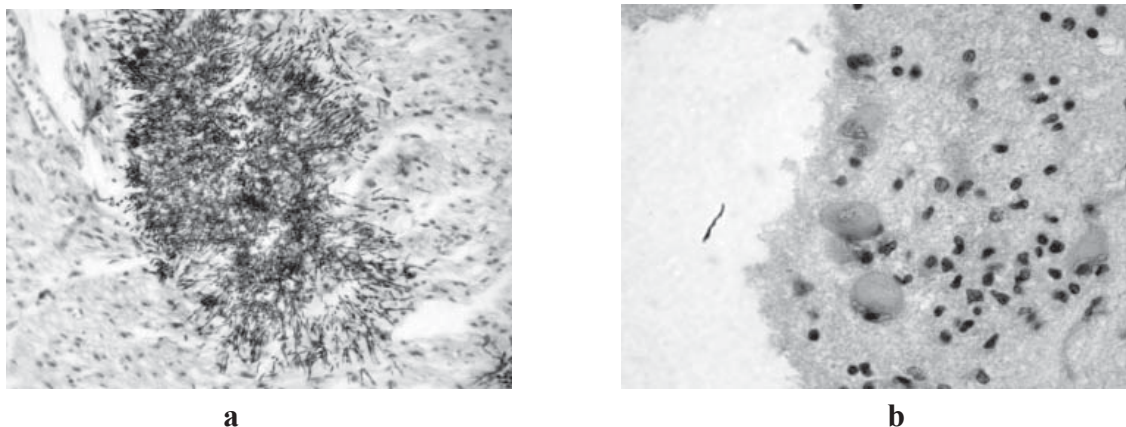


Fig. 5. Encefalul: a – colonizarea infiltrativă micotică – candida, faza blastomiceli și fungi; b – dereglări de citoarhitectonică, edem, compoziție celulară dezorganizată cu polimorfism celular și metamorfoză citomegalovirotică a neurocitelor. Zona de leucomalacie. Colorație azur-eozină. Obiectivul 20, ocularul 10

Modificările inflamatorii de tip alterativ-productiv cu focare generalizate de necroză au fost depistate în toate organele interne (pulmoni, rinichi, pancreas). Procesul inflamator era mai pronunțat în țesutul pulmonar, inclusiv în alveole, perialveolar și în țesutul interstițial: colonizare candidomicotică a lumenului alveolar, membrane de hialină, infiltrație limfocitară pe parcursul septurilor interalveolare, exudat lax-seros intraalveolar, prezența meconiului în lumenul alveolar (*fig. 6*).

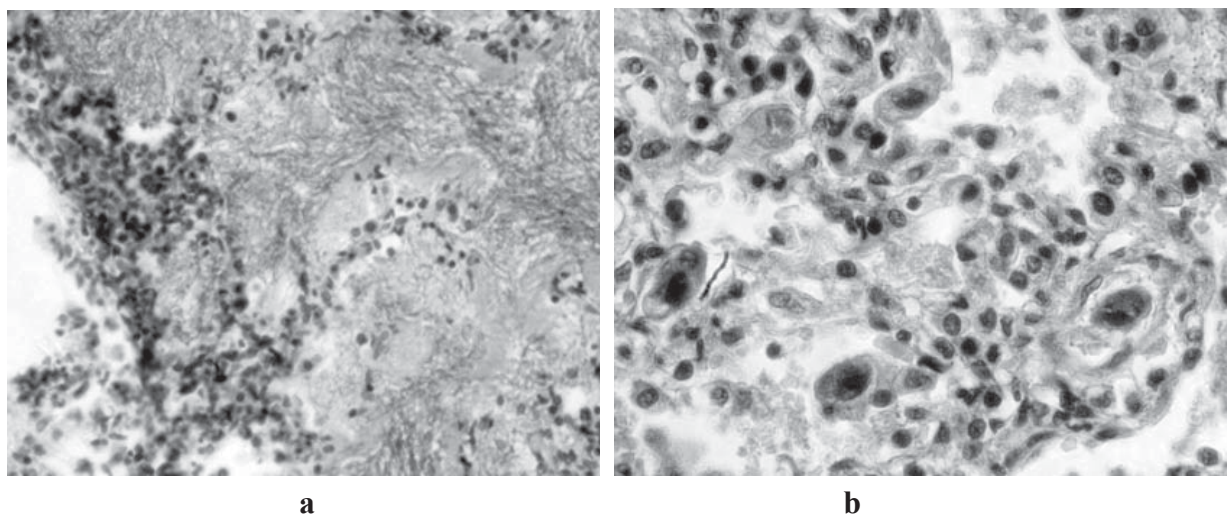


Fig. 6. Pulmon: a – colonizarea fungică candido-micotică a lumenelor alveolare. Membrane de hialină. Infiltrație discretă limfocitară pe parcursul septurilor interalveolare; b – infiltrație discretă mononucleară interstițială, metamorfoză citomegalovirotică în zona alveolocitară și a endoteliului vascular. Intraalveolar exudat lax seros. Colorație azur-eozină. Obiectivul 20, ocularul 10

Toate aceste modificări indică asupra caracterului generalizat al afecțiunilor septico-piemice, a căror geneză își are începutul în perioada intranatală, pe fundalul căreia s-a asociat infecția nosocomială, deoarece imaturitatea antiinflamatorie, particularitățile de fagocitoză, imperfecțiunea sistemului de coagulare și anticoagulare a sângelui condiționează generalizarea procesului infecțios. Comun pentru grupele respective de bolnavi este riscul vital major, necesitatea intervenției chirurgicale de urgență, morbiditatea și mortalitatea pre- și postoperatorie înaltă. Menționăm că din cauza lipsei efectului clinic, 16,2% din copiii cu ileus postoperator au fost supuși relaparotomiei sau laparatomiei repetate la scurt timp după prima operație.

Observațiile clinice relevă faptul că pacienții respectivi au un substrat favorabil pentru dezvoltarea bronhopneumoniei (45,4%), sindromului pluricarențial cu grad diferit de severitate (68,3%), scurgerii și dehiscentei anastomozei (8,7%), evențației sau eviscerației (5,4%), dehiscentei plăgii (6,8%). Indiferent de nivelul anatomic al viciului în cauză, anume aceste patologii reprezintă sursa principală a celor mai imprevizibile consecințe recent postoperatorii imediate și la distanță. Modificările depistate nu sunt o coincidență ocazională și indică asupra faptului că asocierea MC + infecția + trauma perinatală prezintă un risc avansat pentru asigurarea asistenței anestetico-chirurgicale și viața copilului.

Informația referitoare la specificul spectrului și structurii agenților patogeni depistați în substraturile biologice investigate, particularitățile imunobiologice de protecție, analiza datelor despre frecvența și structura infecției TORCH la acest contingent de bolnavi sunt reflectate în publicațiile noastre precedente [1, 2, 3, 11].

Concluzii

1. Nou-născuții cu malformații congenitale + infecții + traume perinatale prezintă un contingent de bolnavi cu risc avansat pentru asistență anestetico-chirurgicală, condiționat de dereglările discirculatorii generale și limitrofe, distresul respirator și acțiunea șocogenă a factorilor nocivi concomitenți.

2. Infecția agresivă, rezistentă la preparatele antibacteriene, pe fundalul imunocompetenței congenitale diminuate și acțiunii imunodepresante a factorilor nocivi, condiționează generalizarea procesului septico-piemic, care la rândul său determină exodul letal la 92,6% din numărul copiilor decedați în urma MC.

3. Profilaxia traumei și infecției perinatale, combaterea generalizării procesului septico-piemic prin administrarea antibioticelor din grupul de rezervă în paralel cu fortificarea rezistenței biologice a organismului prin imunizare pasivă, corecția dereglărilor metabolice, hemodinamice și a hipoxiei constituie o rezervă a îmbunătățirii asistenței medico-chirurgicale și exodului postoperator la acest contingent de bolnavi.

Bibliografie selectivă

1. Boian G., Marcoci Adriana, Boian V., Rusu Violeta, Vahrameev A., Bacalim M., Danilov Tatiana, Marina Ala, *Impactul infecției în morbiditatea și mortalitatea postoperatorie a nou-născuților operați pentru malformații congenitale*, Chișinău, Anale Științifice, Vol. IX, pag. 25-29.

2. Boian G., Roșcin Iu., Camiș E., Boian V., *Rolul infecției în geneza morbidității și mortalității postoperatorii la nou-născuți cu malformații congenitale*, Buletin de perinatologie, Nr.1, 2005, pag. 44-48.

3. Boian G., Vahrameev A., Bacalim M., Tatiana Danilov, Violeta Rusu, *Dereglarea reactivității imunologice la nou-născuții cu malformații congenitale de dezvoltare*, Buletin de perinatologie, Nr.3, 2008, pag. 35-38.

4. Chavdhary S. K., Gupta A., Samy R., Narasimhan K. L., Rao K. L., *Management of anorectal malformation in neonates*, Indian S. Pediatr 1999 Sep-Oct; 66 (5): 791-8.

5. Edwards, Anthony D., Tan, Susern, *Perinatal infections, prematurity and brain injury*, Neonatology and perinatology. Current Opinion in Pediatrics. 18(2): 119-124, April 2006.

6. Eurico Camargo Neto, Rosélia Rubin, Jacqueline Schulte, Roberto Giugliani, *Newborn screening for congenital infectious diseases*, Emerg Infect Dis. Jun 2004. Vol. 10, Issue 6, Pages 1068-1073.

7. Fabris C, Mombrò M, Lio C., *Congenital infections caused by TORCH agents*, Pediatr Med Chir. Vol. 8, Issue 4, Pages 443-452.

8. Fronkalsrud E.W., Buchmiller TL., *Reduction of wound infection in high-risk surgical patients*, Am. Surg. 1993 Dec; 59 (12): 838-841.

9. Lu Y, Weng X, Gu Z., *Human cytomegalovirus infection and congenital malformation*, Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1998 Mar;33(3):132-5.
10. Prisacari V., *Rolul diagnosticului bacteriologic în supravegherea infecțiilor septico-purulente nasocomiale*, Materialele simpozionului Sanofi Diagnostics Paster, Chișinău, 1999, p. 39-40.
11. Rusu Violeta, Vahrameev A., Danilov Tatiana, Boian V., Bacalim M., Marcoci Adriana, *Profilul statutului imunobiologic al nou-născuților operați cu malformații congenitale*, Buletin de perinatologie, Nr.3, 2007, pag. 75-77.
12. Гисак С., Земсков А., Тищенко А., *Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей*, Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов. Воронеж, 2004, стр. 3-7.
13. Григорович И., Пяттоев Ю., Аникина И., *Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей*, Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов. Воронеж, 2004, стр. 22.
14. Красовская Т. В., Байров В. Г., Немилова Т. К., *Оптимизация диагностических и лечебных программ в хирургии новорожденных*, Неотложные состояния у детей (Материалы 6-го конгресса педиатров России). Москва 2000, стр. 11-13.

Rezumat

În studiul dat sunt prezentate datele examenului clinico-morfologic de cohortă a 164 nou-născuți cu MC de diferită localizare care au evaluat pe fundalul infecției intrauterine și traumei perinatale. S-a stabilit că combinarea MC cu infecție intrauterină și trauma perinatală prezintă un risc avansat pentru asistența anestezico-chirurgicală. Infecția agresivă, rezistentă la preparate antibacteriene pe fundalul imunocompetenței diminuate și traumelor SNC condiționează dezvoltarea complicațiilor postoperatorii cu exod letal, care pot fi prevenite prin profilaxia traumatismului perinatal și infecției intrauterine.

Summary

The analysis of data of the clinico-morphological research of 164 newborns with congenital malformations of various localization which proceeded on a background of a fetal infection and perinatal traumas is presented. It is established, that the combination of congenital malformations with fetal infection and perinatal trauma represents special risk for anesthesiology maintenance and surgical correction. Aggression of an infection, its resistance to antibiotics on a background of the lowered imunobiological protection of an organism and serious traumas of the central nervous system, leads to development of postsurgery complications with a letal outcome which can be prevented by prophylaxis of the perinatal traumas and a fetal infection.

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI ȘI CONDUITEI SARCINII ȘI NAȘTERII LA GRAVIDELE CU MIOM UTERIN (Revista literaturii)

Olga Cernetchi, dr. h. în medicină, prof. univ., **Viorelia Grosu**, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”, **Viorica Varodi**, medic primar, obstetrician ginecolog,
Spitalul Municipal Satul Mare (România).

Miomul uterin este cea mai frecventă tumoră genitală feminină, cunoscută mai ales datorită incidenței impresionante, care se soluționează în special prin modalitatea chirurgiei clasice și mai rar prin tratament conservativ [Gladun E., Ciobanu V., 1999]. În structura morbidității ginecologice, miomul uterin ocupă circa 10-27% [3, 6, 9, 18, 19]. În Republica Moldova frecvența miomului uterin reprezintă 44,8 la 1000 de femei [Paladi Gh., 1999].

Datele existente în literatura de specialitate indică o asociere între miomul uterin și sarcină, care variază de la 0,3% până la 7,5% [Munteanu I., 2000]. Conform datelor unor autori [Sidorova I. S., 2003; Culacov I. V., 2001; Savițkii G. A., 2000], asocierea sarcinii cu miomul uterin se întâlnește în 0,5-6%. Rasmussen K. L. et al. (1994) raportează o asociere a miomului uterin cu sarcina între 0,1 și 5%, iar conform datelor expuse de Ștemberg M., Gladun E., Friptu V., Corolcova N. (2002), prevalența miomului uterin în sarcină constituie 0,5-3%.

Miomul uterin este o tumoră benignă, hormono-dependentă, constituită din elemente histologi-

ce similare mușchiului uterin. Predominanța elementelor structurale conturează aspectul miomatos sau fibros [3, 4, 15]. Totodată, este numit fibrom, fibromiom sau leiomiom uterin, pentru precizarea structurii histologice și a raportului dintre elementele conjunctive și musculare în tumoră [14, 17, 24]. Miomul apare numai în etapa de nubilitate a femeii, mai frecvent după vârsta de 35 de ani, foarte rar sub 25 de ani, diminuează ca volum în menopauză, dar se dezvoltă exuberant în sarcină, ca să regreseze în lăuzie [1, 2, 3]. Se întâlnește mai frecvent la nulipare [5, 14]. Cu toate că manifestările clinice apar mai frecvent în perioada de vârstă reproductivă tardivă și în premenopauză, se poate presupune că tumora se dezvoltă mai devreme, cu mult timp înainte de depistarea ei. În literatură există date care atestă că vârsta medie de depistare a miomului uterin este de $32,8 \pm 0,47$ ani, iar indicațiile pentru intervenție chirurgicală apar mai târziu, la $44,4 \pm 0,29$ ani [2, 7].

Contrar faptului că fibrozii uterini apar cu o frecvență net superioară oricărui alt tip de neoplasm, nu se cunoaște deplin de ce o serie de tumori rămân timp îndelungat staționare și asimptomatice, în timp ce altele cresc în volum, se manifestă și dau complicații [1, 2, 3, 6].

În ultimul timp se revede opinia conform căreia dezvoltarea fibroizilor uterini este rezultatul unei hiperestrogenii [10, 12, 14, 15]. În momentul actual se poate vorbi despre o patogeneză multifactorială a miomului uterin și despre faptul că dereglările hormonale nu constituie cauza de bază care determină apariția și creșterea acestor tumori. Din toate teoriile și ipotezele formulate, un singur lucru rămâne cert: dezvoltarea fibromiomului uterin este influențată de estrogeni, acceptându-se doar atributul de factor necesar, dar nicidecum determinant [10, 12]. O astfel de poziție a permis, în final, aprecierea procesului de dezvoltare a miomului uterin drept unul nespecific, iar a factorilor patogenerici implicați în apariția și creșterea acestuia – drept foarte diverși [8, 9, 11, 17, 23, 24].

Datele epidemiologice existente reflectă faptul că nașterile anterioare sunt factori protectori și se asociază cu un risc redus pentru fibroizi [17, 23, 25, 26]. Zsigmond I. susține că riscul dezvoltării fibromiomului uterin scade odată cu numărul nașterilor la termen [17]. Conform opiniei unor autori, modularea mediului hormonal, care are loc de obicei în timpul sarcinii, poate contribui la efectul protector al acesteia [10, 14, 17].

Atenția multor cliniciști a fost atrasă de asocierea miomului uterin cu diverse afecțiuni extragenitale și ginecologice, variate modificări sistemice în organismul pacientelor. Conform datelor literaturii, cele mai frecvente patologii prezente la aceste bolnave sunt: obezitatea (64%), afecțiuni ale sistemului cardiovascular (60%), afecțiuni gastrointestinale și hepatobiliare (40%), hipertensiunea arterială (19%), afecțiuni endocrino-metabolice (4,5%) [4, 12, 13].

Relația dintre miomul uterin și sarcină. Unii autori consideră că astăzi coexistența „miom uterin-sarcină” este o entitate mai puțin întâlnită, datorită adresabilității crescute a populației feminine la medic, care are drept consecință tratamentul precoce al afecțiunii.

Alți autori, dimpotrivă, consideră că în ultimul timp se constată o creștere a frecvenței asocierii dintre miomul uterin și sarcină, acest fapt fiind determinat de creșterea vârstei femeilor primipare [25, 26]. Conform opiniei lui Baloniak B. et al. (2002), odată cu creșterea vârstei populației fertile și lărgirea utilizării ultrasonografiei, miomul uterin este mai frecvent depistat în timpul sarcinii.

Sarcina asociată cu miomul uterin este considerată o sarcină cu risc înalt din cauza unui număr mare de complicații posibile [Kulikowska-Ciecielag K. et al., 2002]. Complicațiile majore sunt determinate de contactul dintre placentă și tumoră.

Miomul uterin reprezintă o tumoră benignă limitată a uterului, formată din fibre musculare și țesut conjunctiv; poate fi localizată intramural (noduli incapsulați de diferite dimensiuni ce se dezvoltă în grosimea peretelui uterin), submucos (nodulii miomatoși sunt localizați sub endometriu; deseori pot avea un picioruș prin care se fixează de miometriu, pot apare prin canalul cervical: nașterea nodulilor submucoși), subseros (nodulii miomatoși sunt localizați sub seroasă, pot avea un picioruș care le permite să crească până la dimensiuni destul de mari fără cauzarea deranjului, se pot fixa de mezou sau de mezenteriu, de unde se pot alimenta suplimentar).

Din punct de vedere *anatomic-patologic*, tumorile fibromatoase sunt formațiuni rotunde sau lobulate, consistente din cauza țesutului conjunctiv abundent. La periferia fibromului, condensarea țesutului conjunctiv formează o capsulă. Fibromul uterin este constituit din fibre musculare netede tipice și din țesut conjunctiv. Fibrele musculare sunt așezate ca vârtejuri, în toate sensurile, în jurul

unui vas capilar. Divizarea fibrelor musculare netede este primară, țesutul conjunctiv pătrunde în mod secundar în spațiile interfasciculare, înconjurând fibrele musculare. Fibroamele se remarcă prin abundența țesutului conjunctiv.

Conform datelor literaturii, fibromiomul uterin are o corelație cu funcția ovariană. S-a constatat că fibrele musculare din miometriu reacționează la stimulul estrogen, mărindu-și volumul atât în timpul sarcinii, cât și al ciclului menstrual. Variația funcției hormonale a ovarelor denotă cu multă probabilitate degenerescența sarcomatoasă a fibromiomului uterin, a unor transformări secundare benigne [17, 22].

Focarul tumoral tinde să se dezvolte spre suprafață, din cauza rezistenței reduse a musculaturii. Dacă fibromiomul este localizat în apropierea seroasei, el se va dezvolta spre suprafața peritoneală. Dacă nodulul miomatos este situat mai aproape de mucoasa uterină, el va tinde spre cavitatea uterină, spre endometriu, cu evoluție submucoasă.

Din punct de vedere microscopic nodulul miomatos are următoarea caracteristică: este uniform, format din fibre conjunctive de diferită grosime, dispuse în fascicule care se intersectează în diverse direcții, cu celule cu citoplasma fusiformă și nucleu alungit, în zonele edematoase celulele sunt stelate, puține macrofage vasculare cu picături lipidice.

La electromicroscopie, la tumorile intens collagenizate se observă celule subțiri, alungite, comprimate de stroma collagenă, citoplasma este săracă, conține fibule osmiofile, fine, puține mitocondrii și cisterne de reticul endoplasmic, corpi osmiofli legați de membrană și ocazional figuri mielinice, nucleul este subțire, alungit, cu un contur neregulat, o condensare accentuată a heterocromatinei la periferie.

Luând în considerație faptul că fibromul uterin apare în mod obișnuit la femeile de vârstă reproductivă, pacientele cu fibrom sunt deseori preocupate de reușita unei sarcini. Fibromul nu împiedică în mod normal concepția și sarcina, dar poate ocazional să afecteze fertilitatea. Tumorile pot deforma sau bloca trompele uterine, pot împiedica înaintarea spermatozoizilor prin trompe sau implantarea și dezvoltarea embrionului.

Fibromul uterin nu este considerat o cauză directă a sterilității în cuplu, dar acest lucru este valabil în special dacă nu se identifică alte cauze (Слепцова, С. 2003) [26].

Studiile demonstrează că gravidele cu fibrom uterin prezintă un risc crescut de avort spontan, naștere prematură, prezentații fetale anormale, apoplexie utero-placentară (placenta abruptio) [12, 20, 21]. Mai frecvent, complicațiile sarcinii și nașterii variază în funcție de numărul, dimensiunile și localizarea fibroamelor [20, 21, 25, 26]. Fibroamele multiple și submucoase de dimensiuni mari, care pot provoca deformarea cavității uterine, generează cele mai multe probleme. După datele altor autori, în majoritatea cazurilor, fibroamele nu afectează sarcina și nu necesită tratament.

Un aspect controversat are evoluția și creșterea miomului uterin în timpul sarcinii. Astfel, anterior se menționa că fibromul se dezvoltă mai repede în timpul sarcinii, dar studiile recente demonstrează contrariul. Majoritatea fibroamelor își păstrează dimensiunile, prin variații neînsemnate de majorare sau micșorare în dimensiuni în primul trimestru. Aceste modificări sunt dictate de reorganizarea hormonală, îndreptată spre menținerea sarcinii.

Primul trimestru de sarcină se poate complica mai frecvent în cazurile de implantare și contact al placentei cu zona nodulului miomatos. Cu o incidență destul de mare au loc avorturile spontane [20, 21, 25, 26]. Ca argumentare se prezintă sensibilizarea miometriului ca urmare a apariției contactelor uterine, dereglărilor microcirculatorii, precum și tulburărilor neuroendocrine și vasculare la nivelul endometriului (hiperplazie, polipoză).

În trimestrele doi și trei, de asemenea, persistă riscul întreruperii sarcinii și nașterii premature. Explicația constă în acțiunea factorului mecanic provocat de nodulul miomatos, sensibilizarea miometriului cu apariția contactelor uterine. După unii autori, cu cât sunt mai mari dimensiunile nodulului miomatos, cu atât incidența de întrerupere a sarcinii crește [20, 21, 25, 26]. Consecințele asupra fătului se manifestă mai frecvent prin retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, prezentați patologice (transversală, pelvină, facială), insuficiență fetoplacentară și circulatorie.

Nu în ultimul rând, menționăm unele consecințe la naștere. Astfel, practic în 50% de cazuri au loc nașteri îndelungate, cu distocii și insuficiență a forțelor de contracție. Specificul prezenței mio-

mului uterin poate fi o cauză a finisării sarcinii prin operație cezariană. De asemenea, mai frecvent în cazul localizării nodulului miomatos retroplacentar, are loc decolarea placentei și/sau hemoragii la naștere sau în trimestrele doi și trei de sarcină.

În perioada de lăuzie precoce mai frecvent au loc hemoragii hipotone, dereglări de decolare și eliminare a placentei (defectele de țesut placentar, placenta acreta, percreta). În perioada de lăuzie tardivă mai frecvent pot avea loc dereglări ale involuției uterine (subinvoluția uterului), complicații septico-purulente.

În pofida progresului semnificativ în obstetrica modernă, problema privind evoluția, conduita și complicațiile sarcinii ca rezultat al miomului uterin rămân actuale, existând o mulțime de controverse referitoare la acest subiect.

Efectul fibroizilor uterini asupra rezultatului sarcinii este dificil de apreciat cu exactitate. Acest fapt se datorează în mare parte lipsei studiilor clinice mari, iar literatura tinde să subestimeze prevalența fibroizilor în sarcină și să supraestimeze complicațiile care le sunt atribuite. În plus, până în prezent nu există o opinie unanimă asupra măsurilor și căilor terapeutice de conduită a sarcinii și nașterii complicate de prezența miomului uterin (Blok R. et al., 2002).

Un subiect foarte contradictoriu rămâne influența sarcinii și nașterii asupra dimensiunilor nodulilor miomatoși. Majoritatea autorilor consideră că sarcina favorizează accelerarea creșterii miomului uterin, în special în primul trimestru de sarcină.

Toate cele expuse impun necesitatea studierii mai profunde a specificului evoluției și conduitei sarcinii și nașterii la gravidele cu miom uterin, ceea ce ar putea permite prevenirea complicațiilor asociate tumorii și îmbunătățirea metodelor de tratament aplicat.

Concluzii

1. Sarcina asociată cu miomul uterin este considerată o sarcină cu risc înalt, datorită incidenței înalte a complicațiilor posibile: avort spontan, naștere prematură, prezentații fetale anormale, apoplexie utero-placentară.

2. Complicațiile sarcinii și nașterii variază în funcție de numărul, dimensiunile și localizarea nodulilor miomatoși.

3. Asocierea miomului uterin cu sarcina, în dependență de localizarea nodulilor miomatoși, poate servi ca indicație pentru finisarea nașterii prin operație cezariană.

4. Perioada de lăuzie la pacientele cu miom uterin se complică frecvent cu hemoragii hipotone, tulburări de decolare și eliminare a placentei, dereglări ale involuției uterine și complicații septico-purulente.

Bibliografie selectivă

1. Amiel C., Mollard J., Cravello L. et al., *Treatment of uterine fibroids*. Ann. Chir., 1996, 50(1), p. 40-50.

2. Andersen J., Barbieri R.L., *Abnormal gene expression in uterine leiomyomas*, J. Soc. Gynecol. Investig., 1995, 2(5), p. 663-72.

3. Buttram V.C. Jr., Reiter R.C., *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management*. Fertil. Steril., 1981, 36(4), p. 433-45.

4. Cardaniuc C., *Particularitățile clinico-experimentale ale modificărilor fluxului sanguin regional în miomul uterin simptomatic*. Autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, 23 p.

5. Cesen-Cummings K., Copland J.A., Barrett J.C. et al., *Pregnancy, parturition and prostaglandins: defining uterine leiomyomas*. Environ. Health. Perspect., 2000, 108(5), p. 817- 20.

6. Chen C.R., Buck G.M., Courey N. G. et al., *Risc factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization*. Am. J. Epidemiol., 2001, 153 (1), p. 20 - 6.

7. Grabo T.N., Fahs P.S., Nataupsky L.G. et al., *Uterine myomas: treatment options*. J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs., 1999, 28(1), p. 23-31.

8. Hart R., *Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids*. B. M. J., 2003, 327, p. 721 - 724.

9. Lefebvre G., Vilos G., Allaire C. et al., *The management of uterine leiomyomas*. J. Obstet. Gynaecol. Can., 2003, 25(5), p. 396-418.

10. Magness R.R., Shaw C.E., Phernetton T.M. et al., *Endothelial vasodilator production by uteri-*

ne and systemic arteries. II. Pregnancy effects on NO synthase expression. Am. J. Physiol., 1997, 272, H1-730-H1740.

11. Nowak R.A., *Novel therapeutic strategies for leiomyomas: targeting growth factors and their receptors*. Environ. Health Perspect., 2000, 108(5), p. 849-53.

12. Paladi Gh., *Ginecologie endocrinologică*, Chişinău, 1999, p. 201-16.

13. Paladi Gh., *Ginecologie*, Editura ARC, Chişinău, 1997. Subcapitolul 16.2., *Miomul uterin*, p. 392-415.

14. Rein M.S., *Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis*. Environ Health Perspect., 2000, 108(5), p. 791-3.

15. Stewart E.A., *Uterine fibroids*. Lancet, 2001, 357 (9252), p. 293-8.

16. Vollenhoven B., *Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas*. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol., 1998, 12(2), p. 169-76.

17. Zsigmond I., *Actualităţi în etiopatogenia fibromiului uterin*. Caietele Clinicii Obstetrică-Ginecologie I. Editura Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca, 2003, no. 2, p. 102-111.

18. Вихляева Е. М., Василевская Л. Н., *Миома матки*, Москва, „Медицина”, 1981, 159 с.

19. Вихляева Е.М., Палади Г.А., *Патогенез, клиника и лечение миомы матки*. Кишинёв, „Штиинца”, 1982, 300 с.

20. Иванова Н.В., Бугеренко А.Е., Азиев О.В., Штыров С.В., *Ведение беременных с миомой матки*. Вестник Российской Ассоциации Акушеров-Гинекологов, 1996, № 4, с. 58 - 59.

21. Логутова Л. С., Буянова С. Н., Левашова И. И., Сенчакова Т. Н. *Акушерская тактика при ведении беременных с миомой матки*. Вестник Российской Ассоциации Акушеров-Гинекологов, № 3, 1999, с. 10.

22. Пёстрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Безруков Н.И., Юрасова Е.А., *Дифференцированный подход к ведению больных с миомой матки и патологией эндометрия*. Материалы V Российского Форума „Мать и дитя”. Москва, 6-10 октября 2003, с. 417-8.

23. Радзинский В.Е., *Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы*. Материалы IV Российского Форума „Мать и дитя”. Москва, 21-25 окт., 2002, с. 317-22.

24. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., *Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии)*, Издательство „ЭЛБИ-СПб”, 2000, 235 с.

25. Смицкий Г.А., *Ведение беременных с миомой матки*. Вестник Российской Ассоциации Акушеров-Гинекологов, 1997, N 3, с. 84-86.

26. Слепцова С., *Миома матки и беременность*. Материалы V Российского Форума „Мать и дитя”. Москва, 6-10 октября 2003, с. 98-103.

27. Тихомиров А.Л., Серов В.Н., *Современные принципы диагностики лечения и профилактики лейомиомы матки*. Р.М.Ж., 2000, Том 8, № 11, с. 473.

Rezumat

Lucrarea prezintă o sinteză a datelor literaturii de specialitate, care se referă la asocierea miomului uterin cu sarcina. În articol sunt elucidate particularităţile evoluţiei sarcinii şi naşterii la gravidele cu miom uterin, complicaţiile posibile, influenţa sarcinii asupra evoluţiei tumorii.

Summary

The paper includes a speciality literature data synthesis which refer to uterine myoma and pregnancy association. The study consists of the evolution and conduit particularities of pregnancy and delivery in pregnant women with uterine myoma, possible complications, pregnancy influence on tumor evolution.

STATUTUL IMUN ȘI HEMOSTAZA LA GESTANTELE CU HERPES GENITAL RECIDIVANT. METODE DE CORECȚIE

(Revista literaturii)

Olga Cernetchi, dr. h. în medicină, prof. univ., **Silvia Agop**, doctorandă, USMF
„Nicolae Testemițanu”

Patologia infecțioasă virală este considerată o problemă stringentă a obstetricii contemporane, fiind plasată pe primele locuri în structura morbidității și mortalității perinatale. Evoluția infecției virale la gravide în ultimii ani se caracterizează printr-o creștere considerabilă a afecțiunii cu evoluție trenantă, tablou clinic abortiv, în care simptomele existente nu reflectă gravitatea dereglărilor morfologice în organe [2].

Actualmente, familia *Herpetoviridae* cuprinde peste 100 de reprezentanți, dintre care pentru om sunt patogeni 8 virusi herpetici: HVS₁, HVS₂, Varicelo-Zoster, Epștein-Barr, CMV, HVU₆, HVU₇, HVU₈. Herpesul genital a fost descris pentru prima dată de medicul francez J. Astruc în 1736. În 1921 V. Lipshutz inoculează în piele conținut din erupțiile genitale ale herpesului și obține tabloul clinic al herpesului genital la altă persoană. Herpesul viral simplu (HVS) face parte din subfamilia α -herpevirusuri, virionul său reprezintă un ADN dublu catenar, capsidă (înveliș proteic alcătuit din 162 de capsomere) și liganzi (molecule proprii care facilitează atașarea la peretele celulei care urmează a fi infectată). HVS este un virus neurotrop, cu o perioadă de incubare care durează 5-7 zile, de obicei începutul bolii este acut, cu evoluție rapidă în urma pătrunderii în organism prin mucoasa lezată a buzelor, piele, organe genitale și conjunctiva ochilor, ajunge în ganglionii limfatici regionali, nimerește în sânge și organele interne, provocând infecția primară, apoi virusul prin nervii periferici ajunge în ganglionii senzitivi, unde se păstrează în stare latentă. În urma stresului, suprarăcirii, supraîncălzirii, excesului de cafea, stărilor imunodepresive (sarcină, boli cronice, infecții respiratorii, tumori, HIV) are loc activarea virusului [1, 6, 8].

Herpesul viral simplu este un virus ubiguitar, el infectează marea majoritate a populației de pe glob în prima parte a vieții, persistă și latent, formă de la care are loc reactivarea și instalarea infecției recurente. HVS are capacitatea de infectare, superinfectare și autoinfectare practic a fiecărei persoane, în orice moment poate trece din formă latentă în cea infecțioasă pentru cei din jur, indiferent de prezența sau lipsa erupțiilor. HVS₁ persistă în ganglionul trigeminal și afectează preponderent zona nazo-labială, ochii, SNC, provocând gingivo-stomatite, faringită, conjunctivită, cheratită, meningită și encefalită herpetică. În 20% cazuri provoacă infecții genitale. HVS₂ persistă în ganglionii sacrali, produce mai des infecții urogenitale: uretrită, cistită, endometrită, anexită, infertilitate. Prima infecție este de obicei asimptomatică. Tabloul clinic începe cu sindrom pseudogripal, astenie, mialgie, limfadenopatie inghinală, la a 2-a – a 3-a zi apar erupții pe un fond hiperemiat și edemat ce prezintă papule, vezicule, pustule care ulcerează, apoi apar cruste, cicatrice și zone hiperpigmentate. Erupțiile durează în infecția primară până la 3 săptămâni, iar în cea recurentă o săptămână. Formele atipice de HG se depistează în 30-60% cazuri, criteriile clinice care ne permit să suspectăm aceste forme sunt: prurit rebel și senzație de tensiune în regiunea vulvei, colpită granuloasă, pseudoerozia și leucoplachia colului uterin, care nu se supun tratamentului, boala abortivă, nașterea copiilor cu anomalii ale SNC. În literatură sunt descrise cazuri de retenție acută de urină (sindromul Elsberg) în formele grave de HG [6, 8].

Diagnosticul infecției herpetice se stabilește în baza microscopiei electronice. Apreciind virionii din lichidul vezicular, serologic, determinăm prezența și creșterea titrului anticorpilor și prin RPL apreciem fragmentele de AND viral [1, 8].

În literatura de specialitate rolul HVS în răspândirea maladiilor cu transmitere sexuală este una din cele mai insuficient studiate probleme. Conform datelor OMS, HVS ocupă locul 3 din infecțiile cu transmitere sexuală, iar, după Șemeakina N.M. [2006], în Europa această infecție ocupă locul 2 după trihomoniază. Deseori HG se transmite de la persoanele infectate care nu au tablou clinic în momentul contactului sexual sau care nici nu știu că sunt infectate. Transmiterea aeriană prin picături

și obiecte de menaj nu este caracteristică, deoarece HVS ușor se inactivează la temperatura camerei și moare la fierbere, timp de 30 de minute [8].

Conform datelor literaturii, din totalitatea infecțiilor virale pe primul loc se plasează infecția herpetică, având o tendință de creștere rapidă și o persistență a infecției urogenitale cronice. Mortalitatea provocată de HVS, după datele OMS, ocupă locul 2 după gripă (15,8%) din toate infecțiile virale, în afară de SIDA [8]. Multiplele cercetări au demonstrat că 65-90% din populația matură a planetei este infectată cu HVS. Comparativ cu anii '80, incidența cazurilor cu infecție herpetică a crescut în SUA cu 13-14%, în Europa cu 4-16%, în Rusia în ultimii 5 ani infecția herpetică a crescut de 2 ori. În Ucraina în anii 1997-2000 cu HVS_{1,2} au fost diagnosticate 92% femei de vârstă fertilă [6]. Rezultatele investigațiilor serologice denotă depistarea HVS la gravide în Asia în proporție de 8%, Australia –14%, Europa –14-19%, SUA–22-36% și Rusia–35%. În ultimii 10 ani se atestă o creștere vădită a infecției herpetice în diferite țări, formele de răspândire fiind de cele mai multe ori nediagnosticate. Numărul persoanelor seropozitive la HVS se mărește odată cu vârsta și corelează cu statutul socio-economic (80-100 - statut jos, 30-50% – statut înalt).

De asemenea, frecvența corelează cu numărul partenerilor sexuali și depinde de sex, la femei Ac la HVS se depistează de 2 ori mai frecvent decât la bărbați cu același număr de parteneri [7]. În SUA anual se înregistrează 6-10 mln. cazuri noi de HVS, $\frac{3}{4}$ au o tendință de evoluție lentă sau recidivantă. Mulți autori demonstrează o creștere importantă a frecvenței HG în perioada 1960-1990, cauza fiind îmbunătățirea calității diagnosticului și creșterea infectării neonatale (în ultimii 25 de ani, frecvența HG a crescut de 10-20 de ori). Incidența morbidității cu HG depășește creșterea populației pe glob (din 1972 până în 1981 cu 16%) [3].

HVS are acțiune distructivă asupra țesuturilor și organelor, ceea ce a fost demonstrat la șoricoidicele însărcinate după infectare cu HVS_{1,2}: virușii se înmulțesc activ în placentă, țesutul embrionar și, în dependență de termenul sarcinii, provoacă avort spontan, sarcină stagnată în evoluție, anomalii de dezvoltare ascunse sau vizibile. Infectarea fătului mai frecvent se înregistrează în infecție herpetică genitală cronică cu evoluție atipică și asimptomatică, modalitatea de infectare poate fi transplacentară în timpul viremiei la mamă și prin contact cu căile de naștere infectate, în nașterea per vias naturalis prin echimozele superficiale, conjunctiva fătului, aspirația apelor amniotice și pătrunderea la nivelul plămânilor, ceea ce provoacă pneumonii atipice [1, 8]. La infectarea transplacentară până la 20 de săptămâni, în 34% cazuri, sarcina se termină cu avort spontan, la 20-34 de săptămâni în 30% cazuri sarcina se termină cu moartea antenatală a fătului, naștere prematură sau boli neuropsihice.

Infecția ascendentă din colul uterin se asociază cu reproducerea și acumularea virusului în lichidul amniotic și se manifestă prin polihidramnioză, retard de creștere intrauterină, sindrom edematic, prematuritate, însă afectarea fătului poartă un caracter mai slab pronunțat față de infectarea transplacentară [6]. Herpesul genital recidivant reprezintă cauza principală de infectare a fătului în timpul sarcinii și nașterii, alcătuind de la 2% până la 56% cazuri, mortalitatea apare în 50-70%, dacă infecția herpetică a survenit sau s-a reactivat în ultimele 8 săptămâni de sarcină.

Infecția herpetică intrauterină, după Kudașov H.I. [1994], reprezintă una din cauzele importante care conduce la mortalitate și morbiditate perinatală, de asemenea, la invalidizare în urma paraliziei cerebrale infantile și epilepsiei. După Migunov A.I. [2007], diagnosticul precoce al HVS la gravide previne infectarea fiecăruia al 5-lea nou-născut din 1000 de nașteri. Cu scop de profilaxie a herpesului neonatal este important de a preveni îmbolnăvirea la gravide cu HGR după 30-34 de săptămâni de sarcină. Riscul infectării nou-născuților depinde de forma herpesului genital la mamă și alcătuiește de la 0,1% la 75%, calea optimă de finisare a sarcinii fiind operația cezariană. Toți nou-născuții cu semne de herpes neonatal trebuie examinați imediat și tratați cu Aciclovir sistemic timp de 10-21 de zile, câte 30-60 mg/ pe zi [2, 8].

Posibilitatea HVS de a persista toată viața și a se reactiva periodic este legată de prezența multiplelor mecanisme de apărare și capacitatea virusului de a evita controlul sistemului imun. Printre factorii care joacă un rol primordial în apărarea antivirală se numără: Lf citotoxice, killerii naturali, macrofagii, Ac specifici, sistemul interferonului și al interleuchinelor. Ac anti-HVS apar peste 2-5 zile după apariția erupțiilor, ating cel mai înalt titru către săptămâna a 2-a – a 3-a, IgM și IgA trăiesc 2-3 luni, iar IgG circulă în sânge câțiva ani [1].

Procesul cronic îndelungat în cazul infecției herpetice conduce la dezvoltarea insuficienței imune secundare, scăderea rezistenței nespecifice a organismului, hipoimunoglobulinemie, sensibilizarea la Ag virali. Un rol important în estimarea sistemului imun îi revine dinamicii subpopulației Lf –T. Eremov M.M. [2002] relatează o scădere a cantității absolute și relative a T-helperilor și T-supresorilor. Dereglările specifice ale sistemului imun se manifestă prin scăderea CD₃ și CD₂₀ cu creșterea CD8, ceea ce denotă scăderea indicelui imunoreglator, creșterea titrului IgM și IgG, creșterea CIC, care conduc la dereglări în sistemul de fagocitoză [6].

Un impact negativ al infecției herpetice cronice este legat de apariția dereglărilor trombofilice, care determină incidența complicațiilor în sarcină. Infecția virală cu HVS₂ are capacitatea de a afecta endoteliul cu dezvoltarea endoteliopatiei și trombofiliei în urma activării sistemului complementului. În timpul sarcinii trombofilia și afectarea endoteliului vaselor trofoblastului cauzează invazia lui neadekvată la termene mici de sarcină cu dezvoltarea ulterioară a trombozei și insuficienței placentare. Un studiu retrospectiv a demonstrat prezența sindromului CID în faza de hipercoagulare la gravidele cu HGR. Astfel studierea sistemului hemostazei, începând cu termene precoce de sarcină la gravidele cu herpes genital recidivant, scade incidența complicațiilor perioadei de gestație, îmbunătățește evoluția sarcinii atât în cazul mamei, cât și al fătului [9].

În timpul sarcinii spectrul preparatelor pentru tratamentul HGR la gravide nu este larg, unii cercetători utilizează în tratament nucleozide aciclice (Aciclovir, Valtrex), alții recurg la diferite metode de imunocorecție. Nucleozidele aciclice alcătuiesc 80% din toate preparatele antivirale utilizate, dar nu permit eliminarea completă a virusului și în unele cazuri este posibilă dezvoltarea rezistenței la aceste preparate. Preparatele antivirale noi Valaciclovir, Famaciclovir asigură scheme comode de administrare îndelungată în terapia supresivă preconcepțională la persoanele cu HGR, formele grave ajungând la remisie în 72% cazuri în 11 luni [2]. În ultimul timp pentru tratament și profilaxia HGR de perspectivă a devenit folosirea preparatelor care modulează răspunsul imun împotriva infecției virale. Efectul antiviral al acestor preparate se bazează pe inducerea interferonului și a citochinelor proinflamatorii, în consecință se micșorează replicația virală în celulele infectate, recidivele apar mai rar și este prevenită răspândirea virusului în celulele sănătoase [4, 6, 8]. Cele mai recente date ale literaturii relevă utilizarea pe larg a preparatelor ce conțin α -2 interferon recombinat (Viferon) cu efect puternic antiviral și imunomodulator, fiind posibilă administrarea lui la gravide după 16 săptămâni de sarcină, dar în acest context lipsa criteriilor diagnostice sigure ale gradului dereglărilor imune face imposibilă alegerea metodei optime a imunocorecției. Utilizarea metodelor complexe de tratament ca: administrarea intravenoasă a Ig, interferonului, plazmoferezei, antiagregantelor sau anticoagulantelor, preparatelor antivirale generale și locale contribuie la micșorarea duratei bolii de la 7-10 zile la 2-3 zile, respectiv contribuind la îmbunătățirea evoluției sarcinii.

Datele literaturii referitoare la metoda imunocorecției extracorporale (plasmofereză) sunt controversate. La gravide plasmofereza se folosește rar, deoarece sunt studiate insuficient efectele acesteia asupra hemostazei gravidei și fătului [8]. Pentru a preveni infectarea fătului cu HVS_{1,2} toate femeile trebuie întrebate la prima vizită antenatală dacă ele sau partenerii lor au avut vreodată herpes. Femeile asimptomatice care au herpes genital trebuie informate despre necesitatea de a se abține de la actul sexual în perioada recurenței, iar în timpul sarcinii, în special în trimestrul III, de a recurge la sexul protejat (prezervativ), ceea ce va reduce semnificativ riscul infectării. În travaliu se examinează atent dacă nu sunt prezente erupții pe organele genitale, de aceasta depinzând modalitatea de finisare a sarcinii [5].

Concluzie

HGR la gravide rămâne o problemă medico-socială importantă datorită incidenței înalte, impactului negativ asupra sănătății reproductive, lipsei unor metode de examinare consecutive bine analizate, absenței unui protocol de conduită terapeutică în sarcină, naștere și perioada neonatală.

Bibliografie selectivă

1. Beauman John G., *Genital Herpes: A Review* // American Family Physician. 2005, Nr. 8, p.12-16.
2. Lieve Naesens, Eric De Clerc, *Recent Developments in Herpesvirus Therapy* // Herpes ,2001, Nr. 8, p.18-24.

3. Looer C. J., Garnett G.P., *A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2* // Sexually Transmitted Infections. 2005, Nr. 81, p.34-37.
4. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., *Эффективность препарата Анаферон у больных с хронической герпесвирусной инфекцией*, Москва 2005 г., с. 45-48.
5. Арестова И.М., *Клиническое значение герпесвирусной инфекции при беременности*. // Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 1992 г.
6. Баринский И.Ф., ред. *Герпесвирусная инфекция*. М., 1990 г., с.24-35.
7. Мошкалов А.Б., *Клинико-эпидемиологические аспекты генитального герпеса*. // Вестник дерматологии и венерологии, 1992г, №8, с. 8-9.
8. Козлова В.И., Пухнер А.Ф., *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий*, М., 2003 г.
9. Долгушина В.Ф., Первушина Е.В., Гофрова Д.Н., *Тромбофилические нарушения, ассоциированные с герпесвирусной инфекцией у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре*. // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, 2008 г., с.77.

Rezumat

Prezentul articol reflectă datele literaturii de specialitate cu privire la statutul imun, hemostaza, metodele de diagnostic și tratament a herpesului genital recidivant la femeile gravide.

Summary

This article includes details review the of literature about the immune status , hemostasis, diagnosis and treatment methods of the genital recidivant herpes in pregnant women.

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC ȘI SARCINA

Olga Cernetchi, dr. h. în medicină, prof. univ., **Maxim Calaraș**, medic rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

Sindromul antifosfolipidic (AFS) este un sindrom autoimun de hipercoagulabilitate, caracterizat prin tromboze vasculare repetate (venoase și/sau arteriale), avorturi spontane recurente idiopatice, asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici (aFL).

AFS este una dintre cele mai frecvente afecțiuni autoimune în lume, care afectează în special femeile tinere, având implicații asupra sarcinii. Cel puțin 10% dintre femeile cu avorturi habituale au aFL. Riscul pierderii sarcinii la o femeie cu AFS variază între 50 și 75%, iar un tratament adecvat poate spori până la 97% șansele de a naște un făt viu. În afară de avorturile habituale, pentru AFS sunt caracteristice retardul în dezvoltarea intrauterină (RDIU) a fătului și preeclampsia severă.

În AFS organismul își recunoaște propriile fosfolipide din structura membranei celulare ca antigeni străini, rezultatul fiind producerea de anticorpi denumiți anticorpi antifosfolipidici (aFL).

Mecanismul prin care aFL provoacă morbiditatea sarcinii este inhibiția funcției trofoblastice și a diferențierii acestuia, care se soldează cu avorturi spontane, iar în termene mai avansate de sarcină – cu tromboza vaselor uteroplacentare cu dezvoltarea insuficienței placentare de diferit grad cu RDIU, a disgravidiilor (preeclampsie) și a morții intrauterine a fătului.

Patogenia trombofiliilor în AFS. aFL perturbază echilibrul hemostatic în organism între factorii de coagulare, în sistemul fibrinolitic, între trombocite și endoteliul vascular, astfel încât scade substanțial potențialul antiagregant și anticoagulant al organismului, ceea ce favorizează apariția complicațiilor tromboocluzive arteriale și venoase.

Există cca 21 aFL, care includ anticorpi IgG, IgM și IgA față de:

- cardiolipină (fosfatidilglicerol) – fosfolipid localizat pe membrana internă a mitocondriilor;
- fosfolipide anionice (fosfatidilserina, fosfatidilinozitol, acid fosfatidic) situate pe suprafața internă a membranelor celulare, mai frecvent în creier, pulmoni și ficat;
- fosfolipide neutre (fosfatidiletanolamina și fosfatidilcolina) situate pe suprafața externă a membranei celulare.

Anterior se considera că la baza trombozei în AFS este acțiunea directă a aFL asupra fosfolipidelor neutre sau anionice, însă s-a demonstrat că această acțiune este directă doar în cazul infecțiilor, în restul cazurilor, este mediată de o proteină-cofactor – a) beta 2-glicoproteina I (b2 GPI), care, legându-se de fosfolipide, formează un adevărat antigen pentru aFL și b) protrombina. Alți cofactori proteici mai pot fi: kininogenul cu masă moleculară înaltă, proteina C și S, trombomodulina, factorul XI etc.

Deși mecanismul exact al stării de hipercoagulabilitate în AFS nu este complet elucidat, totuși au fost postulate multe teorii împărțite în 4 grupe:

- disfuncția endotelială;
- disfuncția sistemului anticoagulant proteina C, proteina S;
- interacțiuni aPL – plachete;
- anexina V.

Mecanismele patogenetice care generează *disfuncția endoteliului* vascular sunt:

– Inhibiția sintezei de către celulele endoteliale a prostaciclinoi (antiagregant plachetar puternic). Se consideră că aFL micșorează sinteza de prostaciclinoi prin intermediul acțiunii lor asupra substraturilor fosfolipidice, din care sub acțiunea fosfolipazei A_2 se eliberează acid arahidonic, lucru care explică tromboza în arterele uterine.

– Scăderea activității antitrombinei III (AT III) – anticoagulantul principal. Există o teorie conform căreia aFL au capacitatea de a recunoaște heparina și heparina-sulfat sau legătura lor cu b2 GPI, astfel încât blochează activarea endotelială a AT III.

– Conform altei teorii, formarea Ac către endoteliu, caracteristic pentru AFS, provoacă leziunea acestuia și eliberarea consecutivă a factorului tisular (TF) și/sau expunerea fosfolipidelor anionice. Ulterior, b2 GPI circulantă se poate lega de fosfolipidele expuse, ca mai apoi acest complex să fie atacat de aFL, ceea ce amplifică leziunea pe endoteliu. Mai mult ca atât, endoteliocitele activate expun în cantități mari factorul von Willebrand și fibronectina.

Un rol important în apariția trombofiliei îl are tulburarea în sistemul *proteina C și S* (anticoagulanți naturali). Funcția principală a proteinei C împreună cu cofactorul său, proteina S, este de a inactiva factorul de coagulare V și VIII. Proteina C este activată de către trombină, care se leagă de trombomodulină. Proteina C mai are rolul de a bloca activarea inhibitorului activatorului de plasminogen, amplificând astfel fibrinoliza. aFL micșorează capacitatea proteinei C activate de a inactiva factorul V și VIII, precum și acțiunea de blocant al inhibitorului activatorului de plasminogen, reducând astfel potențialul fibrinolitic.

Mecanismul patogenetic care generează *trombocitopenia* în AFS este următorul: după activarea slabă a trombocitelor (după un episod trombotic în anamneză, după infecții etc.) pe suprafața acestora se expun fosfolipidele anionice. Cofactorul b2 GPI se leagă de aceste fosfolipide, realizând o țintă antigenică pentru aFL. Acest complex (fosfolipide-b2 GPI-aFL) mobilizează Ca^{2+} din reticulul endoplasmatic în citoplasma plachetelor și activează fosfolipaza A_2 , ceea ce generează activarea cascadei arahidonice cu formarea consecutivă de TxA_2 , ceea ce conduce, la rândul său, la o agregare intravasculară intensă și ireversibilă a trombocitelor, la vasoconstricție și respectiv la tulburări de microcirculație.

Anexina V – proteina placentară puternic anticoagulantă. Acțiunea sa anticoagulantă se explică prin faptul că aceasta deplasează de pe suprafețele fosfolipidice proteinele procoagulante și mai formează un scut de protecție împotriva proteinelor procoagulante. aFL distrug scutul format de anexina V. Trombofilia este o consecință a micșorării cantității de anexină V pe suprafața apicală a trofoblaștilor placentari și de pe suprafața endoteliocitelor vasculare, atunci când aceste celule contactează cu sângele circulant. Această proteină anticoagulantă joacă un rol tromboreglator pe suprafața de contact între peretele vascular și sânge și protejează suprafețele de fosfolipide anionice. aFL, legându-se cu afinitate înaltă de fosfolipide sau de complexe fosfolipid-proteice care conțin b2 GPI, protrombină etc., influențează capacitatea anexinei V de a acoperi suprafețele fosfolipidice și, respectiv, intensifică activitatea procoagulantă a fosfolipidelor. În cadrul AFS, antitrombina V este „alungată” de pe suprafețele fosfolipidice de către aFL care au o afinitate mai mare față de acestea datorită legăturii duble cu b2 GPI. Anticorpii care se leagă de această suprafață trombogenă împiedică formarea scutului protector și dezgolesc la rândul lor sectoarele vecine de fosfolipide gata de a iniția cascada de coagulare.

Forme clinice de AFS:

- AFS primar – prezența aFL, asociați cu fenomene vasoocluzive, fără nici un proces patologic;
- AFS secundar – prezența aFL și a fenomenelor vasoocluzive suprapuse LES, altor patologii sistemice, neoplaziilor, utilizării de medicamente (hidralazină, procainamidă, fenitoină, interferon, chinidină etc.), infecțiilor (HIV, hepatită C, TB, mononucleoză ș.a.);
- AFS catastrofal – o condiție fatală ce decurge cu distres sindrom respirator, hipertensiune malignă, infarcte în diverse organe, microangiopatie trombotică și insuficiență multiplă de organe.

Manifestări clinice ale AFS. Tabloul clinic al AFS este foarte variat. AFS se asociază cu tromboze arteriale și venoase, precum și cu complicații tromboembolice. Aici se referă tromboza venoasă profundă a membrelor superioare și inferioare, trombembolia arterei pulmonare, tromboza venelor cerebrale, a venelor mezenterice superioare și inferioare, a venei hepatice (sindromul Budd-Chiari), venelor renale și retiniene. Trombozele arteriale mai frecvent sunt localizate în patul arterelor coronariene, carotide, cerebrale, retiniene, subclaviculare și axilare, arterele mezenteriale, arterele periferice ale membrelor, precum și în segmentele proximale și distale ale aortei.

Manifestări cardiovasculare în AFS – insuficiență mitrală, aortală, uneori endocardita Libman-Sacks, infarct de miocard, disfuncția izolată de ventricul stâng, hipertensiune pulmonară etc.

Manifestări neurologice – ischemie acută (ictus cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, encefalopatie vasculară), migrenă, infarcte cerebrale multiple și demență vasculară, neuropatie periferică, miastenia gravis, sincope, amauroză tranzitorie, sindrom Sneddon (livedo reticularis, demență vasculară progresivă, atacuri ischemice, în asociere cu hipertensiune arterială).

Manifestări dermatologice în AFS – livedo reticularis, acrocianoză (ischemie tegumentară distală, gangrene periferice), necroza tegumentară, purpură trombocitopenică, ulcere trofice, manifestări hemoragice (echimoze, hematoame), hemoragii în loja unghială etc.

Manifestări renale ale AFS – insuficiență renală, hipertensiune arterială, insuficiență adrenală.

Manifestări obstetricale ale AFS – avort habitual, RDIU, preeclampsie, chorea gravidarum, insuficiență fetoplacentară, sindrom caracteristic postpartum.

Manifestări hematologice – trombocitopenie, anemie hemolitică autoimună, leucopenie, purpură trombocitopenică, deficit de trombină.

Manifestări osteoarticulare – necroză aseptică a capului de femur, artrite etc.

Criterii diagnostice ale AFS:

Criterii clinice:

– Tromboză vasculară – unul sau mai multe cazuri de tromboză arterială, venoasă sau tromboză de vase mici în orice organ sau țesut, confirmată prin USG, Doppler sau histologic. În cazul confirmării histologice a trombozei în peretele vascular nu trebuie să fie prezente modificări inflamatorii.

– Patologia sarcinii – 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile cu excluderea cauzelor anatomice, genetice și hormonale, sau una sau mai multe morți intrauterine ale fătului morfologic normal la termen mai avansat decât 10 săptămâni; sau nou-născut, născut până la 34 săptămâni de gestație, care a decurs cu preeclampsie severă sau cu insuficiență placentară severă.

Criterii de laborator:

– Anticorpi anticardiolipinici – prezența IgG și IgM în titruri medii sau înalte în 2 sau mai multe cazuri, înregistrate la distanță de 6 săptămâni și mai mult.

– Prezența anticorpilor anti-beta-2 glicoproteina I.

– Anticoagulantul lupic (AL) depistat în plasmă în 2 sau mai multe cazuri la distanță de cel puțin 6 săptămâni, în conformitate cu recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază.

Alte semne clinice asociate AFS recunoscute prin consens în 2006, dar care nu sunt criteriile de diagnostic: valvulopatia mitrală sau aortală, livedo reticularis, trombocitopenia, nefropatia și manifestările neurologice.

Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic este necesară prezența a cel puțin un criteriu clinic și cel puțin un criteriu de laborator.

Depistarea aFL. Diagnosticarea la timp a AFS este cheia succesului în prevenția apariției com-

plicațiilor trombotice. Depistarea aFL se efectuează atât cu ajutorul metodelor imunologice (ELISA), care evaluează prezența anticorpilor anticardiolipinici (aCL), cât și cu ajutorul utilizării testelor de coagulare fosfolipid-dependente, orientate spre depistarea anticoagulantului lupic (AL).

Testul ELISA pentru aCL este un test cantitativ și are posibilitatea de a depista IgG, IgM și IgA. Rezultatele se exprimă în unități GPL (aCL IgG), MPL (aCL IgM) sau APL (aCL IgA). Evaluare: rezultat intens pozitiv – > 60 MPL/ml sau > 80 GPL; rezultat moderat pozitiv – 20-80 GPL sau 20-60 MPL/ml și rezultat slab pozitiv – < 20 GPL sau MPL/ml. Valorile sub 10 GPL sau MPL/ml sunt negative. Testul pentru depistarea aCL prin metoda ELISA este cel mai frecvent utilizat, însă unele studii afirmă că asocierea dintre prezența AL și a titrurilor înalte de aCL într-o măsură mai mare reflectă riscul înalt de tromboză decât doar evaluarea solitară a aCL. De aceea recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază cu privire la diagnosticul de laborator al AL conțin trei etape de investigare:

Etapa I – *teste screening*, bazate pe mărirea timpului testelor de coagulare fosfolipid-dependente: timpul de tromboplastină parțial activată (TTPA) și timpul de protrombină cu tromboplastină diluată. De menționat că pe baza prelungirii timpului screening-testelor nu se poate afirma cu precizie prezența AL, deoarece mărirea timpului acestor teste poate fi rezultatul prezenței și a altor anticoagulanți, cum ar fi inhibitorii specifici ai factorilor de coagulare, produse de degradare a fibrinei/fibrinogenului, paraproteine; precum și rezultatul deficitului de factori de coagulare sanguini sau prezența în plasmă a heparinei sau warfarinei.

Etapa II – *proba de corecție*, care presupune concretizarea genezei prelungirii timpului screening-testelor. În acest scop, plasma investigată se amestecă cu plasmă normală. Reducerea timpului de coagulare denotă un deficit de factori de coagulare. Dacă însă timpul nu se corijează sau chiar se prelungește, aceasta este o dovadă a prezenței AL.

Etapa III – *proba de confirmare*, al cărei scop este evaluarea naturii inhibitorului (specifică sau nespecifică). Dacă la adăugarea excesului de fosfolipide în plasma investigată timpul se reduce, este rezultatul prezenței AL, dacă nu se reduce, în plasmă sunt prezenți inhibitori specifici ai factorilor de coagulare. Deoarece cu cât este mai mică concentrația de substrat fosfolipidic (trombocite) în plasma investigată cu atât este mai sensibil screening-testul, trebuie exclusă prezența trombocitelor restante în plasmă.

Principiile generale de tratament. Argumentarea tratamentului AFS este o problemă foarte dificilă, datorită multitudinii factorilor trigeri și varietății manifestărilor clinice. Însă o trăsătură specifică în clinica AFS, în majoritatea absolută a cazurilor, este caracterul trombofilic. Astfel, principiile de tratament sunt: **a)** înlăturarea cauzei (în măsura posibilităților); **b)** tratamentul antitrombotic obligatoriu, luând în considerație leziunile de endoteliu și tulburarea mecanismelor anticoagulante; **c)** în forma de AFS catastrofal este indicat tratamentul paliativ, dar deosebit de eficient – plasmafereza, care asigură epurarea citokinelor și CIC-urilor.

Deși inițial tratamentul AFS presupunea administrarea corticosteroizilor, actualmente, în practica mondială, ei se utilizează relativ rar, cu preponderență la gravidele cu AFS asociat LES sau altor patologii autoimune grave. Utilizarea corticosteroizilor a fost limitată, deoarece nici dozele mici, care nu inhibă procesul autoimun (0,3 – 0,8 mg/kg), nu scutesc pacienta de apariția complicațiilor iatrogene (naștere prematură, gestoza, reactivarea infecțiilor virale, alterarea toleranței la glucoză, diabet gestațional, inhibarea axei hipotalamo-hipofizaro-suprarenală, osteoporoză, necroză avasculară, cataractă, tulburări de adaptare la stres la mamă și făt etc.).

Tratamentul de succes și patogenetic argumentat, utilizat pe larg în practica mondială, se bazează pe terapia cu doze mici de heparină (10 000 Un/zi) și aspirină (75 mg/zi) pe parcursul întregii sarcini și în perioada postpartum. De menționat însă că utilizarea de durată a heparinei, de asemenea, poate avea efecte adverse cum ar fi: trombocitopenia imună heparinic indusă (în 3-5% cazuri) și osteoporoza. De elecție sunt heparinele cu masă moleculară joasă, care posedă o serie de avantaje față de heparina nefracționată.

Destul de eficientă este utilizarea gama-globulinei i/v în tratamentul avortului habitual, capabile să inhibe producerea aFL la pacienții cu trombocitopenie. Mecanismul de acțiune a gama-globulinei constă în legarea anticorpilor aFL și eliminarea lor din organism. Mai mult ca atât, se micșorează

capacitatea limfocitelor B de a sintetiza aFL și se modulează efectul de producere a citokinelor și activarea sistemului complement.

Pacientele cu diagnostic de AFS sunt incluse într-un program strict de monitorizare, care influențează favorabil pronosticul vital și îmbunătățește pronosticul obstetrical.

Bibliografie selectivă

1. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A., *Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome*. Blood. 2007;109(2):422-30.
2. Lockshin M.D., *Update on antiphospholipid syndrome*. Bull. NYU Hosp. Jt. Dis. 2006;64(1-2):57-9.
3. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E., *Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation*. Nat. Med. Nov. 2004;10(11):1222-6.
4. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*. J. Thromb. Haemost. 2006;4(2):295-306.
5. Erkan D., Lockshin M.D., *New treatments for antiphospholipid syndrome*. Rheum. Dis. Clin. North. Am. Feb 2006;32(1):129-48.
6. Manole Cojocaru et al., *Heterogenitatea anticorpilor antifosfolipidici*, EMCB, 2004; 24(1-2):32-7.
7. Komberg A., Renaudineau Y. si colab., *Anti-beta2-glycoprotein I antibodies and anti-endothelial cell antibodies induce tissue factor in endothelial cells*. IMAJ, 2000; 2: 27-31.
8. Tincani A., Balestrieri G. si colab., *Overview on anticardiolipin ELISA standardization*. J. Autoimmun, 2000; 15(2): 195-197.
9. Angles-Cano E., Guillin M.C., *Antiphospholipid antibodies and the coagulation cascade*. Clin. North. Am., 2001; 27(3): 573-586.
10. Макацария А.Д., *Антифосфолипидный синдром в акушерской практике*. Научное издание./М.: «РУССО», 2001, 344 стр.

Rezumat

Sindromul antifosfolipidic este un sindrom autoimun de hipercoagulabilitate, caracterizat prin tromboze vasculare repetate (venoase și/sau arteriale), avorturi spontane recurente idiopatice, asociate cu prezența anticorpilor antifosfolipidici. Prezența AFS la gravide influențează defavorabil pronosticul fetal și matern. Complicațiile care survin în acest caz pe perioada sarcinii și lăuziei precum avorturile spontane, insuficiența placentară de diferit grad cu RDIU a fătului, disgravidiiile (preeclampsia), nașterea prematură și moartea intra-uterină a fătului își găsesc explicația în patogeneza AFS. Acest articol prezintă o sinteză a literaturii de ultimă oră referitoare la patogenia, manifestările clinice, diagnosticul, recomandările ce țin de tratamentul acestei patologii.

Summary

Antiphospholipid syndrome is a disorder characterized by recurrent vascular thrombosis and/or fetal losses, associated with characteristic laboratory abnormalities, such as persistently elevated levels of antiphospholipid antibodies. The presence of APS in a pregnant woman has an unfavorable influence on fetal and maternal prognosis. Complications that occur during pregnancy and postpartum period, like spontaneous abortions, growth retardation, preeclampsia, prematurity, and stillbirths are explained by the APS pathogenesis. This paper is a review of an up to date literature that includes the pathogenesis, clinical manifestations, the diagnosis and the recommendations for treatment of this pathology.

OCLUZIE CRONICĂ INTESTINALĂ

Eva Gudumac, dr. în medicină, prof. univ., academician, Om emerit,
Irina Livșiț, medic chirurg-pediatru, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie
Pediatică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prezentare de caz clinic. Pacienta Z. în vârstă de 8 ani, se consideră bolnavă de pe data de 26.11.2008, când au apărut semne abdominale: dureri intermitente, distensie abdominală moderată (dar permanentă), scădere ponderală, anemie, astenie, hipoproteinemie. A fost consultat medicul chirurg, care a exclus patologia chirurgicală acută abdominală. La domiciliu pe parcursul nopții copilul a fost agitat, a acuzat dureri abdominale. A doua zi copilul, după un consult repetat al chirurgului, a fost internat în serviciul de chirurgie și a fost supus intervenției chirurgicale – laparotomie. Apendicele fiind modificat, a fost efectuată apendicectomia. Evoluția postoperatorie a fost nefavorabilă, însoțită de dureri abdominale care au persistat permanent cu aceeași intensitate ca și preoperator. A doua zi postoperator a fost înregistrată hemoragia din plaga postoperatorie.

La a 8-a zi postoperator copilul a fost externat la domiciliu. Conform anamnesticii, erau prezente dureri abdominale, care diminuau după utilizarea Baralginei și se intensificau la micțiune și defecație.

Pe 8.12.2008 pacienta a fost reinternată în secția de chirurgie a spitalului raional, iar pe 9.12.2008, cu AVIA SAN-ul, a fost transferată în secția de reanimare chirurgicală a Centrului Național Științific de Chirurgie Pediatică „Natalia Gheorghiu” în legătura cu sindrom algic abdominal și vome repetate.

La internare: în regiunea fosei iliace drepte se determină o cicatrice postoperatorie de $l \approx 5$ cm. În regiunea rebordului costal pe dreapta s-a constatat o formațiune tumorală de 4,0x5,0 cm., sensibilă la palpare, mobilă. Periodic durerile deveneau violente cu vome repetate, care cedau numai la administrarea Sol. Promedoli.

Prezumția clinică la internare: Abces interintestinal. Invaginație intestinală. Tumoră? **Hemograma:** hemoglobină – 127 g/l, eritrocite – 4,0; hematocrită – 0,38; leucocite – 7,6; mielocite – 6; metamielocite – 10; nesegmentate – 1; segmentate – 46; eozinofile – 1; limfocite – 2; monocite – 15; VSH – 30. **Grupa sanguină B(III), Rh-factor (+) pozitiv.**

Temperatura 36,6°C, respirația 22 pe min, pulsul 109/ pe min. **Ultrasonografia organelor cavității abdominale:** lobul drept al ficatului – 104 mm, lobul stâng – 51 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; vena portă – 5 mm; vezica biliară cu inflexiune la gât. În stomac și duoden puțin lichid. Pancreasul 10x9x10 mm, contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie. Splina 89 mm, omogenă. Rinichiul stâng 84x30 mm, rinichiul drept 84x39 mm, parenchimul D=S 1 mm. Vezica urinară nu-i plină. Sub lobul drept al ficatului se vizualizează o formațiune 43x44 mm cu conținut lichid, anse intestinale dilatate până la 30 mm, se depistează peristaltica. Pe dreapta, între ansele intestinale și după vezica urinară, puțin lichid.

După pregătirea preoperatorie de 2 ore pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale.



Fig. 1. Explorarea regiunii ileocecale



Fig. 2. Regiunea ileocecală – tentativa de dezinvacinare

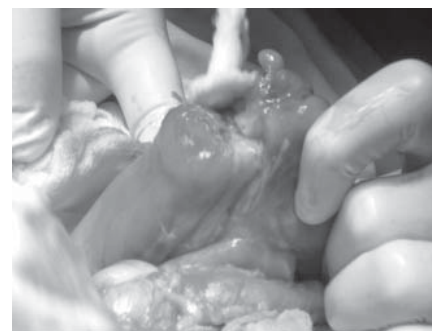


Fig. 3. Tumora regiunii ileocecale

La revizia organelor cavității abdominale în regiunea ileocecală s-a depistat o formațiune tumorală de 3x4x6 cm și elementele de invaginație intestinală – segmentul terminal al ileonului telescopat în cec (*fig. 1, fig. 2*). Dezinvaginarea a fost efectuată cu dificultăți tehnice (*fig. 3*). Țesutul tumorii intestinale avea aspectul de „carne de pește”, ganglionii limfatici ai mezoului erau măriți. S-a procedat la rezecția regiunii ileocecale cu tumora, care a inclus unghiul ileocecal, segmentul terminal al ileonului 15 cm și 15 cm din intestinul colonic (ascendent) (*fig. 4, fig. 5*) cu aplicarea entero-colo-anastomozei.

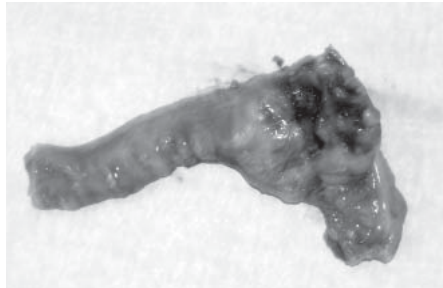


Fig. 4. Cec, porțiunea ileonului distal și tumora

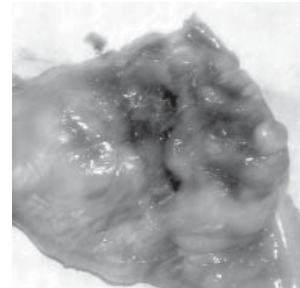


Fig. 5. Tumora regiunii ileocecale cu zone de necroză

La disecție: mucoasa colonului ascendent fără particularități; în porțiunea cecului cu segmentul apendicular înfundat din exterior se distinge o proeminență a mucoasei de tip hernial, cu consistență sporită; eroziune superficială, mucoasa adiacentă cu dereglări ale pliurilor cu mult mai hipertrofiate, la distanță cu hiperemie accentuată în regiunea bontului vermicular; ganglioni limfatici de 1,5x0,9 mm de consistență dură.

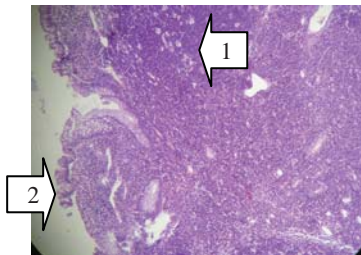


Fig. 6. Histologie: 1 – mucoasa intestinală, 2 – tumora

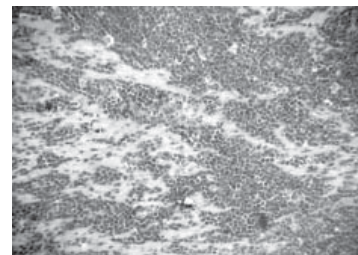


Fig. 7. Histologie

Diagnosticul histologic: limfom malign non-Hodjkin, varianta limfoblastică. (tabloul histologic este prezentat în *fig. 6 și fig. 7*).

Evoluția postoperatorie este simplă, cu ameliorare clinică evidentă și rapidă, cu o dinamică a valorilor biologice după cum urmează: hemoglobina – 108 g/l; eritrocite – 3,4; hematocrit – 0,32; temperatura – 37,3°C, TA – 112/63, puls – 98 pe min., SPO2 – 99%, diureza – 400 ml.

La etape: hemoglobina – 128 g/l; eritrocite – 3,9; hematocrit – 0,38; proteina totală – 72 g/l; ureea – 3,2; bilirubina – 6,0-0-6,0; K – 4,19; Na – 133; Ca – 2,1; ALT – 0,16; AST – 0,24.

În starea generală satisfăcătoare copilul a fost transferat în serviciul de oncologie pediatrică pentru tratament chimioterapeutic.

Discuții. Limfomul non-Hodjkin (LNH, limfosarcom) reprezintă o grupa eterogenă de tumori maligne ale sistemului limfoproliferativ, ale țesutului reticulo-limfocitar (mai exact, ale sistemului imun), care se deosebesc între ele clinic, morfologic, imunofenotipic și prin răspunsul la chimioterapie. Totodată ele reprezintă tipuri diferite ale tumorilor maligne. Această grupă include peste 30 de patologii înrudite. Reflectând particularitățile funcționale ale sistemului imun la copii, substratul acestor patologii îl constituie celulele țesutului extramedular. Dezvoltarea acestei tumori este rezultatul mutațiilor în mecanismele de reglare a proliferării și diferențierii celulare. În acest caz are loc activarea antigenilor ADN, unde translocațiile monosomale se localizează în genele ce codifică receptorii T și B-limfocitelor.

În limfomul non-Hodjkin are loc mutația ADN în unul dintre limfocite, ceea ce duce la formarea unui număr mare de limfocite anormale, care se unesc în mase tumorale. Incidența limfoamelor non-Hodjkin: ocupă locul trei în patologia oncologică a copilului. Frecvența la copil în vârstă de până la 15 ani constituie 1:700-750. Morbiditatea maximă se înregistrează la copiii de la 3 până la 9 ani și se întâlnește foarte rar la copiii în vârstă de până la 3 ani. Mai frecvent sunt afectați băieții.

La copii limfomul non-Hodjkin are următoarele particularități:

1. se dezvoltă din celule cu un grad de diferențiere mai mare – predecesorii T și B-limfocitelor, ca rezultat 95% din cazuri sunt variante cu grad înalt de malignizare, cu structura histologică difuză;
2. generalizarea rapidă și precoce cu implicarea SNC, a măduvii osoase;
3. predominarea localizării extranodulare (pielea, splina, tractul digestiv, plămâni) – în 25% de cazuri;
4. creșterea foarte rapidă;
5. creșterea difuză;
6. manifestările clinice sunt polimorfe.

În concluzie: am prezentat această observație pentru probleme de diagnostic și tratament și pentru a evita erorile de diagnostic.

Bibliografie selectivă

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г. В., *Детская онкология*, Москва, 2002, стр. 540.
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, Санкт-Петербург, 1999, V. 3, стр. 364.

Rezumat

Este prezentată observația clinică a unui bolnav cu semne clinice și radiologice de ocluzie intestinală cronică recidivantă. Ecografia abdominală a evidențiat tumoră la nivelul joncțiunii ileo-cecale. Tumora a fost extirpată prin rezecția regiunii ileo-cecale și rezecția cuneiformă a mezoului. Se discută dificultatea diagnosticului precoce. După înlăturarea tumorii de tip limfom o prezentăm pentru discutarea problemelor de diagnostic și tratament.

Summary

Clinical examination of one patient with clinical and radiographic signs of chronic intestinal recurrent obstruction is presented. Abdominal ultrasound has shown tumor presence at iliac connections level. The tumor has been removed with the help of iliac area resection and wedge-shaped mesoileum resection. The difficulty of preliminary diagnosis is discussed.

CAZ CLINIC DE NEFROBLASTOM LA COPIL

Eva Gudumac, dr. în medicină, prof. univ., academician, Om emerit, **Larisa Rusu**, șefa secției Oncopediatrie, **Irina Livșiț**, medic chirurg-pediatru, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prezentare de caz clinic. Bolnava S. de 4 ani, internată cu acuze de dureri abdominale, grețuri. Vome n-au fost înregistrate. Din datele anamnestice este cunoscut că la vârsta de 2 ani s-a constatat mărirea în dimensiuni a abdomenului, însoțită de dureri. Clinic a fost depistată o formațiune tumorală majoră în cavitatea abdominală.

Ecografia abdominală (*fig. 1*) relevă o hepatomegalie globală, schimbări difuze simetrice în parenchimul hepatic, o formațiune solidă cu localizare în lobul drept S5, S6, S7 cu diametrul de 10x10 cm și structură neomogenă, bine delimitată. S-a evidențiat o colecție lichidiană ascitică scundă, hipertensiune portală cu caracter compensiv, tendința spre splenomegalie, rinichiul drept nu se vizualiza.

Examenul de laborator: α -fetoproteina 82,2.

Cu diagnosticul de tumoră a ficatului copilul a fost spitalizat la Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, unde a fost supus intervenției chirurgicale: laparotomia transrectală pe dreapta, înlăturarea unei mase tumorale de 4 kg din cavitatea abdominală, ganglioni limfatici retroperitoneali măriți.

Examenul histologic a confirmat diagnosticul de nefroblastom. Postoperator copilul a urmat două cure de chimioterapie conform schemei: Vincristină – 0,75 mg la 1, 8, 15 zile; Dactinomycină – 500 gr în prima zi; Adriamicină – 20 mg în ziua a 15-a.

După 4 luni postoperator examenul ecografic a determinat în proiecția rinichiului drept o formațiune tumorală solidă de 10,5x7,4 cm (fig. 2).

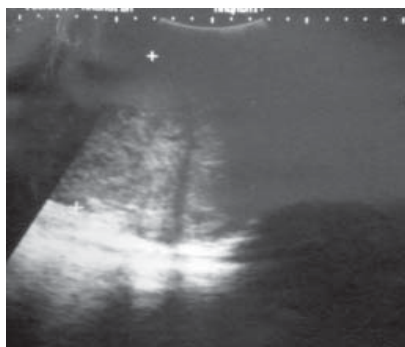


Fig.1. USG primară

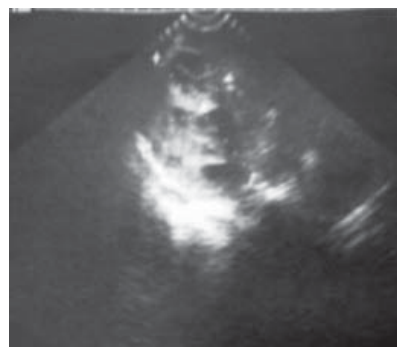


Fig.2. USG repetată peste 4 luni postoperator

Peste 4 luni copilul a suportat a doua intervenție chirurgicală – lumbotomie pe dreapta cu înlăturarea rinichiului drept cu tumoră. Histologic a fost stabilit diagnosticul de nefroblastom al rinichiului pe dreapta T4N1Mx. Postoperator copilul a suportat trei cure de chimioterapie după următoarea schemă: Vincristină – 0,75 mg la 1, 8, 15 zile; Dactinomycină – 500 gr în prima zi; Doxorubicină – 20 mg la 15 zile, apoi încă timp de 30 de zile a fost administrată γ -terapia DS-36 Gy. Ulterior s-au administrat încă trei cure de chimioterapie: Vincristină – 0,75 mg la 1, 8, 15 zile; Dactinomycină – 500 gr în prima zi; Doxorubicină – 20 mg 15 zile, după care examenul ultrasonografic a relevat lipsa patologiei și a datelor care ar confirma prezența metastazelor.

La vârsta de 4 ani copilul a fost examinat repetat clinic și paraclinic. Temperatura – 36,4°C; pulsul – 110 pe min; respirația – 20 respirații pe min.

La **ultrasonografia organelor cavității abdominale**: ficatul lobul drept 98 mm., lobul stâng 37 mm., contur regulat, parenchimul omogen, ecogenitatea medie; vena portă 5 mm.; vezica biliară se depistează; pancreasul se vizualizează rău; multe gaze; splina 73 mm.; rinichiul drept absent, rinichiul stâng 85x29 mm, parenchimul pe stânga 10 mm, bazinele pe stânga 6-7 mm. În abdomen se vizualizează o formațiune cu contur clar, ecogenitatea crescută, cu dimensiuni 140x91 mm.

La **FGDS** tractul digestiv superior fără patologie endoscopică. Hemograma: hemoglobină – 111 g/l, eritrocite – 3,4; hematocrit – 0,94; trombocite – 240; leucocite – 7,41; nesegmentate – 4; segmentate – 60; eozinofile – 4; limfocite – 28; monocite – 4; VSH – 15. **Grupa de sânge A(II), Rh-factor (+) pozitiv. Biochimia sângelui**: proteina totală – 74 gr/l; protrombina – 88%; fibrinogen – 2,7 mg/l; bilirubina 8,9-0-8,9; ALT – 0,08; AST – 0,23.



Fig. 3. Tomografie computerizată

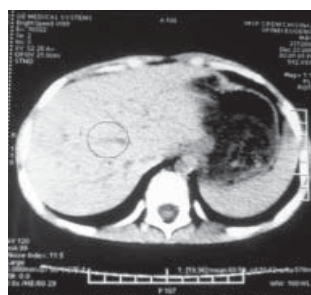


Fig. 4. Tomografie computerizată

Tomografia computerizată (*fig. 3, fig. 4*): ficatul cu dimensiuni obișnuite, densitatea țesutului +60 UM (N 50-70), structura omogenă a parenchimului; vezica biliară comprimată postaliment; pancreas: capul 20, corp 12, coada 17; rinichiul se vizualizează pe stânga ușor mărit în dimensiuni; suprarenalele cu dimensiuni și forma obișnuită pe stânga; splina obișnuită. În cavitatea abdominală se evidențiază o formațiune de volum gigantic 125x67, cu structură neomogenă, densitatea 31 UM, ce se extinde în bazinul mic. Concluzie: formațiune gigantică a cavității abdominale și bazinului mic. Agenezia rinichiului drept. Semne de pancreatită.

S-a intervenit chirurgical – laparotomia mediană superioară cu înlăturarea a trei tumori intraperitoneale cu o greutate de 3 kg (o formațiune „gigantică” cu dimensiunile 15x12x10 cm (*fig. 5*) și suprafața neregulată, lobulară (*fig. 8*), de culoare vișinie-închisă, acoperită cu o capsulă subțire surie, ce se traumează ușor și sângerează (*fig. 7*) și 2 formațiuni de dimensiuni mai mici), adezeoliză, apendicectomie, drenarea cavității abdominale.



Fig. 5. Formațiune luxată în plaga operatorie



Fig. 6. Formațiunea cu un pedicul

Formațiunea cu un pedicul (*fig. 6*) cu o lungime de aproximativ 7 cm și lățime de 2 cm este fixată de peretele abdominal posterior. Formațiunea nu concreștea și nu adera la organele interne învecinate. Formațiunea a fost înlăturată după suturarea și ligaturarea pediculului la nivelul parietal. În cavitatea pelviană pe stânga au fost depistate și înlăturate 2 formațiuni asemănătoare (*fig. 9*), aproximativ 3x2 cm. La explorarea cavității peritoneale s-a constatat prezența unui proces aderențial intraperitoneal avansat. Cu mari greutateți tehnice intestinul a fost eliberat pe tot parcursul. Peretele intestinului edemat, tumefiat cu stază sanguină și limfatică. S-a efectuat rezecția subtotală a omentului modificat și aderat la intestin. A fost efectuat lavajul cu Sol. Acid aminocapronic 100 ml și drenarea cavității abdominale.

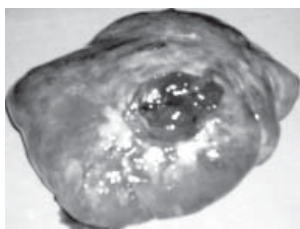


Fig. 7. Formațiunea abdominală

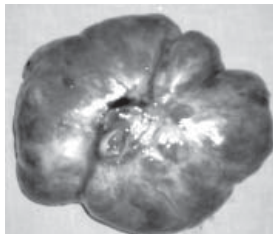


Fig. 8. Formațiunea abdominală, partea pediculară

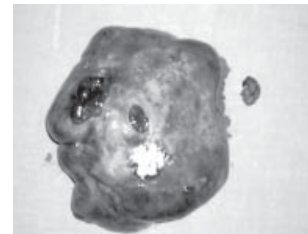


Fig. 9. Formațiunea abdominală și a bazinului mic

Intraoperator: pulsul – 89 bătăi pe min.; TA – 100/80.

Postoperator indicii de laborator prezentau: hemoglobină – 82 g/l; eritrocite – 2,5; hematocrit – 0,23; leucocite – 5,8; nesegmentate – 4; segmentate – 74; eozinofile – 0; limfocite – 18; monocite – 4; VSH – 42.

La etape: hemoglobină – 108 g/l; eritrocite – 3,5; hematocrit – 0,32; proteina generală – 62 g/l; ureea – 2,4; bilirubină 6,0-0-6,0; K – 3,36; Na – 1,35; Ca – 2,5; ALT – 0,32; AST – 0,24.

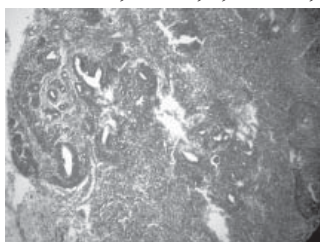


Fig. 10 a. Tablou histologic

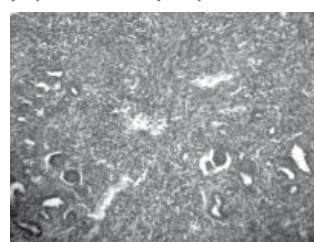


Fig. 10 b. Tablou histologic

Examenul histologic indică o formațiune tumorală de 15x13x5,5 cm cu suprafață lucioasă, cu consistență moale, elastică, de culoare pestriță (zone surii alternează cu zone roșii întunecate (*fig. 10a, fig. 10b*)). Pe secțiune formațiunea tumorală este reprezentată de un chist, grosimea peretelui 0,5-1,5 cm, în cavitatea căruia se evidențiază mase conopideforme, de pe suprafață mare, care au o culoare roz-pală și aspect granulos, pe secțiune – aspect gelatinos. Fragmente de oment de forma neregulată cu hemoragii, fără infiltrații tumorale macroscopic vizibile. În oment sunt prezente vase congestionate în asociere cu infiltrate inflamatorii limfo-leico-histiocitare repartizate preponderent perivascular și foliculi limfatici solitari.

Concluzie histologică: Nefroblastom (tumora Wilms). Implantate tumorale în mezou și epiploan nu au fost găsite.

Peste 10 zile postoperator la ultrasonografia organelor cavității abdominale formațiuni și acumulări de lichid nu s-au depistat.

Copilul a fost transferat în a 10-a zi postoperator în Institutul Oncologic, în secția de oncopediatrie pentru tratament chimeoterapic și radioterapic.

În concluzie: copilul va fi evaluat la distanță.

Discuții. Nefroblastomul (tumora Wilms; sinonime: adenomiosarcom, adenomiocistosarcom, adenosarcom renal, tumora Birh-Hirschfeld, nefrom, nefrom embrional) se dezvoltă din parenchimul renal cu creștere metanefrotică. Este o tumoră cu caracter invadant. Din punct de vedere histologic se dezvoltă din țesutul vestigial embrionar, fiind o tumoră a blastemului renal. Este o tumoră embrionară mixtă, deoarece conține elemente embrionare epiteliale (carcinomatoase) și conjunctive (sarcomatoase), fiind de fapt un sarcomosarcom. Incidența este de 7,8 cazuri la 1 mln. copii în vârstă de până la 14 ani. În 5% din cazuri tumora afectează ambii rinichi. În circa 75% cazuri apare sub vârsta de 5 ani, rar – peste 10 ani, când este mai frecvent hipernefrom. Tumora are un caracter înnăscut. De regulă, se asociază cu malformații ale tractului urinar: hipospadias, duplicație ureterală, rinichi în podcoavă, ectopie testiculară sau alte tipuri de anomalii, cum sunt cataracta, viciul cardiac etc.

Conform protocolului *National Wilms' Tumor Study (NWTs)*, s-a constatat raportul afectării după sex băieți: fete = 1:1,1-1,2 cu o predominare ușoară a fetelor. Vârsta stabilirii diagnosticului la copii de sex masculin este de regulă 3 ani și 2 săptămâni, la copii de sex feminin – 3 ani, 6 luni și 2 săptămâni. La 25% din copii sub 2 ani se întâlnesc metastaze în plămâni, ficat. Frecvența lor crește la 50-60% peste vârsta de 2 ani.

Factorii de risc al nașterii copilului cu nefroblastom înnăscut sunt:

– vârsta mamei peste 30 de ani (cu cât vârsta mamei este mai mare, cu atât crește riscul nașterii copilului cu nefroblastom înnăscut),

– activități în întreprinderi cu substanțe chimice, iradiere etc.

Tipurile nefroblastomului:

1. Cu evoluție benignă (informale): multichistice, tubulare, fibroadenomatoase;

2. Cu evoluție malignă – tumorile cu focare multiple de celule atipice (anaplazie), sarcomul cu celule palide și forma rabdoidă.

Examenul clinic:

- primul semn de boală este apariția unei formațiuni tumorale abdominale palpabile, cu mărirea de volum al abdomenului, contact lombar, suprafața boselată, dură, care ocupă flancul, uneori fosa ileacă, dar nu depășește linia mediană. Tumora este nedureroasă și se dezvoltă anterior, având o creștere rapidă;

- hematurie prezentă în 15% din cazuri;

- febra prelungită (explicată prin necroze intratumorale sau metastaze);

- paloare;

- dureri abdominale recidivante;

- anorexie;

- uneori hipertensiune arterială ca rezultat al compresiei pe artera renală și ischemie;

- tulburări digestive.

Examenul de laborator:

- anemie;

- hiperleucocitoză;
- VSH crescută.

Examenu imagistic:

- ecografia, radiografia abdominală arată o masă tumorală localizată în loja renală, care deplasează intestinul;
- urografia i/vezicală evidențiază deplasarea și deformarea bazinetului renal, extensiv spre vena cavă.

Nefrectomia este primul gest chirurgical. Schemele actuale de tratament recomandă combinarea tratamentului chirurgical cu cel radiologic și chimioterapie.

Prognostic. Terapia multimodală în tumora Wilms a permis supraviețuirea în 70-90% de cazuri. Prognosticul este mai bun la vârsta mai mică.

Bibliografie selectivă

1. Дурнов Л.А., Г. В.Голдобенко Г. В., *Детская онкология*, Москва, 2002, стр. 540.
2. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М., *Детская хирургия*, Санкт-Петербург, 1999, V. 2, стр. 364.

Rezumat

În acest articol este prezentată observația clinică a unui bolnav cu evoluție agresivă a nefroblastomului, care are loc după terapie, care constă din înlăturarea tumorii, chimioterapie și radioterapie. După tratament a fost constatată metastazarea în cavitatea abdominală. Noi prezentăm acest caz clinic după înlăturarea metastazelor.

Summary

This article is presented clinical observation of a patient with aggressive development of nefroblastoma that occurs after therapy consisting of removal of tumor, chemotherapy and radiotherapy. This case is presented after tumor metastasis extraction.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL DEFORMITĂȚII DE VARUS AL GAMBEI LA COPIL

Petru Moroz, dr. h. în medicină, prof. univ., **Leo Stati**, dr. în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Problema înlăturării deformațiilor membrilor inferioare rămâne una dintre cele mai actuale în practica ortopedică. Deformațiile membrilor inferioare ocupă primul loc printre toate deformațiile scheletului și constituie 43,7%, dintre care deformației axiale îi revin 20,7% [6].

Dereglarea relațiilor axiale dintre extremități este provocată de cauze multiple, mai frecvente fiind: anomaliile congenitale, bolile ereditare, dereglările metabolice, precum și traumele și urmările proceselor inflamatorii, displastice, tumorale [2, 5].

Schimbările anatomice și funcționale complicate acționează asupra biomecanicii, provocând dereglări de statică, cinematică ale aparatului locomotor, schimbă mersul, funcția articulațiilor învecinate, duc la scurtarea membrului. Aceste schimbări provoacă o suferință morală copilului și sunt cauzele principale ale artrozei la maturi [1, 4].

Material și metode. Pe parcursul anilor 1990-2008 în secția de ortopedie și traumatologie a ICȘOSMșiC au fost tratați chirurgical 137 de copii cu deformitate de varus al gambei (201 gambe). Deformitatea de varus al gambei provoacă dereglări de formă, de funcție, influențează negativ asupra dezvoltării copilului, mai ales asupra sferei psihologice. Deformitatea poate fi întâlnită la diferite vârste ale copilului, la ambele sexe, la diferite nivele ale segmentelor. În urma cercetărilor întreprinse noi am repartizat cazurile supuse intervențiilor chirurgicale în câteva grupe:

- Displazie fizară locală (maladia Blount) – 59 copii (89 gambe);
- Acondroplazie – 5 copii (10 gambe);
- Pseudoacondroplazie – 9 copii (18 gambe);
- Hipocondroplazie – 3 copii (5 gambe);

Displazie spondilopimetafizară – 9 copii (18 gambe);
 Deformitate displastică diafizară – 28 copii (37 gambe);
 Deformitate posttraumatică – 9 copii (9 gambe);
 Deformitate postosteomielitică – 8 copii (8 gambe);
 Deformitate posttumorală – 7 copii (7 gambe).

După datele clinice se determină devierea axului, măsurând gradele cu raportorul. Deformitatea este apreciată și cu măsurarea distanței dintre condilii mediali ai tibiei, dintre treimea medie a tibiei, dintre maleole.

Examinarea clinică a copiilor afectați din punctul de vedere al măririi unghiului de variație la varus ne-a permis să evidențiem 3 subgrupe: până la 10° – 2 copii, 10° - 25° – 92 de copii, mai mult de 25° – 43 copii. Patologia prezentată a fost apreciată la 94 de fete și 43 de băieți, având vârsta: 3-7 ani (73 de copii), 7-10 ani (22 de copii) și 10-14 ani (42 de copii). Deformitatea unilaterală s-a constatat la 73 de copii, cea bilaterală – la 64 de copii.

La patologia unilaterală clinic se depista hipotrofia comparativă cu partea sănătoasă, scurtime de segment 1,5-5 cm. Erau evidente distanțele dintre formațiuni anatomice, caracteristice pentru fiecare patologie. Pentru displazia fizară locală proximală medială de tibie (maladia Blount) distanța cea mai mare era apreciată dintre condilii tibiei, atingând 14 cm, la acondroplazie cea mai mare distanță era la nivelul treimii medii de gambă – cca 15 cm. Indici analogici se înregistrau și la pseudoacondroplazie, hipocondroplazie și la deformități displastice diafizare. Pentru displazia spondilopimetafizară e caracteristică prezența deformității în regiunea proximală, medie și cea distală, având valori de 13-16 cm. La celelalte deformități (posttraumatice, postosteomielitice, postumorale) nivelul corespundea patologiei, iar mărimile distanței erau mai reduse.

Actualmente, examenul radiologic este cea mai răspândită metodă de diagnostic în deformațiile aparatului locomotor, de aceea radiologia constituie o metodă obligatorie de diagnostic. Ea permite stabilirea indicațiilor pentru tratamentul conservator și selectarea metodei și tehnicii chirurgicale. Radiografia în două proiecții a segmentului gambei incluzând articulația genunchiului și a gleznei evidențiază devierile axiale ale segmentului. Deformitatea de varus este apreciată pe radiografia antero-posterioară prin măsurarea unghiului la vârful deformității, format de axele longitudinale ale tibiei.

O nouă metodă de apreciere a deformității la maladia Blount a fost propusă de P. Moroz. Pe schiagrama radiografiei antero-posterioare a segmentului proximal de gambă până la treimea medie diafizară se conturează axa medie longitudinală a tibiei, axa transversală a zonei fizare proximale și axa transversală superioară a zonei epifizare. La copiii sănătoși axa medie longitudinală de tibie întretaie cele două axe, care sunt paralele, la mijlocul lor și sub un unghi de 90° . În cazul maladii Blount axa medie longitudinală de tibie întretaie axa zonei fizare sub un unghi ascuțit (α) deschis medial (ABC). Axa fizară și cea epifizară formează un unghi ascuțit (β) deschis lateral (BCD). Gradul adevărat al deformității de varus (K) se apreciază după formula $K = (90^\circ - \alpha) + \beta$. Unghiul α reprezintă deformitatea primară de varus a gambei, unghiul β reprezintă deformitatea secundară.



Fig. 1. Radiografia ambelor gambe. Pe dreapta – maladia Blount

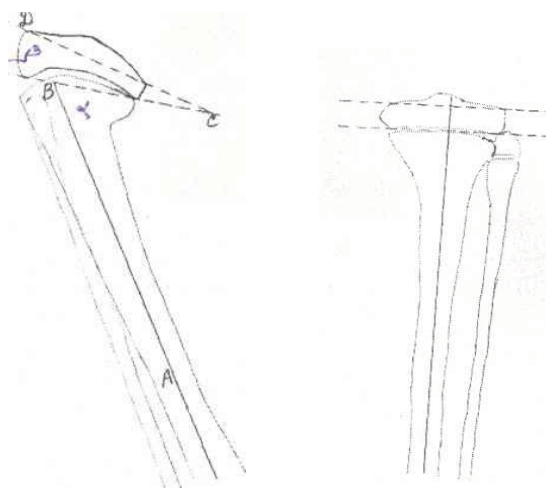


Fig. 2. Schiagrama. Aprecierea deformității de var după metoda P. Moroz

Serul sanguin a fost recoltat de la pacienții cu tibia vara internați în secția de ortopedie a ICȘOSMșiC, în timpul internării, în timpul operației și în perioada postoperatorie, având la internare 24 de cazuri, la operație 23 de cazuri, la externare 23 de cazuri și ca martori 20 de cazuri. La cercetările biochimice ale serului sanguin au fost folosite metode bazate pe diferite principii. Markerii biochimici ai metabolismului osos pot furniza informație despre intensitatea proceselor metabolice în țesutul osos și, în special, despre frecvența activării unității multicelulare de bază (BMU).

S-a studiat dinamica fosfatazei alcaline totale, precum și a principalilor markeri ai metabolismului osos – fosfatazei alcaline termolabile (FAT) și fosfatazei acide tartratrezistente (FATR) în scopul aprecierii rolului lor în evoluția clinică și evaluării intensității proceselor osteoregenerative. Studiul efectuat denotă o majorare a activității fosfatazei alcaline totale și, totodată, a nivelului de funcționalitate a FAT și FATR în serul sanguin în dinamică la pacienții în cauză. Unul din mecanismele de bază ale modificărilor posttranslaționale este proteoliza limitată care participă practic în biogeneza tuturor enzimelor, hormonilor și altor proteine și peptide biologice active. În legătură cu aceasta este oportun studiul activității enzimelor proteolitice – catepsinei D, proteazelor neutre, elastazei în serul sanguin la pacienții cu tibia vara. Rezultatele înregistrate denotă o activizare a enzimelor în serul sanguin în etapele de cercetare. Testele pentru activitatea hidrolazelor lizozomice (β -glucuronidazei, β -galactozidazei, arilsulfatazelor α și β) în serul sanguin manifestă o tendință de creștere, dar fără valoare statistică. Diferența parametrilor de activitate a hidrolazelor lizozomice se datorează, probabil, inducției selective a fermentilor cercetați în perioada de formare osoasă.

Studiul proceselor de peroxidare a lipidelor și al activității antioxidante la pacienții cu tibia vara a demonstrat că hidroperoxizii lipidici (HPL) și dialdehida malonică (DAM) au sporit în medie cu 25%, constatându-se în același timp o reducere veridică a activității antioxidante cu 21% în comparație cu valorile martorului. Exacerbarea proceselor peroxidării lipidelor și epuizarea concomitentă a activității antioxidante poate constitui, în opinia noastră, un factor patogenic important la disfuncțiile țesutului osos și modificările structurale ale acestuia la pacienții cu tibia vara.

Examenului scintigrafic au fost supuși 21 de copii în vârstă de 3-15 ani, inclusiv 15 fete și 6 băieți. La toți copiii diagnoza era stabilită după datele clinice și radiologice, dintre care: displazie fizară locală – 14 copii, deformitate posttumorala – 3 copii, deformitate displastică diafizară – un copil, deformitate postosteomielitică – un copil, pseudocondroplazie – 2 copii.

Scintigrafia osoasă efectuată înainte de operație a avut scopul de a studia metabolismul mineral cu preparat radiofarmaceutic osteotrop, prin obținerea de imagini scintigrafice ale scheletului în normă și în diferite stări patologice. La copiii cu deformitate displastică fizară locală cercetările scintigrafice au relevat o deformitate a oaselor gambelor din ambele părți. Zonele de creștere proximale aplatizate erau în formă de virgulă orizontală cu un maximum de acumulare a PRF în regiunea medială cu distribuția uniformă a PRF. Nivelul de acumulare a PRF în metaepifă proximală os tibial dextra 48,19%, sinistra 49,13% din cantitatea de PRF acumulată în oasele gambei respective (fig. 3).

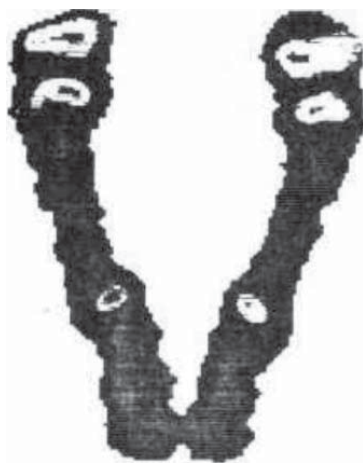


Fig.3. Scintigrafia copilului L., de 3 ani, cu maladia Blount bilateral

La copiii cu deformitate posttumorală examenul scintigrafic a stabilit o deformitate a osului tibial în regiunea metafiziei proximale cu o repartitie a PRF în aspect normal pe toată aria, cu excepția zonei de creștere proximală, unde nivelul de fixare a PRF era redus cu 80% față de zona simetrică. În cazul deformității postosteomielitice cercetarea scintigrafică a determinat o asimetrie spontană a articulației genunchiului cu deplasare caudală a articulației genunchiului afectat. Zonele de creștere de forma obișnuită, cu „O” în regiunea treimii superioare a diafizelor osului tibial afectat, determină un focar de hiperacumulare a PRF. La toți copiii supuși examenului cercetați scintigrafic după intervenția chirurgicală s-a înregistrat restabilirea anatomo-topografică a zonelor de creștere cu o dinamică pozitivă a proceselor reparative osoase. La pacienții cu hipervascularizare și hiperacumulare a PRF tratamentul a decurs mai bine, la cei cu o scădere de acumulare a PRF tratamentul a decurs mai lent, dar tot cu rezultate satisfăcătoare.

Studiul structurilor histologice și electrono-optice ale țesutului osos este deosebit de important în abordarea patogeniei și stabilirea diagnosticului diferitelor afecțiuni congenitale și dobândite ale scheletului.

Pentru investigațiile electrono-optice au fost recoltate fragmente de os tibial cu periost din zona metafizară, ariile medială și laterală ale acestora, în cadrul intervențiilor chirurgicale de la 4 pacienți cu tibia vara și 3 pacienți cu deformații posttraumatice și postosteomielitice. Pentru comparare au fost recoltate fragmente identice (privind localizarea) de la 2 pacienți de 3 și 15 ani, operați pentru re poziția osului tibial fracturat. Fragmentele de țesut osos au fost fixate cu soluție de aldehydă glutarică 5% în tampon-fosfat 0,1 m pH 7,4, apoi decalcinate în soluție de acid azotic 20% dizolvat în apă distilată cu glicerol (1:1). Postfixarea după decalcinare s-a realizat cu soluție de tetraoxid de osmiu 1% în tampon-fosfat 0,1 m pH 7,2. După deshidratarea în băi de etanol cu concentrația crescândă și în oxid de propilen, piesele de țesut au fost incluse în epon-araldit. Pentru cercetarea țesutului osos la microscopul fonic au fost confecționate la ultramicrotom secțiuni semifine care se colorau cu albastru de metilen (soluție de 1%), iar pentru microscopia electronică – secțiuni ultrafine, contrastate apoi cu acetat de uraniu și citrat de plumb. Examinarea secțiunilor ultrafine s-a realizat la microscopul electronic JEM-100SX.

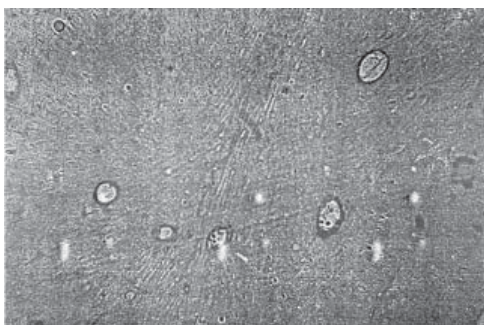


Fig. 4. Secțiuni semifine ale țesutului osos normal cu canale haversiene cu 40-70 mcm în diametru, colorate: albastru de metilen x 100

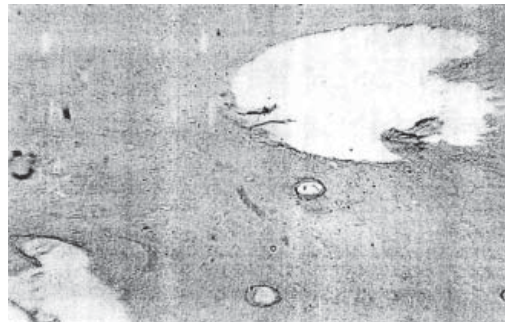


Fig. 5. Secțiuni semifine ale țesutului osos în tibia vara haversiene dilatate în diametru (până la 600 mcm) colorate: albastru de metilen x 100

Cercetările au arătat că în tibia vara, spre deosebire de osul normal, este sporit numărul canalelor haversiene nou - formate și schimbată colagenoarhitectonica în lamelele acestora, fapt care se explică prin remodelarea sporită a țesutului osos în cadrul procesului continuu de deformare a tibiei.

Principiile de tratament. În toate cazurile de deformitate de varus al gambei la copii de la debutul maladiei (stabilirea diagnozei) și până la vârsta de 3 ani se aplică tratamentul conservator ce include regim ortopedic, poziție specială, gimnastică medicală, masaj, atele ghipsate, aparate ghipsate circulare pe etape, proceduri fizioterapeutice, tratament de recuperare.

În cazurile de patologie displastică a gambei tratamentul chirurgical are indicații în lipsa eficienței tratamentului conservator, fiind aplicat după vârsta de 3 ani. La deformații posttraumatice

operația de corecție se recomandă după restabilirea funcției în articulațiile proximale. La deformități postosteomielitice operația de corecție este bine-venită numai la expirarea a 8-10 luni după finalizarea procesului inflamator cu condiția ameliorării stării generale a copilului și în prezența indicilor normali ai analizelor. În caz de deformități postumorale operația de corecție poate fi efectuată peste 5 ani după intervenția primară cu rezecția focarului patologic.

Tehnica chirurgicală este separată, strict individuală și depinde de caracterul patologiei, nivelul deformității, gradul deformității.

La displazia fizară locală (maladia Blount) cu deformitate de varus în zona proximală a tibiei, în ultimii 18 ani, noi folosim metoda de corecție chirurgicală după P. Moroz. Operația se efectuează sub anestezie generală și cu aplicarea garoului în regiunea distală a coapsei. Printr-o incizie liniară pe partea laterală în treimea superioară a gambei, după secționarea țesuturilor moi, dezvoltăm zona diafizară a fibulei și efectuăm osteotomia oblică în traiect de la superior medial spre distal lateral. Prin incizia a doua pe partea antero-medială proximală a gambei de la tuberozitatea tibiei și distal, după secționarea țesuturilor moi, se dezvoltă subperiostal zona metadiafizară proximală a tibiei. Se efectuează osteotomia oblică a tibiei cu traiectul de la proximal lateral spre distal și medial, ținând cont de datele schiagramei. Corecția deformității se obține prin elevația zonei mediale proximale a tibiei, medializația segmentului distal și înfundarea vârfului lateral ascuțit al segmentului distal în zona mijlocie a fragmentului proximal. Corecția dobândită este stabilizată prin osteosinteza fină cu broșe (3-4) încrucișate introduse din partea proximală spre distală transcutan transosal. Urmează imobilizarea cu aparat gipsat circular, tăiat pe partea anterioară pe tot parcursul.

Pentru corecția deformității diafizare de varus al gambei la acondroplazie, pseudoacondroplazie, hipocondroplazie, deformitate displastică am folosit osteotomia segmentară cu rotația segmentului la 180° și fixarea cu broșe, una din ele prin calcaneu, transarticular și centromedular, celelalte transcutan, transosal pentru fixarea segmentelor și fragmentelor principale.

Deformitatea posttraumatică în majoritatea cazurilor a fost corectată cu osteotomia după Repke și fixare cu broșe încrucișate.

În urma osteomielitei, odată cu corecția deformității, este necesară, alungirea de segment, intervenții la care s-a recurs în cazul bolnavilor supravegheați de noi prin osteotomie, distracție și corecție cu aparat Ilizarov.

La copiii cu displazie spondiloepimetafizară în regiunea proximală am executat osteotomia de corecție după P. Moroz, iar în zona distală am aplicat osteotomia după Repke. Analogic s-au repartizat și metodele de corecție a deformității postumorale.

Rezultate și discuții. Alegerea corectă a tehnicii chirurgicale și măiestria executării au o importanță primordială în obținerea rezultatelor bune, totuși un rol însemnat revine și particularităților de recuperare. La 10 zile după operație se înlătură firele chirurgicale, se aplică aparat ghipsat și copilul este externat pentru tratament ambulator. Imobilizarea durează 6-8 săptămâni, fiind urmată de gimnastică medicală, masaj, aplicații de parafină, băi, electroforeze, vitaminoterapie, terapie cu antioxidanți, condroprotectori, stimulatori pentru regenerare și lichidarea osteoporozei. Sprijinul pe piciorul operat este recomandat la 6-8 luni după operație, totodată cu cât deformitatea este mai avansată cu atât mai târziu se recomandă sprijinul. Recuperarea se efectuează în secții specializate, policlinică, ambulator, în condiții de sanatoriu. Copiii necesită protejare pe tot parcursul perioadei de creștere, lor li se interzic eforturi fizice, practicarea turismului profesional, fotbalului etc.

<i>Termenul de investigație postoperator</i>	<i>Nr. de copii și nr. operații de gambe</i>	<i>Nr. de intervenții chirurgicale și rezultatele tratamentului chirurgical efectuat</i>		
		<i>bune</i>	<i>satisfăcătoare</i>	<i>nesatisfăcătoare</i>
Total copii/Gambe	137 copii 201 gambe	113 copii 175 gambe	13 copii 13 gambe	11 copii 13 gambe
Total %	100%	82,48%	9,48%	8,02%

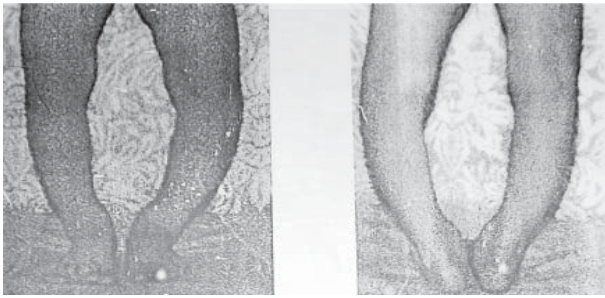


Fig. 6. Copilul L.P. – 3 ani, deformitate de varus a gambei după proximal bilateral (maladia Blount), gradul III (până la operație)

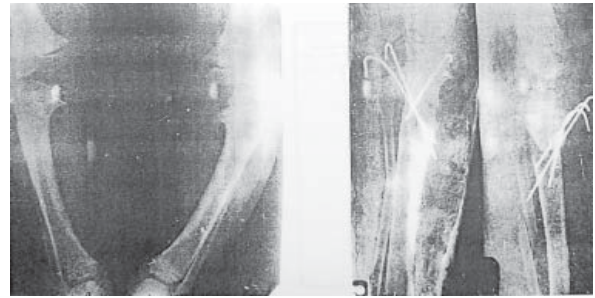


Fig. 7. Radiografia oaselor gambei aceluiași copil (până la operație)

Fig. 8. Radiografia operației (prin ghips) și fixarea cu brose



Fig. 9. Același copil peste 5 ani după operație. Corecția deformității. Rezultat bun



Fig. 10. Radiografia și schiagrama peste 5 ani după operație cu metoda P. Moroz arată poziția bună a zonei fizare și ameliorarea epifizei

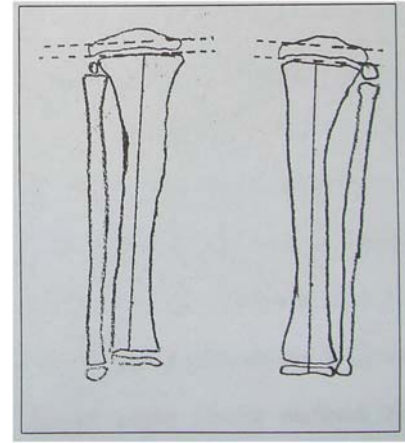


Fig. 11. Radiografia bolnavului D. 4 ani, maladia Blount, deformitate de varus, gradul II (mama copilului cu maladia Blount – Bilateral)



Fig. 12. Radiografia aceluiași bolnav peste 7 ani după operație cu metoda P. Moroz, rezultat bun la distanță



Fig. 13. Radiografia bolnavului I., 9 ani. Consecințele osteotomiei osteomielitei epifizare, deformitate de varus, scurtime de gambă

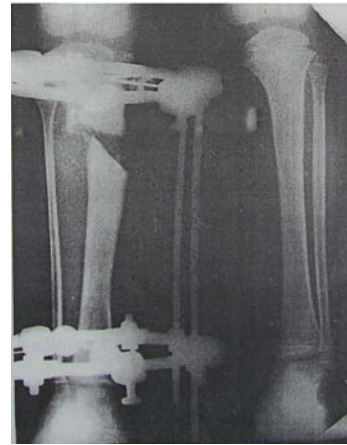


Fig. 14. Radiografia aceluiași bolnav după corecție și distracție cu aparatul Ilizarov



Fig. 15. Radiografia și schiagrama bolnavei O. 3 ani cu maladia Blount, deformitate de varus de gradul II

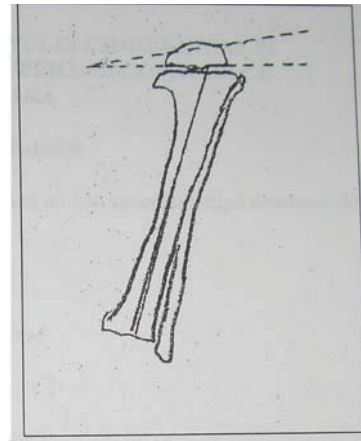
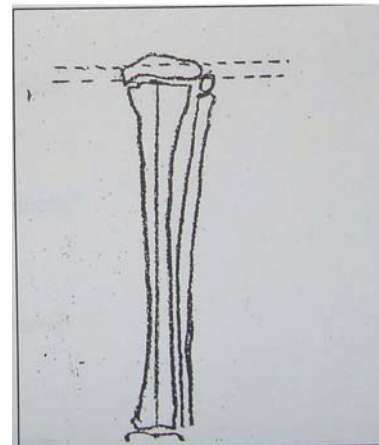


Fig. 16. Radiografia și schiagrama aceluiași bolnav la 4 ani postoperatoriu după operația de corecție prin Metoda P. Moroz, rezultat bun la distanță



Rezultatele la distanță au fost studiate la toți copiii operați. În cazul maladiei Blount noi am obținut rezultate bune la toți pacienții, cu excepția unui copil, care a suportat câteva intervenții, rezultatul rămânând însă nesatisfăcător. Osteotomiile segmentare diafizare au avut succes în majoritatea cazurilor, cu excepția a 3 copii. În toate cazurile de consecințe ale osteomielitei s-a folosit cu succes metoda Ilizarov. Cele mai modeste rezultate s-au înregistrat la copiii cu displazie spondiloepimetafizară.

Concluzii

1. Printre deformitățile displastice de varus al gambei o mai mare frecvență au cele din cadrul maladiei Blount (48,52%). Deformitățile de varus dobândite se repartizează egal în grupele posttraumatică, postosteomielitică, posttumorală.

2. Aprecierea genezei deformității, a localizării și a gradului ei s-a efectuat prin cercetări suplimentare (radiologice, scintigrafice, biochimice, morfologice). La maladia Blount metoda propusă de P. Moroz permite evaluarea gradului schimbărilor primare și secundare, care are o mare importanță în tactica și tehnica tratamentului.

3. Tratamentul chirurgical pentru corecția deformităților displastice este indicat după vârsta de 3 ani. La deformități posttraumatice corecția poate fi efectuată după restabilirea mișcărilor în articulațiile proximale. Copiii cu consecințele osteomielitei pot fi supuși tratamentului chirurgical după 8-10 luni de la lichidarea procesului inflamator. Deformitatea posttumorală se recomandă pentru corecție peste 5 ani după rezecția focarului patologic.

4. Deformitatea de varus în maladia Blount a fost corectată cel mai efectiv și stabil prin metoda P. Moroz. Rezultate bune s-au obținut prin osteotomia segmentară diafizară de corecție cu rotația segmentului la 180° la copiii cu deformități displastice diafizare. În deformitățile posttraumatice s-a aplicat osteotomia după Repke. Unica metodă Ilizarov s-a folosit în corecția deformităților postosteomielitice.

5. Recuperarea cu respectarea strictă a regimului ortopedic are o mare importanță în obținerea rezultatelor bune la distanță, în profilaxia recidivelor, pe tot parcursul perioadei de creștere a copiilor.

Bibliografie selectivă

1. Antonescu D., *Elemente de ortopedie și traumatologie*, București, 1999, p. 336-379.
2. Goția D., *Deformațiile unghiulare ale gambei*. Ortopedie neonatală. Iași, 1996, p.183-190.
3. Moroz P., *Metoda de corecție chirurgicală a tibiei în varus la copii*. Brevet de invenție N 1045. Data publicării 31. X. 1998.
4. Pascari V., Marin L, Zabolotnâi P., *Determinarea corecției liniare a deformității unghiulare la bolnavi cu gonartroză și dezaxarea gambei în varus*. //Curierul medical. Chișinău, 1996, nr. 2, p. 45-48.
5. Волков М. В., *Болезни костей у детей*, Москва, 1974, с. 307-311.
6. Скляр Л. В., *Исправление О-образных деформаций конечностей у детей и подростков методом Илизарова*. Автореферат дис. к.м.н. Пермь, 1992, с. 22.

Rezumat

Tratamentul chirurgical în maladia Blount este indicat la copiii cu vârsta peste 3 ani. Cele mai efective și stabile rezultate în această maladie au fost obținute prin intervenția chirurgicală de corecție după procedeul Moroz (în ultimii 18 ani un singur rezultat nesatisfăcător). În deformitățile displastice diafizare corecția este obținută prin osteotomia segmentară diafizară cu rotația segmentului la 180°. Studiarea rezultatelor bune la distanță la copiii operați permite să considerăm că tratamentul de recuperare și reabilitarea copiilor are o mare importanță în profilaxia recidivelor deformității.

Summary

For classification of degree of disease and the extent of pathological changes in the bone tissue we had carried out biochemical, scintigraphical, morphological researches. Displayed surgical treatment of Blount's illness on children older than 3 years old. The best and most stable results of treatment of Blount's illness have been achieved with the help of surgical treatment in accordance with method of P. Moroz (only one negative result in 18 years of practice). In case of diaphysarial deformations correction is achieved with the help of segmental osteotomy and the turn of intermediate wedge by 180°. Studying separate positive results of treatment on surged children leads to a conclusion that rehabilitative treatment have a great importance in prophylactic of repeated deformations.

DISPLAZIA RENALĂ MULTICHISTICĂ

Jana Bernic, dr. h. în medicină, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”,
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

Introducere. Displazia renală multichistică este una dintre cele mai frecvente afecțiuni malformative ale nou-născutului. Ea este reprezentată de o constelație de anomalii ce se caracterizează prin dezvoltarea anormală a parenchimului renal. Displazia poate interesa întregul rinichi, poate fi segmentară sau focală. Parenchimul renal restant, variabil cantitativ, poate fi funcțional sau nonfuncțional [1, 5, 6].

Rinichiul multichistic congenital este o afecțiune displazică, care determină transformarea unuia dintre rinichi într-o masă chistică, displazică, nefuncțională, nonreniformă.

Macroscopic rinichiul nu are aspect reniform, ci de „ciorchine”, necomunicante, de dimensiuni variabile cu un nucleu central solid alcătuit din elemente primitive displazice. Pelvisul poate fi fibros, stenozat sau total absent, cu absența orificiului ureterovezical ipsilateral și a hemitrigonului vezical. Artera renală este absentă, miniaturizată sau în poziție anormală.

Caracteristica microscopică comună este retenția structurilor fetale ale rinichiului primitiv metanefrotic, incluzând prezența tubilor căptușiți de epiteliu primitiv nediferențiat, înconjurați de manșoane fibromusculare netede, chisturi pline cu lichid limpede. Sunt găsite frecvent resturi de cartilaj metaplazic derivat din resturi de blastem metanefretic. Există o alterare a relației dintre dezvoltarea sistemului colector și a blastemului metanefretic mezenchimal, fiind deci alterată nefrogeneza normală [2, 3].

Scopul lucrării constă în elucidarea particularităților de diagnostic și tratament al displaziei renale multichistice – anomalie ce contribuie la dezvoltarea infecției de tract urinar și a insuficienței renale cronice la copii.

Material și metodă. Au fost analizate 11 cazuri, copii în vârstă de până la un an cu displazie renală multichistică internați și operați în secția de Urologie și Chirurgie Neonatală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, între anii 1997-2008.

Metoda de lucru a constat în:

- studiul fișelor de observație clinică și a documentației paraclinice;
- analiza protocoalelor intervențiilor chirurgicale și a studiilor anatomopatologice;
- rezultatele estimării rolului reacției de peroxidare a lipidelor în patogenia displaziei renale multichistice. Pe lotul luat în studiu nu am înregistrat decese.

Rezultate și discuții. În toate cele 11 cazuri atât diagnosticul, cât și sancțiunea terapeutică s-au efectuat la copii în vârstă de până la un an. Prin urmare, toți cei 11 pacienți s-au prezentat pentru diagnostic și tratament până la un an.

Repartiția cazurilor în funcție de sex și localizare indică asupra prezenței printre manifestările clinice a unei tumori abdominale, prevalenței afecțiunii la sexul masculin și a afectării preponderente a rinichiului stâng – rezultate concordante cu cele din literatura de specialitate.

În 9 cazuri diagnosticul a fost stabilit prenatal (ecografia uterului gravid). Suferința renală a fost stabilită pe baza datelor anamnestice, datelor ecografiei uterului gravid și investigațiilor paraclinice.

Protocolul diagnostic postnatal a parcurs următoarele etape:

a) Examenul clinic a evidențiat în 6 cazuri prezența în abdomen a unei formațiuni tumorale unilaterale cu suprafață neregulată, cu contact lombar, nedureroasă spontan și la palpate. Nu s-a evidențiat la nici unul dintre cei 11 copii simptomatologie condiționată de sindromul de compresiune a structurilor învecinate sau creșteri în volum ale formațiunii tumorale.

b) Investigațiile paraclinice și de laborator efectuate au avut ca scop de a stabili terenul biologic al pacientului, prezența sau absența retenției azotate și a infecției urinare.

c) Diagnosticul a fost confirmat prin metode imagistice. Ecografia a fost investigația imagistică de elecție și a facilitat mult diagnosticul ante- și postnatal al displaziei renale multichistice, precizându-l topografic (dimensiunile, starea rinichiului contralateral). Pe lotul studiat nu s-au confirmat displazii segmentare.

d) De urografia intravenoasă au beneficiat toți copiii luați în studiu. Remarcăm că rezultatele au fost neconcludente, având în vedere capacitatea scăzută de concentrație a rinichiului nou-născutului și copilului sugar. În toate cazurile s-a înregistrat rinichi „mut” – rinichi modificat multichistic. Studiile recente menționează că anomaliile la nivelul rinichiului contralateral sunt într-o proporție de 20%; în lotul nostru luat în studiu am determinat la un pacient hidronefroză a rinichiului contralateral.

e) Cistouretrografia micțională obligatorie în perioada de remisie a procesului inflamator efectuată la toți pacienții la a 7-a – a 10-a zi după urografia intravenoasă nu a evidențiat anomalii la nivelul căilor urinare inferioare.

Dintre investigațiile paraclinice am considerat obligatorii bilirubinemia, probele hepatice, testele de coagulare, ureea, creatinina, glicemia, hemoleucograma, electrocardiograma, oxidul nitric, radicalii liberi ai oxigenului, mediatorii inflamației etc.

S-a confirmat rolul reacției de peroxidare a lipidelor în patogenia displaziei renale multichistice complicate cu infecție de tract urinar și a sistemelor de apărare a organismului împotriva efectelor nocive ale excesului de produși peroxidici ai lipidelor. Este cunoscut că unul dintre cele mai importante tipuri de apărare celulară este cel enzimatic, prin care compușii agresivi sunt transformați în compuși inactivi. Rolul de bază îl joacă enzimele antioxidante: superoxidismutaza, catalaza, glutatationperoxidaza. Procesele oxidative sunt împiedicate și de sistemul neenzimatic de o serie de vitamine C, E, A, compușii tiolici + glutatationul, cisteina, aminoacizii histidina, triptofanul etc., care prin caracterul lor reducător detoxifică intermediarii activi ai oxigenului [4].

În baza datelor clinice, paraclinice și celor expuse mai sus, am evaluat în dinamică la cele 6 etape clinico-paraclinice concentrația produselor oxidării peroxide în ser, eritrocite, activitatea antioxidantă a plasmei la 11 pacienți cu displazie renală multichistică și la 12 copii practic sănătoși.

Tabelul 1

Conținutul hidroperoxizilor lipidici în serul sanguin în displazia renală multichistică

<i>Displazia renală multichistică</i>	<i>Internare</i>	<i>Preoperator</i>	<i>Postoperator</i>	<i>În proces de tratament</i>	<i>Externare</i>	<i>Control</i>
Martor	1,3±0,15 (100 %)					
Hidroperoxizii lipidici	4,32±0,91 (318 %)	3,56±0,30 (262 %)	3,96±0,40 (291 %)	2,17±0,20 (160 %)	1,84±0,24 (135 %)	1,95±0,40 (143 %)

Notă: Aici și în următoarele tabele: - P<0,05 în comparație cu lotul-martor

Conținutul hidroperoxizilor lipidici în serul sanguin la pacienții cu displazie renală multichistică depășea lotul-martor la internare de 2 ori, indicii sporiți se mențineau în perioada preoperatorie și postoperatorie și nu au revenit la indicii lotului-martor nici la 6 luni postoperator. Aceste date constituie o dovadă obiectivă că toți pacienții cu displazie renală multichistică prezentau diferite grade ale procesului inflamator (pielonefrită acută sau cronică) și necesitau un tratament de stimulare a sistemului de apărare contra efectelor nocive ale peroxizilor (*tab. 1*).

Tabelul 2

Conținutul dialdehidei malonice în serul sanguin la pacienții cu displazie renală multichistică

<i>Displazia renală multichistică</i>	<i>Internare</i>	<i>Preoperator</i>	<i>Postoperator</i>	<i>În proces de tratament</i>	<i>Externare</i>	<i>Control</i>
Martor	2,16±0,24 (100 %)					
Dialdehida malonică	4,32±0,53 (200 %)	4,21±0,38 (195 %)	3,90±0,42 (181 %)	3,35±0,48 (155 %)	2,90±0,44 (134 %)	3,28±0,25 (152 %)

După cum relevă datele *tabelului 2*, conținutul dialdehidei malonice în serul sanguin la internare a crescut cu 200% față de martor, menținându-se la cifre înalte în perioada postoperatorie, și nu au revenit la indicii martorului nici la externare și la control repetat.

Tabelul 3

Activitatea antioxidantă totală în serul sanguin la pacienții cu displazie renală multichistică

<i>Displazia renală multichistică</i>	<i>Internare</i>	<i>Preoperator</i>	<i>Postoperator</i>	<i>În proces de tratament</i>	<i>Externare</i>	<i>Control</i>
Martor	36,2±1,58 (100 %)					
Activitatea antioxidantă totală	18,8±2,65 (52 %)	22,5±2,37 (62 %)	26,9±3,23 (74 %)	27,6±3,12 (76 %)	29,3±2,65 (81%)	28,6±2,21 (79%)

S-a remarcat reducerea activității sistemului antiperoxidic față de lotul-martor. După o cură de tratament indicii studiați veridic s-au ameliorat în conformitate cu grupul-martor, dar nu s-au normalizat (tab. 3).

Conținutul hidroperoxidilor lipidici în eritrocite a fost majorat la internare cu + 132%, cu o diminuare lentă în perioada postoperatorie, la externare și la 6 luni după externare (tab. 4).

În ceea ce privește concentrația dialdehidei malonice în eritrocite, aceasta a fost sporită față de lotul-martor la internare, mai evident în perioada postoperatorie, diminuând la externare și la 6 luni postoperator (tab. 5).

Tabelul 4

Conținutul hidroperoxidilor lipidici în eritrocite la pacienții cu displazie renală multichistică

<i>Displazia renală multichistică</i>	<i>Internare</i>	<i>Preoperator</i>	<i>Postoperator</i>	<i>În proces de tratament</i>	<i>Externare</i>	<i>Control</i>
Martor	115,1±7,23 un./conv.					
Conținutul hidroperoxidilor lipidici în eritrocite	151,6±9,8 (132 %)	134,2±13,4 (117 %)	141,5±10,2 (123 %)	136,0± 11 (118 %)	128,4±15,1 (112 %)	136,2 ±17,3 (118%)

Tabelul 5

Concentrația dialdehidei malonice în eritrocite la pacienți cu displazie renală multichistică

<i>Displazia renală multichistică</i>	<i>Internare</i>	<i>Preoperator</i>	<i>Postoperator</i>	<i>În proces de tratament</i>	<i>Externare</i>	<i>Control</i>
Martor	1,4±0,05 un./conv.					
Dialdehida malonică	1,8±0,41 (130 %)	2,0±0,11 (145 %)	2,3±0,25 (167 %)	2,0±0,48 (145 %)	1,7±0,15 (123 %)	1,6±0,06 (116 %)

Făcând bilanțul celor expuse mai sus, putem conchide că la copii cu displazie renală multichistică, complicată cu afecțiuni septico-purulente, are loc activizarea continuă a proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și diminuarea funcțională a activității antiperoxidice. Medicația conduce la ameliorarea, potențarea și restabilirea continuă a parametrilor de bază ai sistemului de protecție antiperoxidică. Remarcăm că în caz de tratament neadecvat sau în lipsa tratamentului medicamentos în perioada postoperatorie are loc recidivarea complicației renourinare, de regulă, a pielonefritei.

Stresul oxidativ, care se manifestă prin dezechilibrul între sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului, pe de o parte, și sistemele endogene enzimatiche protectoare antioxidante, pe de altă parte, este un element patogen important în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator sistemic cu potențial de generare a sindromului de disfuncție organică multiplă.

Diagnosticul diferențial s-a efectuat cu:

1. hidronefroza congenitală;
2. alte forme chistice renale și displazii renale;
3. nefroblastomul.

Conduita terapeutică a fost identică la toate cele 11 cazuri și a constat în nefrectomie și nefrurctomie în caz de absență a funcției renale de partea afectată și prezența unui rinichi contralateral funcțional normal. Evoluția postoperatorie imediată nu a fost simplă. Durata medie de spitalizare la toți copiii a fost de 10-11 zile, cu condiția administrării unei medicații preoperatorii la domiciliu ce

includea hemostatice, vitaminoterapie pe o durată de 3-5 zile. În toate cazurile s-a folosit anestezie generală cu intubație orotraheală, cu urmărire continuă a concentrației dioxidului de carbon, cu ajutorul unui capnometru. Rezultatele terapeutice au fost satisfăcătoare.

Am urmărit pacienții la distanță, în ambulator sau reinternări la 3 luni, 6 luni, un an și apoi periodic prin:

- examen clinic general;
- determinarea valorilor tensiunii arteriale;
- efectuarea examenului sumar de urină;
- vizualizarea ecografică a rinichiului contralateral.

Pe parcursul dispensarizării nu am înregistrat alterări ale funcției renale la nici unul dintre pacienții operați cu displazie renală multichistică.

Diagnosticul anatomopatologic a parcurs două etape:

1) Etapa macroscopică a diagnosticului anatomopatologic a reprezentat o componentă a explorării intraoperatorii și a evidențiat la toate cele 11 cazuri, pe lângă prezența chisturilor renale multiple, necomunicante, unilaterale, și anomalii ureterale: agenezii ureterale la 7 pacienți, hipoplazii ureterale la 4 pacienți.

2) Etapa microscopică a diagnosticului anatomopatologic s-a efectuat pe piesa rezultată în urma nefrectomiei sau nefrurterectomiei și a evidențiat în toate cele 11 cazuri prezența structurilor fetale ale rinichiului primitiv metanefretic (tuburi căptușite de epiteliu primitiv nediferențiat de cartilaj metaplazic derivat din resturi de blastem metanefretic).

Concluzii

1. Opțiunile terapeutice în multichistoza renală se bazează pe elementele diagnosticului ecografic al uterului gravid, diagnosticul clinic, imagistic, care vor preciza topografia rinichiului afectat, starea rinichiului contralateral, raporturile anatomice, evoluția sub monitorizarea clinică și ecografică, prezența și natura complicațiilor, terenul biologic.

2. Multichistoza renală are indicație operatorie programată pe fundalul unui teren biologic compensat.

3. Soluția chirurgicală de elecție rămâne nefrectomia (lipsa ureterului) sau nefrurterectomia.

4. Rata complicațiilor prin infecție urinară în multichistoza renală este încă ridicată, datorată aplicării tardive a terapiei.

5. Radicalii liberi derivați ai oxigenului sunt considerați mediatori foarte importanți ai producerii leziunii țesuturilor după episoade de ischemie/ reperfuzie în displaziile renale multichistice complicate cu pielonefrită acută sau cronică. Eforturile trebuie să fie orientate în direcția stimulării sistemelor de apărare contra efectelor nocive ale radicalilor liberi.

Bibliografie selectivă

1. Ciocâlțeu A., *Tratat de nefrologie*, Editura Național, București, 2002; p. 499-507.
2. Dzero V., Curajos B. și al., *Anale Științifice. Asociația Chirurșilor Pediatri Universitari din Republica Moldova. Tumorile chistice renale la copii*, Chișinău, 2007; p. 12-14.
3. Zamfir T. și al., *Chirurgie viscerală, urologie și ortopedie pediatrică*, Editura Științifică, București, 1996; p. 246-248.
4. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.Н., *Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора*. Лаб. дело. – 1984; №1, с. 26-28.
5. Царегородцев А.Д., Игнатова М.С., *Заболевания органов мочевой системы у детей*. Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2001; № 4, с. 25-29.
6. Чехонацкая М.Л., Глыбочко П.В., Демидов В.Н., *Пренатальная дифференциальная диагностика пороков развития мочевыделительной системы плода*. Урология, 2005; № 3, с. 44-47.

Rezumat

Displazia renală multichistică, deși este o afecțiune rară, constituie cea mai frecventă boală chistică renală la nou-născut. Anatomopatologic se caracterizează prin prezența de chisturi renale multiple, necomunicante, alcătuite din elemente primitive displazice, aproape totdeauna atrezie ureterală și/sau obstrucția căilor urinare inferioare; frecvent anomalii ale arterei renale.

Sunt analizate retrospectiv 11 cazuri de displazie multichistică internate și operate în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, între anii 1997-2008, fiind evidențiate diagnosticul pozitiv, rezultatele terapeutice obținute și modalitatea de urmărire la distanță a pacienților.

Summary

Multicystic renal displazia, despite its rareness, is the most common cystic renal disease in the newborn. From the viewpoint of the pathologist it is characterised by

Multiple noncommunicating renal cysts formed from primitive displasic renal tissue; almost always ureteral atresia and/or obstruction of the lower urinary tract and frequent anomalies of the renal artery.

The authors are analyzing 11 cases of renal multicystic displazia treated in the Department of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu” between 1997-2008, outing the positive diagnostic, the obtained results and the follow-up of the patients.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI UNII FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR LA COPII

Lucia Pârțu, doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Hipertensiunea arterială este factorul de risc major în afecțiunile cardiovasculare, care, la rândul lor, sunt principala cauză a mortalității atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova [1, 2]. Deși maladiile cardiovasculare sunt specifice vârstei a treia, studiile din ultimele decenii arată că hipertensiunea arterială își are originea în copilărie [3, 4].

Hipertensiunea arterială la copii se asociază cu un istoric familial pozitiv al patologiei cardiovasculare, greutatea mică la naștere, excesul în greutate etc. [5]. În ultimele decenii s-a observat o creștere vădită a numărului copiilor supraponderali și obezi, ceea ce creează premise fiziologice de creștere a incidenței hipertensiunii arteriale în grupul pediatric [6, 7].

Stabilirea diagnosticului de hipertensiune arterială este dificilă la copii. Valorile tensiunii arteriale variază în funcție de vârstă, sex și înălțime și creează dificultăți în memorarea normativelor acestora, fapt ce duce la creșterea numărului de copii cu patologie hipertensivă nediagnosticată la timp [8].

Scopul studiului. Evaluarea prevalenței hipertensiunii arteriale și a unor factori de risc cardiovasculari în cadrul unui eșantion pediatric, în diferite zone și localități ale Republicii Moldova.

Material și metodă. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 2055 subiecți, clinic sănătoși, rezidenți ai mediilor urbane și rurale, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani. În zona de nord a republicii au fost examinați 664 de copii: 393 din mediul urban (or. Drochia) și 271 din mediul rural (s. Țarigrad); în zona de centru – 674 de copii (461 – or. Orhei, 213 – s. Piatra); iar în zona de sud – 717 copii (439 – or. Cantemir, 278 – s. Tartaul). Cercetările s-au efectuat cu acordul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

Copiii înrolați în studiu au fost investigați (tensiunea arterială, greutatea corporală și înălțimea) și anchețați. Determinarea tensiunii arteriale s-a efectuat în conformitate cu recomandările internaționale, în baza *Ghidului internațional al hipertensiunii arteriale la copii* (2004). În cadrul unei vizite, după un repaus de 5 minute, s-au efectuat 3 măsurători consecutive la intervale de circa 1 minut, ținându-se cont de valoarea cea mai mică. Rezultatele obținute au fost comparate cu harta centilelor tensiunii arteriale în funcție de vârstă, sex și înălțime. Valorile tensiunii arteriale: a) în limitele normei – tensiunea arterială sistolică (TAS) și/sau tensiunea arterială diastolică (TAD) mai mică de percentilul 90; b) prehipertensiune arterială – în diapazonul centilelor 90-95; c) hipertensiune arterială – mai mult de percentilul 95, la cel puțin trei determinări independente cu intervale de o săptămână. În funcție de valorile TA, copiii au fost divizați în 2 loturi. În primul lot (n=1729) au fost incluși copiii cu valori ale tensiunii arteriale în diapazonul centilelor 5-90 (în normă), numiți ulterior **lotul copiilor nonhipertensivi**. În al doilea lot de studiu (n=326) au fost incluși copiii cu valori ale TA ce depășeau percentilul 90, numiți în continuare, convențional, **lotul copiilor hipertensivi**.

S-au măsurat înălțimea, masa corporală și s-a apreciat indicele masei corporale (greutatea corporală în kilograme raportată la înălțime în metri la pătrat). Datele obținute au fost comparate cu percentilele pentru vârstă, sex în baza NCHS (*National Center for Health Statistics, 2000*). Copiii cu diapazonul percentilelor 5-85 pentru IMC sunt normoponderali, 85-95 – supraponderali, cei care depășesc percentilul 95 – obezi.

Anchetarea copiilor s-a efectuat benevol conform unui chestionar: prenumele și numele, data nașterii, sexul, numărul de ore petrecute în fața televizorului/computerului, fumatul, anamneza eredo-colaterală privind patologia cardiovasculară etc. Au fost analizate 1040 anchete (51% din toți copiii încadrați în studiu).

Procesarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat în pachetul statistic SAS. Pentru compararea variabilelor discrete s-a utilizat metoda χ^2 (Pearson) cu corecția Yates și metoda exactă Fisher. Compararea valorilor medii s-a făcut cu ajutorul testului *t*-student, iar pentru compararea valorilor medii a fost folosit testul ANOVA. Intervalul de încredere este de 95% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții. În studiu au fost înrolați 2055 elevi ai claselor IV-XII, dintre care 51,58% ($n=1060$) fete și 48,42% ($n=995$) băieți. Au fost examinați 28,32% ($n=582$) copii cu vârsta de 10-12 ani; 25,55% ($n=525$) – cu vârsta de 13-14 ani; 30,36% ($n=624$) – cu vârsta de 15-16 ani și 15,77% ($n=324$) – cu vârsta de 17-18 ani.

În cadrul acestui studiu, au fost depistați 326 (15,86%) copii cu valori ale TA ce depășeau percentilul 90 (lotul copiilor hipertensivi), dintre care 7,74% ($n=159$) copii prehipertensivi (TA în diapazonul 90–95) și 8,12% ($n=167$) copii hipertensivi (TA > de percentilul 95). Valori mai mici de percentilul 90 s-au depistat la 84,14% ($n=1729$) copii (lotul copiilor nonhipertensivi). La 60% din copiii investigați, tensiunea arterială s-a apreciat pentru prima dată în cadrul studiului dat. În lotul copiilor hipertensivi, tensiunea arterială a fost apreciată primar în cadrul studiului dat în 65,28% din cazuri, iar în lotul copiilor nonhipertensivi – în 58,8% din cazuri, cu tendință spre veridicitate statistică ($\chi^2=2,76$; $p > 0,05$; $p=0,09$).

În lotul copiilor nonhipertensivi raportul băieți:fete este de 48,12%: 51,88%, iar în lotul copiilor hipertensivi – de 50%: 50%. În cazul repartizării pe sexe nu s-a apreciat o diferență statistic semnificativă între loturile studiate ($\chi^2 = 0,39$; $p > 0,05$; $p=0,53$).

În funcție de vârsta elevilor examinați, s-a stabilit că în grupul de vârstă 15–16 ani se întâlnesc cei mai mulți copii (36,5%) cu valori ale TA mai mari de percentilul 90, fiind urmat de grupele de vârstă 13-14 ani (28,22%), 10-12 ani (23,31%) și 17-18 ani (11,96%), cu semnificație statistică veridică ($\chi^2=12,878$; $p < 0,01$). În mod inexplicabil, se observă scăderea prevalenței HTA la copiii din grupul de vârstă 17-18 ani. Date asemănătoare a obținut și L. Vâtcă (2006) pe un lot de studiu de 712 copii din Oradea, România [9].

Prevalența copiilor hipertensivi în zona de nord a republicii este mai înaltă (6,37%) comparativ cu cea de sud (4,53%) și de centru (4,96%) ($\chi^2=11,03$; $p < 0,01$). Valori mai mari de percentilul 90 se întâlnesc mai frecvent la rezidenții mediului urban (8,32%; $n=171$) decât ai celui rural (7,54%; $n=155$), cu veridicitate statistică ($\chi^2=18,37$; $p < 0,001$). În lotul copiilor nonhipertensivi, valorile medii ale TAS și TAD sunt mai mari la cei din mediul rural decât la cei din mediul urban, la băieți valorile TA sunt mai mari decât la fete, cu semnificație statistică veridică ($p < 0,05$) (tabelul 1).

Tabelul 1

Valorile medii ale TAS și TAD în lotul copiilor nonhipertensivi în funcție de tipul localității și sex

Sex	TAS				TAD			
	Localitatea				Localitatea			
	urbană	p	rurală	p	urbană	p	rurală	p
Băieți	107,48±0,53	>0,05	107,78±0,58	>0,05	66,57±0,36	>0,05	66,66± 0,9	>0,05
Fete	105,8±0,43	<0,05	107,48±0,56	<0,05	65,48±0,27	<0,01	66,70±0,36	<0,01
Total	106,56±0,34	<0,05	107,64±0,4	<0,05	65,98±0,22	<0,05	66,68±0,27	<0,05

În lotul copiilor hipertensivi, valorile medii ale TAS și TAD sunt mai mari la copiii din mediul urban decât la cei din mediul rural; la băieți valorile TA sunt mai mari decât la fete, dar fără semnificație statistică veridică (tabelul 2).

Tabelul 2

Valorile medii ale TAS și TAD în lotul copiilor hipertensivi în funcție de tipul localității și sex

Sex	TAS				TAD			
	Localitatea				Localitatea			
	urbană	p	rurală	p	urbană	p	rurală	p
Băieți	130,60±1,33	>0,05	128,24±1,02	>0,05	78,53±0,74	>0,05	77,82± 0,69	>0,05
Fete	126,14±1,27	>0,05	126,49±1,03	>0,05	78,92±0,77	>0,05	78,33±0,81	>0,05
Total	128,54±0,94	>0,05	127,29±0,73	>0,05	78,71±0,53	>0,05	78,10±0,54	>0,05

În ceea ce privește supraponderabilitatea și obezitatea, în ultimele două decenii asistăm la o creștere dramatică a incidenței acestora în rândul copiilor și adolescenților [6, 10]. Prevalența generală a obezității în cadrul cercetării în cauză este de 1,8% (n=38 copii), iar cea a supraponderabilității – de 5,7% (n=117 copii). În zona de nord a republicii mai mulți copii sunt supraponderali (41,03%) și obezi (42,11%), comparativ cu zona de centru (34,19% – supraponderali; 34,21% – obezi) și cea de sud (24,79% – supraponderali; 23,68% – obezi), cu veridicitate statistică ($\chi^2 = 13,67$; $p < 0,05$) (fig. 1).

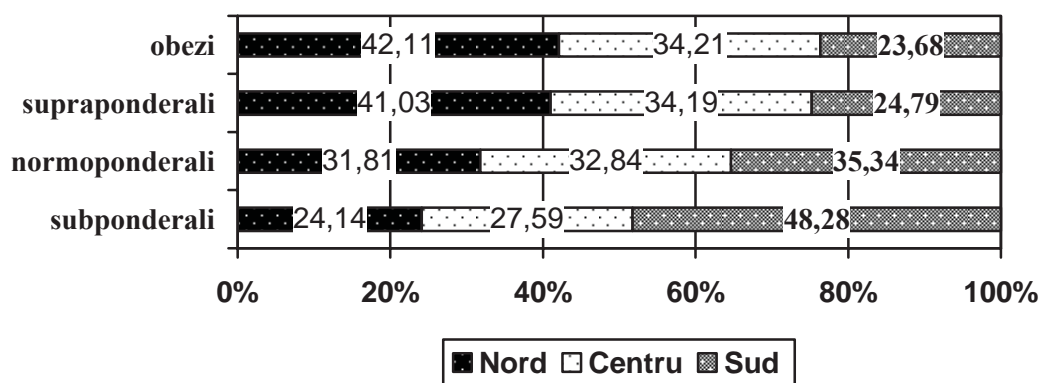


Fig. 1. Structura eșantionului de studiu în funcție de valorile IMC și de zonă

În mediul urban, numărul copiilor supraponderali este de 2,7 ori mai mare (4,14%) decât în mediul rural (1,56%), iar al celor obezi – de 4,4 ori (1,51%) comparativ cu cei din mediul rural (0,34%), cu veridicitate statistică ($\chi^2 = 30,54$; $p < 0,001$). La obezitate predomină băieții (1,17% – băieți, 0,68% – fete), iar la supraponderabilitate o ușoară predominare au fetele (2,8% – băieți, 2,9% – fete), fără semnificație statistică ($\chi^2 = 4,06$; $p > 0,05$). Rezultatele obținute în studiul nostru au relevat că prevalența excesului ponderal și a obezității este mai mică în Republica Moldova, comparativ cu alte țări, la subiecții cu vârste comparabile. Marina Salvadori și colab., într-un studiu efectuat într-o localitate rurală din Canada (2004), pe un eșantion de 675 de copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, au depistat o prevalență a supraponderabilității de 18,1% și a obezității de 11,4%. Prehipertensiune și hipertensiune arterială au fost depistate la 7,6% și respectiv 7,4% din copiii evaluați [11]. Mohan B. și al. într-un studiu efectuat în India (Ludhiana) (2004) pe un lot de 3326 elevi cu vârsta între 11 și 18 ani au obținut o prevalență a supraponderabilității de 11,63% și a obezității de 2,35% în localitățile urbane, iar în cele rurale – de 4,7% și 3,63%. În mediul urban hipertensiunea arterială a fost depistată în 6,69% cazuri, iar în mediul rural – 2,56% cazuri [12].

Conform datelor din literatura de specialitate, se observă o creștere marcantă a prevalenței HTA la copiii supraponderali și obezi [6, 7]. Prevalența hipertensiunii și prehipertensiunii arteriale la copiii supraponderali constituie 36,75% din cazuri, fiind de 2,6 ori mai mare decât la copiii normoponderali, iar la copiii obezi – 50% (de 3,5 ori). În ambele loturi de studiu, valoarea medie a IMC este mai mică

la copiii din mediul rural comparativ cu cei din mediul urban, dar fără diferențe între fete și băieți, cu veridicitate statistică înaltă (tabelul 3).

Tabelul 3

Valorile medii ale IMC în loturile copiilor nonhipertensivi și hipertensivi în funcție de tipul localității și de sex

Sex	Lotul copiilor nonhipertensivi				Lotul copiilor hipertensivi			
	IMC				IMC			
	Localitatea				Localitatea			
	urbană	p	rurală	p	urbană	p	rurală	p
Băieți	19,98±0,11	<0,001	18,86±0,13	<0,001	22,82±0,33	<0,001	19,60± 0,32	<0,001
Fete	19,89±1,10	<0,001	18,94±0,17	<0,001	21,09±0,38	<0,001	20,32±0,81	<0,001
Total	19,93±0,07	<0,001	18,90±0,10	<0,001	22,02±0,25	<0,001	19,99±0,23	<0,001

Prevalența obezității și supraponderabilității este mai înaltă în lotul copiilor hipertensivi (5,83% – obezi, 13,19% – supraponderali), comparativ cu cei nonhipertensivi (1,1% – obezi, 4,28% – supraponderali), cu veridicitate statistică înaltă ($\chi^2 = 81,84$; $p < 0,001$).

Practicarea activității fizice se asociază cu îmbunătățirea stării sănătății și cu reducerea riscului mortalității de cauză cardiovasculară [13]. Evaluarea activității fizice în lotul studiat a vizat atât activitatea fizică desfășurată în cursul orelor de cultură fizică, cât și cea practică de copii în timpul liber. În cadrul studiului, 88,6% din elevi frecventează orele de sport prevăzute de programul școlar, dintre care 75,6% în grupa de bază și 13% în grupa specială. În lotul copiilor hipertensivi, 14,51% din elevi nu frecventează orele de cultură fizică, comparativ cu lotul copiilor nonhipertensivi, în cadrul cărora sunt eliberați de cultura fizică 10,76% din elevi, fără vreo diferență semnificativă. În ceea ce privește activitatea fizică practică în timpul liber, fiecare al doilea copil (56,5%) nu desfășoară nici un fel de activitate fizică în afara orelor prevăzute de programul școlar. În SUA, 65,3% din copii nu practică sportul în timpul liber (*Youth Risk Behavior Surveillance – United States, 2007*).

Pe de o parte, copiii sunt obligați să își dedice cea mai mare parte a timpului unor activități sedentare: pregătirea temelor, orele de muzică, de pictură etc. Pe de altă parte, și activitățile de relaxare agreate de copii au un caracter sedentar: vizionarea programelor televizate, computerul, muzica, cititul [14]. În SUA, 35,4% din copii și adolescenți vizionează televizorul mai mult de 3 ore pe zi (*Youth Risk Behavior Surveillance – United States, 2007*). Rezultatele noastre arată că elevii își petrec cea mai mare parte a timpului liber în fața televizorului (26,2%) și a computerului (11%). Comparând loturile de studiu, am determinat că numărul copiilor hipertensivi (28%) care vizionează televizorul mai mult de trei ore pe zi este puțin mai mare în raport cu numărul celor nonhipertensivi (25,7%), dar ne semnificativ statistic.

Fumatul reprezintă o tentație mare în rândul copiilor, îndeosebi al adolescenților, și este un obicei pe care îl adoptă cu ușurință, dorind să pară mai maturi sau să fie acceptați de prieteni. Un rol important în inițierea fumatului le revine membrilor familiei. Descendenții din familii de fumători au un risc relativ de a deveni fumători de 1,42 ori mai mare dacă părinții sunt fumători și de 2,1 ori dacă frații, surorile sunt fumători [15]. Dintre copiii anchetați, 33,6% au cel puțin un părinte fumător. În cadrul eșantionului nostru de studiu 3,92% din copii sunt fumători, dintre care 35,3% fumează mai puțin de un an și 64,71% – mai mult de un an.

Anamneza eredocolaterală privind patologia cardiovasculară pozitivă se asociază cu o creștere semnificativă a prevalenței acesteia la descendenți [16]. În eșantionul nostru de studiu, antecedente eredocolaterale pozitive pentru patologia hipertensivă au fost depistate în 20,95% din cazuri la mamă, în 16,55% din cazuri la tată, în 40,56% – la bunici pe linia mamei și în 33,18% – la bunici pe linia tatălui. Comparând loturile de studiu, s-a evidențiat o diferență statistică semnificativă între loturile de studiu în cazul când mamele sunt hipertensive. În lotul copiilor nonhipertensivi, mamele suferă de HTA în 17,87% din cazuri, comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, la mamele cărora hipertensiunea arterială se întâlnește de 2 ori mai frecvent (în 34,56% din cazuri) ($\chi^2 = 30,03$; $p < 0,001$). Între loturile de studiu privind maladia hipertensivă la tați și bunici, nu s-a evidențiat o diferență statistic semnificativă.

Concluzii

1. Prevalența valorilor tensiunii arteriale ce depășesc percentilul 90, la copiii în vârstă de 10-18 ani, elevi ai școlilor din Republica Moldova, constituie 15,9%: în diapazonul centilelor 90-95 – 7,74%; depășesc percentilul 95 – 8,12%. În zona de nord a republicii, prevalența copiilor cu valori ale TA > de percentilul 90 este mai mare decât în zona de sud și de centru, în localitățile urbane comparativ cu cele rurale – cu semnificație statistică veridică ($p < 0,001$).

2. Prevalența hipertensiunii și prehipertensiunii arteriale la copiii supraponderali constituie 36,75%, fiind de 2,6 ori mai mare decât la copiii normoponderali, iar la copiii obezi – 50% (de 3,5 ori), mai mare cu veridicitate statistică înaltă ($p < 0,001$). Valorile medii ale IMC sunt mai mari la copiii din localitățile urbane decât la cei din localitățile rurale, în ambele loturi de studiu cu veridicitate statistică înaltă ($p < 0,001$).

3. Istoricul familial al patologiei hipertensive se asociază cu o prevalență mai înaltă a hipertensiunii arteriale la descendenți. În lotul copiilor hipertensivi, numărul mamelor care suferă de HTA este de 2 ori mai mare decât în lotul copiilor nonhipertensivi, cu veridicitate statistică înaltă ($\chi^2 = 30,03$; $p < 0,001$).

Bibliografie selectivă

1. Wolf-Maier K, Cooper R., Banegas J. et al., *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. JAMA 2003; 289: p. 2363-2369. OS.
2. Popovici M., Ivanov Victoria, Rudi V. et al., *Prevalența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova*. Curierul Medical. 2005. vol. 4; p. 5-10.
3. Chen X., Wang Y., *Tracking of blood pressure from childhood to adulthood. A systematic review and meta-regression analysis*. Circulation 2008; Jun 24; 117(25): p. 3171-3180.
4. Mzayek F., Hassig S., Sherwin R. et al., *The Association of Birth Weight with Developmental Trends in Blood Pressure from Childhood through Mid-Adulthood: The Bogalusa Heart Study*. Am. J. Epidemiol., August 15, 2007; 166(4): p. 413-420.
5. Ford E., Mokdad A., Ajani U. et al., *Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States*. Pediatrics. 2004; 114 (6): p. 1534-1544.
6. Benson L., Baer H., Kaelber D., et al., *Trends in the Diagnosis of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: 1999–2007* PEDIATRICS Vol. 123 No. 1 January 2009, p. 153-158.
7. Angelopoulos P., Milionis H., Moschonis G. et al., *Relations between obesity and hypertension: preliminary data from a cross-sectional study in primary schoolchildren - The Children Study*. Eur. J. Clin. Nutr. 2006; 60 p. 1226-1234.
8. Hansen M., Gunn P., Kaelber D. et al., *Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents*. JAMA. 2007; 298(8): p. 874-879.
9. Vâtcă Liliana-Adriana, *Riscul cardiovascular la adolescenți*. Rezumatul tezei pentru titlul de doctor în medicină. „Iuliu Hațieganu”, Cluj - Napoca, 2006.
10. Ogden C., Carroll M., Curtin L. et al., *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004*. JAMA. 2006; 295(13): p. 1549-1555.
11. Salvadori Marina, Sontrop Jessica, Garg Amit et al., *Elevated Blood Pressure in Relation to Overweight and Obesity Among Children in a Rural Canadian Community*, PEDIATRICS, Vol. 122 No. 4 October 2008, p. 821-827.
12. Mohan B., Kumar N., Aslam N. et al., *Prevalence of sustained hypertension and obesity in urban and rural school going children in Ludhiana*. Indian Heart J. 2004 Jul–Aug; 56(4): p. 310-314.
13. Salmon Jo, Booth M., Phongsavan Ph., *Promoting Physical Activity Participation among Children and Adolescents*. Epidemiologic Reviews 2007 29(1): p. 144-159.
14. Pardee P., Norman G., Lustig R., et al., *Television viewing and hypertension in obese children*. Am. J. Prev. Med. 2007; 33: p. 439-443.
15. Tercyak K., Britto M., Hanna K., *Prevention of tobacco use among medically at risk children and adolescents: clinical and research opportunities in the interest of public health*. Journal of Pediatric Psychology 2008; 33(2): p. 119-132.
16. Wang N., Young J., Meoni L., et al., *Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension*. Arch. Intern. Med. 2008; 168: p. 643-648.

Rezumat

Acest studiu are drept scop de a aprecia prevalența hipertensiunii arteriale, obezității și a unor factori de risc cardiovascular la elevii clinic sănătoși, rezidenți ai mediilor urbane și rurale din Republica Moldova. Din 2055 de copii (995 băieți și 1060 fete), în vârstă de 10-18 ani, au fost depistați 326 de copii (15,86%) cu valori ale tensiunii arteriale ce depășesc percentilul 90 (7,74% – prehipertensiune arterială și 8,12% – hipertensiune arterială): din localități urbane – 8,32%, iar din localități rurale – 7,54%. În lotul cercetat, prevalența supraponderabilității constituie 5,7% (n=117) și a obezității 1,8% (n=38), cu o prevalență mai mare la oraș decât la sat.

Summary

The present study was conducted to evaluate the prevalence of arterial hypertension, obesity and other cardiovascular risk factors in apparently healthy children of school age in rural and urban areas of Moldova. Out of 2055 school children (995 boys and 1060 girls), aged between 10-18 years, 326 (15,9%) were found to have values of blood pressure over than 90 percentiles (7,7% –prehypertension ; and 8,1% – hypertension); it is more in urban areas (8,32%; n=171) than in rural area (7,54%; n=155). The prevalence of overweight in evaluated children constitutes 5,7% and obesity – 1,8%. Overweight and obese population was significantly higher in urban area.

MECANISMUL FIZIOPATOLOGIC ȘI ASISTENȚA ANESTEZOLOGICĂ OPTIMIZATĂ LA PACIENȚII NOU-NĂSCUȚI CU HERNIE DIAFRAGMATICĂ CONGENITALĂ

Angela Maniuc, medic-anestezist, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie
Pediatică „Natalia Gheorghiu”

Introducere. Studiul clinic al unei serii de pacienți nou-născuți a avut ca scop identificarea unor aspecte neclare în patofiziologia herniei diafragmale, elemente care ulterior au constituit punctul central al unui studiu clinic aprofundat. Elucidarea mecanismelor patofiziologice necesită întâi de toate cunoașterea particularităților anatomofiziologice ale sistemului respirator (în particular ale aparatului pulmonar) și cardiovascular. Ținând cont de particularitățile anatomice, aparatul respirator la nou-născuți nu înregistrează anumite rezerve funcționale, chiar și în comparație cu cel al sugarului. La nou-născuți consumul de O₂ este crescut (7-9 ml/kilocorp/min) – de 2-3 ori mai mare decât la adult. În condițiile în care consumul de O₂ și rata metabolică per kg/corp sunt duble față de adult, aerul curent este aproape fix și frecvența respiratorie este dublă. Prin urmare, nou-născutul utilizează proporțional față de adult de 3 ori mai multă energie la respirație, pe când travaliul respirator are cea mai mică valoare la o frecvență respiratorie de 40/min. Rata respiratorie poate crește de la 30 la 60, fără ca travaliul respirator să evolueze semnificativ.

În primele 6-9 luni de viață *ventilația la nou-născuți* este asigurată doar de către **diafragma** (principalul mușchi respirator la acest contingent), care are puține fibre musculare de tip 1 (10, 25 și 55% la prematur, nou-născut și la copilul ce atinge 9 luni de viață), încât aceasta nu este aptă de efort susținut pe termen lung, se epuizează. *Coastele și mușchii intercostali nu participă la actul respirator*, întrucât este limitată atât expansiunea anteroposterioară a acestora (prin orizontalizarea coasteilor), cât și cea transversă. *Cutia toracică*, având aspect rotunjit, este elastică și creează dezavantaje la momentul când este necesar de sporit frecvența respiratorie sau volumul respirator. În mod normal, echilibrul la nivelul ansamblului peretelui toracic (structurile toracelui) este asigurat de compromisul dintre forța de retracție a plămânului și tendința de expansiune a peretelui toracic a căror solidarizare este realizată de ventuza presiunii subatmosferice din pleure. La nou-născut peretele toracic extrem de flexibil face ca reculul elastic al peretelui să fie extrem de modest, astfel încât plămânii care trag spre interior se colapsează mai eficient. *Ventilația pulmonară este puțin eficientă și necesită o mare cheltuială de energie.*

La nivelul unității funcționale a plămânului dimensiunea conductului este de 250 mm la adult, 150 mm la nou-născut și 75 mm la prematur. Aceste căi foarte înguste, dar bogat vascularizate, cre-

ează o rezistență crescută la fluxul gazos și o complianță pulmonară redusă. *Cheia funcției respiratorii la nou-născut este menținerea capacității reziduale funcționale (CRF), care la rândul său este rezervorul de O₂ intraanestezic.* Însă CRF raportată la volumul de închidere alveolară nu este în favoarea copilului mic – volumul critic de închidere este mai mare decât CRF până la vârsta de 6 ani. Consecutiv apare o tendință crescută la șunt la nivelul plămânului – de 3 ori mai mare decât la adult (20% în raport cu 7% în cazul adultului). Raportul crescut dintre ventilația/min și CRF este de 5/1 la nou-născut, comparat cu 1,5/1 la adult. Scăderea CRF ce are loc în anestezia generală duce la apariția șuntului dreapta-stânga cu scăderea saturației arteriale cu O₂. Astfel, anestezia trebuie efectuată sub ventilație mecanică cu presiune pozitivă. La nou-născut, chiar supus unei intervenții chirurgicale necomplicate, se impune IPPV cu PEEP, e obligatoriu la < 46 săptămâni și la o greutate < 5 kg. Volumele pulmonare la nou-născuți sunt foarte mici – volumul respirator curent este de 15 ml, iar spațiul mort este de 5 ml. O creștere a spațiului mort prin mască sau circuit anestezic poate fi semnificativă; de aici apare necesitatea ventilației controlate.

În raport cu adultul, fătul și nou-născutul au o **rezervă cardiacă redusă, capacitate de creștere a contractilității miocardice și complianței ventriculare scăzute**, ca rezultat al diferențelor de structură și de masă contractilă a miofibrilelor (sarcomerilor), care cuprind 30% față de adult – 60%. Din cauza capacității limitate de creștere a *debitului cardiac* și a nevoii crescute de O₂, nou-născutul necesită un Ht mai ridicat (min 35%) decât la vârsta de 3 luni când poate tolera un Ht de 25%. *Debitul cardiac* în repaus la nou-născuți este ridicat, în raport cu greutatea corporală – 180-240 ml/kilocorp/min; de 2-3 ori mai mare ca al adultului. Creșterea maximă, însă, a debitului cardiac este de 30-40%, pe când la adult poate atinge 300%.

Complianța scăzută face ca miocardul nou-născutului să lucreze pe o curbă joasă Frank-Starling – digitala nu poate mări contractilitatea atât de eficient ca la copilul mare sau adult. Deoarece *debitul cardiac* la nou-născut este *dependent de frecvență*, orice scădere a ritmului cardiac determină o scădere proporțională a *debitului cardiac*. *Inervația simpatică vegetativă* a miocardului nou-născutului este redusă, pe când cea *parasimpatică este dezvoltată complet și cordul este sensibil la inervația vagală*. Acest *dezechilibru cu predominarea tonusului colinergic* are și un *efect inotrop negativ*, nou-născuții fiind predispuși să facă *insuficiență cardiacă congestivă*; predispune cordul nou-născutului la *bradicardie*, evidentă în răspunsul la hipoxie, succinilcolină, intubație traheală etc.

Material și metode. Studiului au fost supuși 23 de pacienți cu hernie diafragmatică congenitală, internați în Clinica de Chirurgie Pediatrică „N. Gheorghiu” în perioada 2004-2008, dintre care 5 pacienți erau prematuri, la 13 din ei malformația era însoțită de malformația cardiacă congenitală, 3 pacienți aveau hipoplazia renală, iar 1 nou-născut – agenezia rinichiului pe stânga. Clișeul radiologic al cutiei toracice la acești pacienți reprezenta hernierea organelor cavității abdominale în hemitoracele afectat cu compresia gravă a pulmonului pe această parte și compromiterea aproape completă a funcției lui; devierea organelor mediastinului contralateral cu compresia gravă a pulmonului contralateral, funcția respiratorie fiind asigurată la majoritatea pacienților doar de 2/3 din capacitatea funcțională a pulmonului contralateral. La examenul ECHO CG cu Doppler majoritatea pacienților prezentau un șunt dreapta-stânga și un PSAP mai mare de 56%; cei 57% de pacienți la care hernia diafragmatică era însoțită de malformația cardiacă, evident, prezentau dificultăți de pompă – o fracție de ejeecție la limita normei sau mai jos de ea. Examenul de laborator demonstrează prezența unei hipoxii sistemice severe – o policitemie evidentă, care depășea limitele celei fiziologice chiar și la pacienții fără malformație cardiacă; EAB – acidoză mixtă subcompensată. Sub aspect clinic, marea majoritate a acestor pacienți prezenta o insuficiență respiratorie și cardiovasculară de gradul 2-3 și aproximativ 59% – insuficiență renală.

Investigațiile complexe la care au fost supuși acești pacienți:

- **Radiografia cutiei toracice** (cu sau fără contrastarea esofagului; în două incidente);
- **CT** (tomografia computerizată în caz de necesitate);
- **NSG** (neurosonografia);
- **USG** (ultrasonografia organelor cavității abdominale și a rinichilor);
- **ECHO CG cu dopplerografia**, aceasta din urmă reprezentând una din cele mai importante investigații, care permite determinarea gradientului hipertenziei pulmonare, pentru aprecierea terme-

nelor intervenției chirurgicale și terapiei vasoactive; de asemenea, pentru decelarea sau excluderea prezenței malformațiilor cardiace congenitale. Atât pre-, cât și postoperator ECHOCG cu doppler permite evaluarea prezenței și evoluției insuficienței cardiace; aprecierea perfuziei pulmonare și prezenței șuntului, pentru manipularea corectă a terapiei infuzionale și a preparatelor vasoactive;

- **Probele de laborator** cu determinarea: *analizei generale a sângelui* cu indicii sângelui roșu și ai formulei leucocitare desfășurate; *analizei generale de urină*; *analizei biochimice desfășurate*; *echilibrului acido-bazic*; *indicii răspunsului la stres*.

Fiziopatologie pre- și postoperatorie

Deja la nașterea copilului apar dificultăți severe de desfacere și umplere a pulmonilor cu amestec gazos din cauza defectului organic al *principalului mușchi respirator – diafragma*; în consecință are loc dereglarea principalului mecanism inspirator. Presiunea negativă, care se dezvoltă în momentul inspirării, contribuie mult la hernierea intestinului în cavitatea toracică. În așa fel, *organele mediastinului sunt deviate* în partea opusă herniei și, evident, sunt comprimați ambii plămâni. *Detresa respiratorie* existentă face ca nou-născutul în supraefortul respirator să înghită o cantitate sporită de amestec gazos, o parte din care pătrunde în tractul gastrointestinal cu supraîncărcarea intestinului cu aer, care sporește compresia severă a plămânilor.

Prezența herniei diafragmale, chiar la nou-născuți cu plămâni sănătoși, poate duce la o insuficiență respiratorie severă. La rândul său, prezența hipoplaziei pulmonare duce la dereglări severe de difuzie gazoasă – asimilarea O₂ și eliminarea CO₂ la nivel de membrană alveolocapilară din contul micșorării suprafeței alveolare și rețelei sanguine capilare. Acești pulmoni au o *compliance foarte scăzută*, reexpansiunea lor fiind foarte dificilă. *Numărul ramurilor arterei pulmonare este mai mic*, din care cauză ventriculul drept pompează sângele cu un mare supraefort prin această rețea sanguină redusă; în consecință are loc dilatarea arterei pulmonare și creșterea presiunii în ventriculul drept.

Arterele pulmonare au un *strat muscular considerabil de gros (tunica media depășește N de 1,5-2 ori)*, care se menține până la nivelul bronhiolilor terminale și care este foarte *sensibil la acțiunea mediatorilor vasoconstrictori*. Ca rezultat, progresează dereglarea schimbului gazos și a circulației sanguine pulmonare în favoarea hipertenziei pulmonare și insuficienței cardiace drepte. Are loc șuntarea sângelui de la dreapta la stânga prin foramen ovale și ductul arterial, ceea ce contribuie la avansarea hipoxiei sistemice, hipercapniei și acidozei, care la rândul lor favorizează creșterea vasoconstricției vaselor sanguine pulmonare.

A fost confirmată *influența intervenției chirurgicale* asupra sistemului respirator și cardiovascular în condițiile unei hipertenzii pulmonare avansate: postoperator compliancea pulmonară, scăzută din cauza hipoplaziei existente, se micșora cu 10-77% și revenea la nivelul inițial la a 3-a – a 4-a sau chiar la a 7-a zi postoperator.

Rezolvarea chirurgicală a herniei cu exteriorizarea organelor cavității abdominale nu favorizează reexpansiunea pulmonilor, deoarece cauza nu este numai atelectazia pulmonară, dar și hipoplazia pulmonară existentă. Plastia hemidiafragmei, îndeosebi dacă aceasta a fost majoră, micșorează suprafața hemidiafragmei, o deformează și scade considerabil mobilitatea ei. Deoarece funcția de bază îi revine *pulmonului contralateral*, acesta se supraaerează, mai ales în condițiile presiunii de inspirație ridicate și comprimă la rândul său organele mediastinului și pulmonul hipoplazat. Totodată, prezența *cavității abdominale slab dezvoltate la acești pacienți*, la exteriorizarea organelor cavității abdominale, presiunea intraabdominală crește brusc și comprimă vasele sanguine magistrale, dereglează întoarcerea venoasă, perfuzia tisulară și influențează negativ compliancea pulmonară.

Putem conchide că, creând condiții pentru dezvoltarea pulmonilor în perspectivă, intervenția chirurgicală nu ameliorează hemodinamica și respirația la nou-născuți în primele zile postoperator.

Tactica conduitei anestezice optimizate în pre-, intra- și postoperator:

În preoperator, luând în considerație mecanismul fiziopatologic și particularitățile anatomo-fiziologice, au fost necesare:

1. Asigurarea unui suport ventilator din momentul internării pacientului în terapie intensivă, îndeosebi în formele grave, pentru a nu permite survenirea decompensării. Suportul ventilator a fost asigurat cu ajutorul ventilatoarelor neonatale de tip «Babylog», «Малютко» cu un regim ventilator cu

control de presiune (PCV, PSIMV, PSV). Volumul ventilator a fost menținut în limitele 6-8 ml/kgcorp; presiunea maximală la inspir (Pin) nu mai mult de 15-20 mbar, durata inspirului 0,33-0,4s, frecvența respiratorie în diapazon de 35-55 pe min.; FiO₂ 1,0 (cu scăderea în dinamică sub controlul SpO₂ și PaO₂); și ca excepție în cazul patologiei date excluderea PEEP nu numai pentru a preîntâmpina barotrauma, dar și pentru scăderea presiunii în artera pulmonară (care, după cum se știe, crește odată cu sporirea presiunii în căile aeriene).

Respirația artificială a fost tradițională, cu o frecvență de 35-55 respirații pe minut (în lipsa posibilităților clinicii noastre de a efectua respirație artificială cu frecvență înaltă a câte 80-150 oscilații pe minut, care este mai benefică în asemenea patologie). Suportul ventilator a fost efectuat numai în condițiile sedării suficiente cu ataractice, hipnotice sau barbiturice sau chiar miorelaxării pacientului *preoperator* cu relaxante nedepolarizante – pavulon, arduan la necesitate; iar în perioada *postoperatorie* și o analgezie adecvată cu opioizi – promedoli, fentanyl în bolus sau în perfuzie continuă.

Pe perioada ventilației dirijate, gavajul gastric era administrat permanent pentru aspirație și decompresie. Durata respirației artificiale a variat de la 48-72 ore până la 5-7 zile, în funcție de eficacitatea respirației spontane restabilite, tonusul muscular, funcția hemodinamică stabilă, care nu necesita deja suport inotrop, ameliorarea parezei intestinale postoperatorii cu posibilitatea alimentației enterale suficiente.

2. Terapia infuzională a fost efectuată maximal prin *aborduri venoase periferice*, adică evitând, mai ales în *preoperator*, puncția și cateterizarea vaselor magistrale ale *bazinului venei cavae superior* din cauza riscului major de traumatism pulmonar în situația dislocării organelor mediastinului și emfizemului pulmonului contralateral. În *postoperator* a fost la maximum evitată puncția și cateterizarea *venelor bazinului venei cavae inferior* din cauza prezenței presiunii abdominale crescute după coborârea organelor cavității abdominale și dereglării întoarcerii venoase. În această perioadă a fost efectuată puncția și cateterizarea venelor zonei cubitale; jugularis externa și, în caz de necesitate, a venei subclavia. S-a recurs, când nu era posibil altceva, la cateterizarea venelor femulare și venei safena magna. Componenta infuziei a fost indicată ca ea să asigure: *aportul bazal* (necesarul fiziologic, calculat în diapazonul de 100-150ml/kgcorp/24 ore) cu soluții de dextransi, cristaloizi, preparate proteice, lipide, transfuzii sanguine în caz de necesitate, cu controlul diurezei orare și masei corporale; *restituirea pierderilor patologice* prin RD, temperatură cu transpirații, eliminări pe drenuri, gavaje în cazul parezei intestinale, vomei; *reechilibrare electrolică, conform indicilor ionogramei; aport de factori de coagulare în caz de indici patologici ai coagulogramei; ameliorarea proceselor metabolice* – cofermenți, preparate pentru îmbunătățirea reologiei sanguine (trental, xantinol etc.); *combaterea acidozei*, adică o alcaloză indusă cu soluții alcaline.

3. Terapia medicamentoasă a acestor pacienți a mai inclus obligator:

Suport inotrop, luând în considerație mecanismul fiziopatologic – *dopamină* (de la doze standarde de 5-15 până la 20 mcg/kg/min); *izoproterenol* de la 0,5-5 mcg/min. Aceste preparate au fost administrate imediat la internarea pacientului și au fost continuate până la extubarea lui postoperator. *Vazodilatatoare pulmonare* – Captoprilul, Droperidolul, Nitroprusiat de Na – au fost folosite în cazul a circa 38% din pacienți, dar care, conform datelor literaturii și ale noastre, nu au influențat evident rezultatele supraviețuirii.

Anestezia. Cea mai eficientă și optimală s-a dovedit a fi *anestezia total intravenoasă*, care a fost efectuată cu: *Hipnotice* – Na Oxybutirati 20% 100 mg/kg, Propofoli 2-5 mg/kg; *Anestezice* – Sol. Ketamini 2-5 mg/kg în bolus fracționat cu descreșterea dozelor; *Opioizi* – Sol. Fentanyl 0,005% 2-20 mcg/kg/corp (sau 0,04-0,4 ml/kgcorp); *Miorelaxante* – Sol. Ditillini 1% - 2 mg/kg (în caz de necesitate la intubație); Sol Arduani 0,004-0,007 mg/kg; Sol. Vecuronii. Din schema anesteziei generale a fost exclus categoric protoxidul de azot din cauza că folosirea lui presupune inhalarea unui amestec hipoxic pentru această categorie de pacienți.

În postoperator la acești pacienți cu hernie diafragmală a fost efectuat:

- **Suport ventilator sincronizat cu regim controlat și o adăugare de PEEP minimal**, pentru reexpansiunea pulmonului hipoplazat; **Analgezie adecvată cu opioizi** – Sol. Promedoli 1%, Sol. Fentanyl 0,005% în bolus sau în perfuzie continuă;

- **Sedare cu hipnotice** – Na Oxybutirati 20% 50-70 mg/kg, **ataractice** – Sol. Diazepam 0,5% 0,2- 0,5 mg/kg, **barbiturice** – phenobarbitali de 4% sau de 10% 6 mg/kilocorp pe 24 ore i/m în 3 prize; **Terapie infuzională** cu aport bazal adecvat și corecția dereglărilor hidroelectrolitice (K, Na, Ca, Mg etc.) și metabolice, aport de proteine (PPC, albumină), în caz de necesitate – transfuzii sanguine.

Factorii primordiali care influențează prognosticul și rata supraviețuirii pacienților cu hernie diafragmatică congenitală sunt:

1. Termenele apariției insuficienței respiratorii. Cei mai defavorizați (vulnerabili) sunt nou-născuții, la care insuficiența respiratorie s-a dezvoltat în primele 6 ore postnatal. În cazul pacienților nou-născuți, la care insuficiența respiratorie a apărut după 24 ore de viață, supraviețuirea se apropie de 100%.

2. Dimensiunile defectului diafragmal – cu cât defectul diafragmal este mai mare, cu atât supraviețuirea este mai mică.

3. Poziția stomacului preoperator – prezența stomacului în cavitatea toracică preoperator denotă un pronostic nefavorabil cu o letalitate de până la 80%.

4. Prezența polihidramnionului la mamă prognozează decesul până la 80% al nou-născuților cu hernie diafragmală congenitală.

5. Intervenția chirurgicală temporizată, efectuată după stabilizarea hemodinamicii, sporește rata supraviețuirii de la 40% până la 50-70%. Ameliorarea stării nou-născuților cu hernie diafragmală către a 7-a - a 10-a zi de terapie conservativă este condiționată de sporirea complianței pulmonare de 1,5 ori sau chiar de 2 ori la a 14-a – a 16-a zi; micșorarea volumului hernial în urma suportului ventilator preoperator. Aceste date au fost *confirmate morfologic* – mărirea volumului și masei pulmonare, diametrului alveolar, lungimii și lățimii patului vascular după a 7-a zi.

Concluzii

1. Această categorie de pacienți necesită o pregătire preoperatorie obligatorie până la stabilizarea funcției organelor vitale (de la 2 până la 72 de ore și mai mult).

2. Managementul adecvat al funcției respiratorii, care include sanarea și asigurarea permeabilității căilor respiratorii și suportul ventilator pre-, intra- și postoperator adecvat, conform necesităților pacientului.

3. Aplicarea tehnicilor și metodelor contemporane de anestezie multicomponențială balansată cu risc scăzut de toxicitate în favoarea unei analgezii adecvate.

4. Deoarece actualmente deja este dovedit faptul că toți neurotransmițătorii și receptorii asociați cu modularea durerii sunt prezenți de la 20-22 săptămâni de gestație, respectiv fătul și nou-născutul pot simți durerea. De aceea acești pacienți, care mai ales din cauza malformației sunt supuși stresului anestetic-chirurgical major, necesită o analgezie pre-, intra- și postoperatorie adecvată cu opioizi, analgezice nesteroidice combinate cu spasmolitice, o sedare corespunzătoare și o protecție neurovegetativă adecvată, pentru prevenirea răspunsului sever la stres.

5. Antibioticoterapia rațională cu monitorizarea permanentă a statusului microbiologic.

Bibliografie selectivă

1. *Анестезиология и реаниматология, двухмесячный научно-практический журнал*, „Медицина”, N 1, Москва 2008, стр. 8-11, 17-18, 35-39.

2. Ашкрафт К. У., Холдер Т. М., *Детская хирургия*, ИЧП „Хардфорд”, Санкт-Петербург, 1996, стр. 200-211, 233-240, 278-296.

3. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэвид Михаил, *Клиническая анестезиология*. Книга 3-я, стр. 149-170.

4. Сатишур О. Е., *Механическая вентиляция легких*, „Медицинская литература”, Москва, 2007, стр. 3-120.

5. Фомичев М. В., *Респираторная терапия у новорожденных*, Практическое пособие, „СпецЛит”, Санкт-Петербург, 2000, стр. 6-73.

6. Black A., Mc Ewan A., *Pediatric and Neonatal Anaesthesia*, London, UK, 2004.

7. Bacalbașa Nicolae, *Anestezie colocvială*, „Editura Didactică și Pedagogică”, București, 2005, p. 232- 244.

8. Cristea I., Ciobanu M., *Ghid de Anestezie și Terapie Intensivă*, Editura Medicală, București, 2003, pag. 689-700, 701-785.

9. Mitre Călin, *Particularități în anestezia și terapia intensivă pediatrică*, Editura Medicală. Universitatea „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003, p. 47- 90.

10. Motoyama E. K., Davis P.J., *Anesthezia for Infants and Children*.-7th. ed. 2006.

Rezumat

Tactica și conduita anestezică optimizată în cazul malformațiilor congenitale cu afectare pulmonară gravă, hipertensiune pulmonară este determinată de modificările fiziopatologice produse de însăși malformația în cauză și de afecțiunile concomitente existente – malformative sau/și somatice. Acești pacienți necesită o conduită anestezică și terapeutică generală foarte apropiată, cu anexarea obligatorie a anumitor particularități individuale, dictate de patologia dată și cea concomitentă.

Summary

The optimal methods and management of anesthesia in patients with congenital malformations associated with severe pulmonary lesions and lung hypertension are presented. Methods of anesthesia are based on physiopathological mechanisms, determined by congenital pulmonary morphological changes and by other malformation or somatic disorders. These patients have a similar management of anesthesia, with some particularities.

MANAGEMENTUL DIAGNOSTIC ÎN UROPATIILE MALFORMATIVE LA COPIL

Victoria Celac, doctorandă, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Natalia Gheorghiu”

Introducere. Uropatia malformativă reno-urinară la copil rămâne o afecțiune gravă, care creează o morbiditate apreciabilă – 33%, o invaliditate – 14,8% și asocierea insuficienței renale cronice – 7,9% [1, 2, 3, 5].

Studiile recente publicate în literatură relevă date importante din punctul de vedere al epidemiologiei uropatiilor malformative la copil, care actualmente ocupă locul 2-3 în structura morbidității generale [4, 6].

Lucrarea se bazează pe datele secțiilor de urologie pediatrică, chirurgia nou-născutului și reanimare chirurgicală din cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în perioada 1998–2008 și însumează un număr de 19478 bolnavi cu patologie reno-urinară, dintre care 4503 (23,11%) copii de vârstă cuprinsă între 0 și 18 ani cu malformații congenitale reno-urinare. Copiii în vârstă de până la 3 ani cu malformații reno-urinare superioare au constituit un număr de 1206 (6,19%) (*tabelul 1*). După cum se poate constata din analiza statistică și din tabel, odată cu creșterea patologiei reno-urinare are loc și o majorare semnificativă a copiilor în vârstă de 0–3 ani cu malformații reno-urinare de la 18,84% în anul 1998 până la 30,02% în anul 2008, ponderea majoră revenind anilor 2005 (30,62%) și 2008 (30,02%).

Tabelul 1

Dinamica morbidității reno-urinare și a malformațiilor congenitale ale aparatului urinar superior la copiii până la 3 ani în anii 1998-2008

Anii	Numărul total de cazuri	Numărul total de copii cu malformații reno-urinare	Numărul malformațiilor reno-urinare la copiii până la 3 ani	Malformațiile reno-urinare la copiii până la 3 ani din numărul total de cazuri, %	Malformațiile reno-urinare la copiii până la 3 ani din numărul total de malformații reno-urinare, %
1998	1807	398	75	4,15	18,84
1999	1669	355	86	5,15	24,23
2000	1562	385	101	6,47	26,23
2001	1700	412	98	5,76	23,79

2002	1680	430	106	6,31	24,65
2003	1769	422	118	6,67	27,96
2004	1815	386	109	6,01	28,24
2005	1933	418	128	6,62	30,62
2006	1689	394	113	6,69	28,68
2007	1913	440	133	6,95	30,23
2008	1941	463	139	7,16	30,02
Total	19478	4503	1206	6,19	26,78

În urma analizei retrospective care a cuprins o perioadă de 10 ani, timp în care am înregistrat 1206 copii în vârstă de până la 3 ani, am constatat că anomaliile cele mai frecvente au fost următoarele (tabelul 2):

1. Hidronefroză congenitală – 24,67%;
2. Reflux vezico-ureteral, gr. I-III – 20,86%;
3. Megaureterohidronefroză refluxantă – 13,87%;
4. Megaureterohidronefroză obstructivă – 12,74%;
5. Rinichi dublu – 7,18%.

Deși uropatiile malformative sunt diferite, manifestările clinico-paraclinice nu diferă semnificativ. Complexitatea tratamentului medico-chirurgical pe care îl necesită acești copii, gama largă și variată de intervenții chirurgicale de amploare mai mare sau minimă efectuate ca opțiune terapeutică au, pe de o parte, particularitățile legate de chirurgia reno-urinară, pe de altă parte, de vârsta, terenul complex al bolnavului și la aceasta se adaugă și calitatea atât a diagnosticului clinic, cât și diagnosticului diferențial.

Gravitatea clinică a malformațiilor reno-urinare asociate cu complicații supraadăugate ne impune obiectivul major, care constă în diagnosticul precoce al anomaliilor renale, fapt care reprezintă o condiție primordială pentru rezolvarea lor și a complicațiilor ce pot grăbi cronicizarea lor.

Tabelul 2

Repartiția malformațiilor congenitale reno-urinare după nozologie la copii până la 3 ani (1998-2008)

Nr. d/o	Caracterul malformației	Numărul malformațiilor congenitale											Total malformații	Total, %
		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008		
1.	Hidronefroza	21	25	23	28	36	32	39	51	49	44	51	395	24,67
2.	Megauretero-hidronefroza obstructivă	11	9	14	17	13	18	18	21	19	31	38	204	12,74
3.	Megauretero-hidronefroza refluxantă	12	15	21	19	24	28	21	35	30	12	9	222	13,87
4.	Reflux vezico-ureteral, gr. I-III	19	18	25	26	30	29	31	34	35	42	46	334	20,86
5.	Rinichi în „potcoavă”	2	2	2	3	2	4	5	2	8	4	2	36	2,25
6.	Rinichi în formă de „L”	3	2	4	3	4	6	3	5	4	3	-	37	2,31
7.	Hipoplazia rinichiului	2	1	2	4	3	5	2	4	2	3	4	32	1,99
8.	Agenezia rinichiului	3	2	3	4	3	5	6	6	5	7	8	52	3,25
9.	Multichistoza renală	2	3	2	4	3	4	5	5	4	6	7	45	2,81
10.	Polichistoza renală	2	3	3	5	7	6	9	7	7	3	2	54	3,37
11.	Anomaliile de rotație a rinichiului	3	3	2	3	4	7	5	2	3	4	3	39	2,44

12	Distopie renală (lombară, iliacă, pelviană)	2	4	1	2	2	3	7	6	3	5	1	36	2,25
13	Rinichi dublu	4	5	7	8	9	12	10	11	9	16	24	115	7,18
Total		86	92	109	126	140	159	161	189	178	180	195	1601	100

Material și metodă. Pe parcursul anilor 2006 –2008, conform datelor oferite de serviciul clinic de urologie pediatrică, chirurgia nou-născutului și reanimare chirurgicală din cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, s-au prezentat pentru examinare și tratament medico-chirurgical 374 de copii cu malformații congenitale reno-urinare ale căilor urinare superioare (anomaliile rinichiului și ureterului). În raport cu numărul total de copii 0-3 ani uropatiile malformative superioare au fost mai frecvente la copii în vârstă de până la 1 an – 198 cazuri (52,9 %) (tabelul 3, fig. 1).

Repartiția bolnavilor cu uropatie malformativă superioară după sex este prezentată în figura 2, din care reiese ponderea predominantă a sexului feminin (55,8%), cu 11,7% mai mult față de cel masculin (44,12%), ceea ce coincide cu datele statisticilor din literatura mondială. Totodată, în comparație cu uropatia malformativă inferioară, aici sexul masculin este afectat mai des din cauza asocierii anomaliilor genitale, care sunt mai evidente (criptorhidia, agenezia, hipoplazia testiculului, hipospadia, hidrocelul etc.).

Tabelul 3

Distribuția cazurilor în funcție de vârsta copiilor pe anii 2006-2008

Vârsta copiilor	Anii			Total bolnavi	Total, %
	2006	2007	2008		
0-3 luni	14	36	38	88	198 52,9
3 luni-6 luni	15	7	14	36	
6 luni-9 luni	13	15	8	36	
9 luni-1 an	16	8	14	38	
1 an-2 ani	19	21	18	58	15,5
2 ani-3 ani	36	41	41	118	31,6
Total				374	100

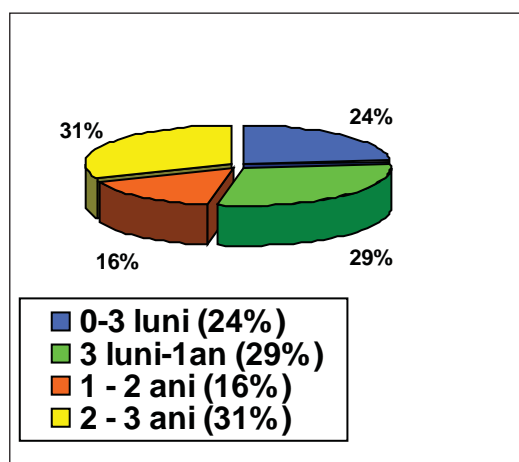


Fig.1. Distribuția cazurilor în funcție de vârsta copiilor pe anii 2006-2008 (total 374 copii)

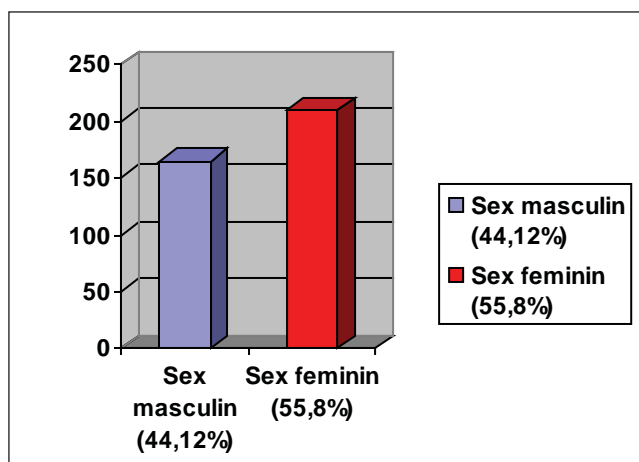


Fig.2. Distribuția cazurilor în funcție de sexul copiilor pe anii 2006-2008 (total 374 copii)

Am selectat 118 copii pentru studii speciale incluse într-o anchetă, conform căreia au fost estimate datele anamnestice: motivele adresării la medic, antecedentele fiziologice (menzis, sarcini, avorturi), stările patologice ale mamei, antecedentele heredo-colaterale, anamneza social-igienică etc., cele clinice, de laborator, explorări imagistice: ecografice (fig. 3, 4), radiologice (fig. 5, 6), scintigrafice (fig. 7, 8) și morfopatologice (fig. 9-12).



Fig. 9. Macropreparat. Megaureterohidronefroză refluxantă în ureterul dedublat cu rinichi dublu:
a) megaureter displazic geniculat;
b) dilatarea hidronefrotică a segmentului pielo-caliceal în rinichiul dublu

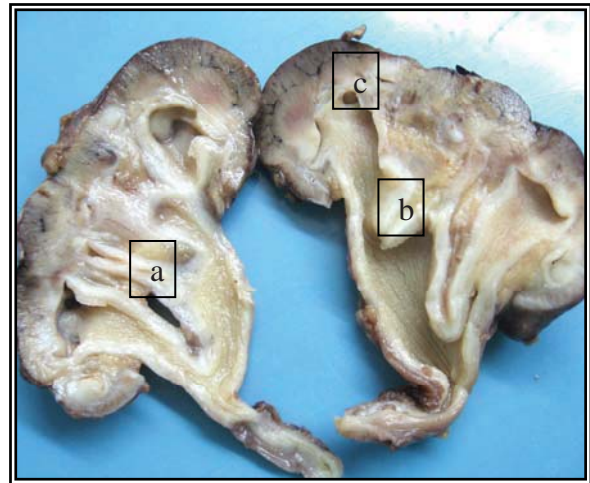


Fig. 10. Macropreparat. Pelvis dedublat parțial „bifid pelvis”:
a) deformarea moderată hidronefrotică a pelvisului dedublat, îngroșat;
b) calicii hidronefrotice schimbate;
c) nefrită focală în aspect sclero-cicatricial

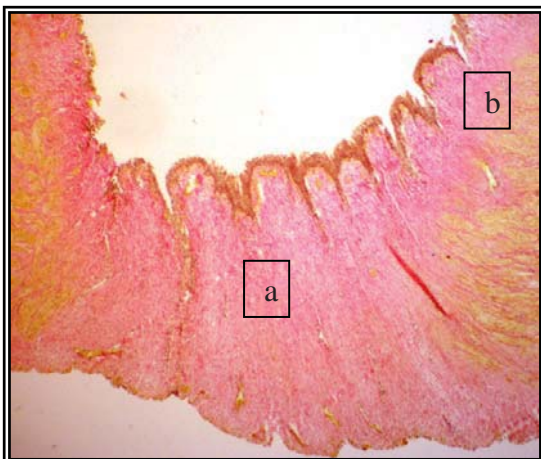


Fig. 11. Segmentul pelvic în stenoza joncțiunii pelvio-ureterale:
a) zona de aplazie focală totală a tunicilor musculare;
b) hipertrofia musculară și modificări sclerotice ale tunicii conjunctiv subepiteliale.
Colorație van Gieson. 2,5x10

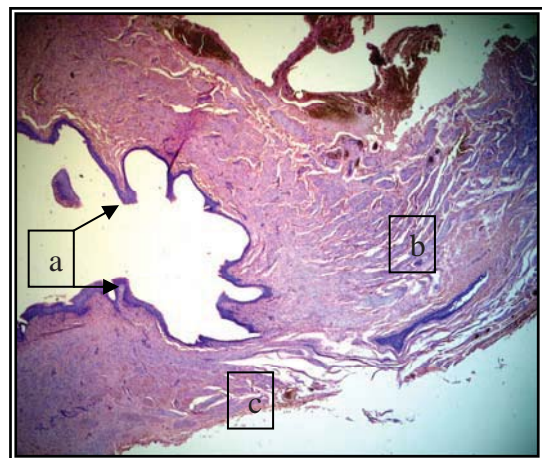


Fig. 12. Stenoză în joncțiunea pelvio-ureterală:
a) deformarea în formă de vrilă a segmentului pelvic cu pli circular;
b) stenoză a lumenului în aspect spiralat;
c) aplazia asimetrică a tunicii musculare.
Colorație hematoxilin-eozină. 2,5x10

Rezultate și discuții. Analiza materialului prezentat permite câteva considerații legate de atitudinea optimă pe care o are de adoptat chirurgul urolog în fața unui astfel de contingent de bolnavi. O primă problemă care se pune este opțiunea între o operație radicală sau o operație paliativă. Fără îndoială că în opțiunea radical-paliativă ponderea hotărâtoare o are caracterul uropatiei malformative, complicațiile asociate, vârsta, patologiile asociate sau alte anomalii congenitale. Odată aleasă opțiunea pentru o operație radicală, chirurgul trebuie să aleagă între efectuarea acesteia într-un timp sau în mai mulți timpi succesivi. În cazul operațiilor în serii, dictate de necesitatea de a pregăti căile renourinare (calice, bazinet, ureter), am pledat pentru operația într-un timp la nefrostomie sau cateterismul vezicii urinare pentru decompresia lor și lichidarea procesului inflamator.

Rezultatele studiului ne-au permis să specificăm următorii factori de risc în apariția uropatiilor malformative:

1. Factorii exogeni fizici (radiații ionizante); chimici (preparate medicamentoase ca: cortizonul, antibiotice, sulfanilamide, hormonii sexuali, insulina); substanțe chimice (alcool, droguri) – 3,2 %;
2. Terenul matern (mame diabetice, renale, cu hipertensiune arterială etc.) – 6,7 %;
3. Infecții intrauterine – 7,1 %;
4. Cauze multifactoriale – 29 %;
5. Cauze neidentificate – 54 %.

Analizând datele anamnestice, am relevat următorii factori, care au condiționat agravarea maladiei de bază și stării generale a copiilor:

- statutul social-igienic nefavorabil al părinților și respectiv adresarea tardivă la medic (13%);
- nediagnosticarea uropatiei malformative de către medicul de familie și ca rezultat tratamentul medical necorespunzător (17%) sau, în cazurile când malformația ia aspectul unei maladii (pancreatită acută, colică intestinală, bronhopneumonie, anemie etc.), îndreptarea pacientului în diverse staționare (gastrologie, pulmonologie, hematologie etc.) (34%);
- neeficacitatea tratamentului conservator, mai ales când pe malformația reno-urinară s-au greșit complicațiile pio-inflamatorii sau în cazul uropatiei obstruative (36%), care în evoluția sa este mult mai gravă decât cea neobstruativă.

Diagnosticul uropatiilor malformative congenitale în toate cazurile a fost stabilit pe baza suspiciunii clinice, examinărilor paraclinice, intraoperatorii și histopatologice. Diagnosticul a evaluat în următoarele etape:

- antenatală (ecografia uterului gravid efectuată la a 15-a – 17-a săptămână de gestație, apoi la 20 – 22 și 34 – 36 săptămâni);
- postnatală (examinarea clinică a bolnavului, laboratorul (**teste biochimice, teste de retenție azotată (ureea, creatinina, acidul uric** etc.), ecografia renală, cistoureoscopia, teste urodinamice (ritmul urinar etc.), imagistice (radiografia reno-vezicală simplă, urografia intravenoasă, cistoureografia micțională, scintigrafia renală), studiul histopatologic al materialului intra- și postoperator etc.

Informațiile pe care le-au furnizat explorările de mai sus au fost adaptate de la caz la caz, în raport cu starea pacientului și interpretate în contextul fiziopatologic al organismului copilului în creștere și în special al aparatului urinar.

Intervențiile chirurgicale la care au fost supuși acești pacienți au fost dictate de vârsta copilului, caracterul uropatiei malformative, localizarea la nivelul tractului reno-urinar, existența și caracterul complicațiilor, prezența anomaliilor asociate, starea markerilor biochimici studiați etc.

Bolnavii au fost evaluați postoperator și spitalizați la 3-6 luni sau 2 ani și urmăriți clinic, biologic, imagistic, practicându-se, în funcție de caz, unele investigații complementare cum ar fi cistouretrografia, scintigrafia renală etc.

Concluzii

1. Creșterea frecvenței uropatiilor malformative în ultimii ani este condiționată în special de ameliorarea diagnosticului antenatal și în primii ani de viață.

2. Analiza datelor anamnestice (motivele adresării la medic, antecedentele fiziologice: menzis, sarcini, avorturi, afecțiunile mamei, antecedentele heredo-colaterale, anamneza social-igienică etc.) ne-au orientat spre aprofundarea examenului sistemului urogenital.

3. Modificările întâlnite la analiza multidimensională efectuată la pacienții cu uropatii malformative congenitale coincid și în mare măsură cu cele menționate în literatură. Totuși, modificările markerilor biochimici constituie un argument în plus pentru gradul de afectare a țesuturilor sistemului reno-urinar.

4. Diagnosticarea precoce a uropatiilor congenitale reno-urinare este justificată de gravitatea clinică persistentă, evoluția fatală a unui mare număr de cazuri cu acțiune de durată deosebit de drastică asupra parenchimului renal și consecințe nefaste asupra organismului copilului.

Bibliografie selectivă

1. Bernic Jana, *Infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. Aspecte clinico-paraclinice și medico-chirurgicale.* // Autoreferatul tezei de doctor habilitat în șt. medicale, Chișinău, 2008, p. 47.
2. Curajos B., Curajos A., Bernic J. și coaut., *Diagnosticul precoce al anomaliilor congenitale ale aparatului urogenital la nou-născuți și copii de vârstă fragedă.* AȘ a ACPU RM. Chișinău 2007, vol IX., pag. 53-54.
3. Hiraoka M., *Medical management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract.* // *Pediatr. Int.*, 2003 Oct., 45(5): p.624-633.
4. Гельдт В.Г., Кузовлева Г.И., *Диагностика пороков мочевого выделительной системы у новорожденных и грудных детей.* // *Педиатрия*, 2006, №1, с. 87-94.
5. Игнатова М.С., *Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века.* // *Педиатрия*, 2007, т. 86, №6, с.6-13.
6. Чехонацкая М.Л., Глыбочко П.В., Демидов В.Н., *Пренатальная дифференциальная диагностика пороков развития мочевого выделительной системы плода.* *Урология*, 2005, №4, с. 69-72.

Rezumat

În studiu sunt expuse datele examinării multiplanice a 374 de copii cu malformații congenitale reno-urinare ale căilor urinare superioare, care au fost examinați și tratați medico-chirurgical în secțiile de urologie pediatrică, chirurgia nou-născutului și reanimare chirurgicală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” pe parcursul anilor 2006-2008. Momentul-cheie constă în examinarea sistematică și corectă a copilului atât în perioada antenatală, cât și în cea postnatală pentru determinarea formei și gradului de afectare a tractului urinar, complicațiilor supraadăugate și aplicarea tratamentului individualizat.

Summary

The authors present the results of complex study and treatment of 374 patients in the age of 0-3 years with congenital malformations of reno-urinary system admitted in the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu” in the 2006-2008 period of time. The important moment of study consist of correct and regular complex inspection of reno-urinary system in antenatal period, and in postnatal period of time and the subsequent stages of development of the child for definition of the form, degree of a lesion of the urinary tract, the attached complications, and applications of individual treatment.

ROLUL ENZIMELOR PLASMATICE ÎN URINĂ LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ PRIMARĂ

Angela Ciuntu, dr. în medicină,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Glomerulonefritele primare (GNP) reprezintă o grupă heterogenă de afecțiuni patologice declanșate, în principal, de dereglări imunologice cu semne clinico-morfologice inflamatorii ale glomerulelor. Afecțiunile date ocupă locul doi în structura morbidității reno-urinare la copii, iar după datele Asociației Internaționale a Nefrologilor ele ocupă locul doi în structura cauzelor insuficienței renale cronice. GNP cu sindrom nefrotic (SN) la copii au o evoluție către recidivare, iar în 5-20% cazuri dezvoltă glomerulonefrita cronică, în patogenia GNP și a complicațiilor GNP [1, 11, 15].

Un rol major îl joacă proteazele susceptibile, începând cu enzimele de coagulare și până la enzimele responsabile de acțiunea bactericidă, „trecând” prin enzime ce degradează anumiți neuro-mediatori.

Totuși, în ce privește participarea enzimelor plasmatică în etiopatogenia GNP, datele din literatură sunt controversate. Un argument pozitiv este prezența lor în urină. Se pare că enzimele proteolitice sunt cheia reacției inflamatorii, intervenind în medierea răspunsului gazdei la inflamații.

În prezent în urină se determină activitatea aproximativ a 70 de enzime și izoenzime – indicatori sensibili ai afectării organelor interne și în primul rând ai rinichilor. Este dovedit că în condiții fiziologice principala sursă de enzime este plasma sanguină, celulele epitelului canaliculelor renale, epiteliul celulelor tractului urinar etc.

Enzimele care se excretă cu urina sunt grupate în 4 clase: oxidoreductaze, transferaze, hidrolaze și ligaze.

La pacienții practic sănătoși prin procedeul de filtrație glomerulară din plasmă în urină se excretă numai acele enzime, a căror masă moleculară este mai mică de 70 kDa (amilaza, pepsinogen, lipaza), iar enzimele cu masa moleculară mai mare nu trec prin filtrul glomerular. În stările patologice, odată cu sporirea permeabilității membranei bazale a glomerulelor, devine posibilă excreția cu urina a enzimelor cu masa moleculară mai mare de 70 kDa.

Reabsorbția selectivă a enzimelor în stările fără patologii permite ca unele enzime după filtrația în glomerulele complete să se reabsoarbă în canaliculele proximale contorte.

Un șir de metode contemporane permit depistarea, iar în unele cazuri precizarea repartizării enzimelor în diferite porțiuni ale nefronului. S-a constatat că enzimele ce se elimină cu urina sunt localizate în toate regiunile nefronului, însă în general sunt concentrate în aparatul proximal al canaliculelor renale. Aici sunt concentrate peste 30 de enzime lizozomale și membranare.

Într-o oarecare măsură unele enzime (izoenzime) au specificitate regională. O asemenea activitate enzimatică mai înaltă în glomerule este caracteristică pentru fosfataza acidă, iar în canaliculele proximale contorte –N-acetil- β -glucozaminidaza (NAG β). Izoenzima LDH1 se conține îndeosebi în stratul cortical al rinichilor. Pe de altă parte, este necesar să menționăm înalta capacitate compensatorie a rinichilor în cazul maladiei și lezărilor toxice. Acest fapt este determinat de potențialul funcțional înalt al rinichilor, care în primul rând depinde de numărul mare al nefronilor și de vascularizarea lor [9, 10, 13].

Un șir de enzime în urină au o proveniență renală. Este cunoscut că testul renal este reprezentat de stratul medular (20%), parenchimic (70%) și papile (8%). Repartizarea enzimelor în diferite sectoare ale nefronului deține particularități speciale. În corpusculii renali a fost depistată o cantitate neînsemnată de enzime. Se consideră că cea mai mare parte a enzimelor trece în urină din sectoarele proximale ale nefronului.

Enzimele organitelor celulelor epiteliale ale canaliculelor renale sunt repartizate neuniform. Membrana plasmatică a epitelului conține γ -glutamyltransferaza (γ .GTP), fosfataza acidă (FA). În citoplasmă se găsește LAP, LDH, MDH; în lizozimi – arisulfataza, β -galactozidaza, β -glucozaminidaza (NAG β); în mitocondrii – ASAT, glutamatdehidrogenaza, succinatdehidrogenaza și al. [3, 5, 7, 9, 13].

Este demonstrat că enzimuria într-o măsură mică corelează cu proteinuria, deci dereglările proceselor de filtrație glomerulară nu sunt cauza principală a hiperenzimuriei. Studiile denotă că sporirea activității enzimatică în urină reflectă lezarea canaliculelor renale.

În dependență de gradul și profunzimea lezării, în urină se elimină enzimele care au o localizare subcelulară diferită. La copiii cu lezări neînsemnate ale țesutului renal crește activitatea enzimelor, legate de membrana plasmatică. În lezările majore sporește activitatea enzimelor citoplasmatică și lizozomale. Creșterea activității enzimelor mitocondriale corespunde proceselor necrotice ale celulelor nefroteliului, ceea ce s-a constatat prin cercetarea morfologică a țesutului renal [14, 17].

Extravazarea enzimelor din celulele canaliculelor renale în urină se lămurește prin ipoteza conform căreia enzimuria este legată de lizozomotropism. Agenții lizozomotropici se reabsorb de către celulele epiteliale ale segmentului proximal al nefronului prin endocitoză (pinocitoză), după vacuolele endocitotice se contopesc cu lizozimii. După digestia din lizozomi „corpurile rămase” sau rămășițele sunt excretate în lumenul canaliculelor renale. Această ipoteză lămurește pătrunderea în urină în primul rând a enzimelor lizozomale [8, 16].

Vascularizarea diferitor structuri ale rinichilor este diferită: în stratul cortical și medular extern prevalează metabolismul aerob, iar în stratul intern medular și în papile renale – cel anaerob.

În clinică monitorizarea enzimelor în urină se face pentru diagnosticul și diagnosticul diferențial al patologiilor renale, având ca scop:

- a) recunoașterea tipului lezării nefronului atât în patologia renală, cât și cea nerenală;
- b) diagnosticarea crizelor de respingere a transplantului renal;
- c) aprecierea acțiunii nefrotactice a medicamentelor;
- d) diagnosticul formelor latente ale nefropatiilor în baza majorării excreției enzimelor cu urina după administrarea substanțelor lizozomotropice;

e) ameliorarea diagnosticului diferențial al maladiilor infecțioase ale rinichilor și vezicii urinare;

f) diagnosticarea nefroptozei etc.

Studiile recente denotă că diagnosticul glomerulonefritei cronice, formelor latente trenante și hipertenzive, în practica clinică prezintă unele dificultăți. Evaluarea activității N-acetil- β -glucozaminidazei (NAG) rămâne un test sensibil, care reflectă activitatea procesului patologic în rinichi și nu depinde de prezența în urină a leucocitelor sau eritrocitelor, corelând totodată cu nivelul albuminuriei și activitatea procesului patologic în rinichi. Activitatea mai ridicată a NAG s-a stabilit pentru formele extracapilare și membranoase ale glomerulonefritei, cel mai scăzut indice pentru forma focal-proliferativă a GN. Cauza cea mai reală a majorării excreției NAG în glomerulonefrită nu este permeabilitatea înaltă a membranei bazale, dar lezarea parenchimului renal [3, 7, 9, 10].

O problemă importantă constituie hipertensiunea arterială. Rolul mecanismelor renale în constituirea indicilor care nu diferă de normă este bine cunoscut, dar există un șir de aspecte încă neelucidate: există oare legătură între tensiunea arterială și activitatea enzimelor în urină; care este mecanismul lor?

S-a stabilit o dependență directă între indicii sistolici ai tensiunii arteriale și activitatea NAG? În același timp terapia hipotenzivă în decurs de 3 luni a dus la scăderea autentică a tensiunii arteriale, în lipsa schimbărilor activității NAG în urină [4, 14].

Anumite dificultăți în diagnostic prezintă hipertonia vasorenală. Prezența stenozei arterei renale depistate cu ajutorul aortografiei nu a permis elucidarea importanței funcționale a acesteia și dacă majorarea tensiunii arteriale este determinată de stenoză.

O problemă actuală în transplantul renal este diagnosticul precoce al reacției de rejet al transplantului. Studiile efectuate într-un șir de clinici au demonstrat că un indicator sensibil al acestor reacții este activitatea sporită a NAG în urină. Studiarea în complex a activității NAG și γ -GTP ridică nivelul informativ al diagnosticului în reacțiile precoce și reacțiile tardive de rejet al transplantului renal. În pofida numeroaselor studii, mecanismele dezvoltării maladii sunt elucidate incomplet. Există puține studii care ar elucidă importanța enzimuriei în depistarea riscului relativ de dezvoltare a complicațiilor, în aprecierea evoluției și prognosticului GN primare la copii. Până în prezent nu au fost stabilite criteriile de diagnostic diferențiat al diverselor forme GN primare la copil, atât sub aspect clinico-evolutiv, cât și pentru identificarea cazurilor cu risc de evoluție nefavorabilă. Nu sunt elucidate schimbările enzimice care survin pe parcursul și după tratamentul imunosupresiv [6, 8, 15].

Scopul studiului. Aprecierea indicilor enzimatici și rolul clinico-evolutiv în glomerulonefrita primară la copil.

Material și metode. Studiul se axează pe evaluarea activității enzimelor plasmatică în urină la etapele clinico-evolutive la 155 de copii cu GN primară în stadiul funcțional-compensator. Copiii au fost repartizați în 2 loturi: glomerulonefrită acută (GNA) – 105 copii și glomerulonefrită cronică (GNC) – 50 de copii. Grupul de control a constituit 20 de copii practic sănătoși.

Diagnosticul clinic a inclus examenul obiectiv, bazat pe anamneză, examenul clinico-biochimic care a inclus metode tradiționale de cercetare și special selectate. Fosfataza alcalină a fost determinată după metode Bessey, Lowry, Brock. γ -glutamyltranspeptidaza (γ -GTP) a fost apreciată după metoda descrisă de Колб В.Г., Камышников В.С.

Activitatea pseudocolinesterazei (PCE) a fost evaluată în baza instrucțiunii la setul de reactive BIO-LA-TEST, LACHEMA (Cehia).

Rezultate. Rezultatele de evaluare a activității γ -GTP și fosfatazei alcaline, enzime localizate în membranele plasmatică ale epiteliului canaliculelor proximale ale nefronului, în urină la copii cu glomerulonefrită primară sunt reflectate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Activitatea enzimelor plasmatică în urină la copiii cu glomerulonefrită (nmol/s.g. creatinină)

Grupa de cercetare	γ -GTP		Fosfataza alcalină	
	Acutizare	Remisie	Acutizare	Remisie
Martor (n=20)	0,08 ± 0,003	0,08 ± 0,003	0,13±0,02	0,13±0,02

1. GNA sindrom nefritic (n=50)	0,16 ± 0,007***	0,12 ± 0,004	0,21 ± 0,02**	0,16 ± 0,01 p ₁ < 0,05
2. GNA, sindrom nefritic cu retenția ureei (n=15)	0,25 ± 0,02***	0,20 ± 0,03**	0,19 ± 0,009*	0,13 ± 0,01 p ₁ < 0,05
3. GNA, sindrom nefrotic (n=15)	0,24 ± 0,05**	0,19 ± 0,04*	0,22 ± 0,003**	0,17 ± 0,02
4. GNA, sindrom nefrotic, evoluție trenantă (n=15)	0,17 ± 0,02***	0,14 ± 0,02**	0,36 ± 0,025**	0,26 ± 0,03**
5. GNA, sindrom nefrotic, hipertensiune hematurie (n=10)	0,25 ± 0,03*	0,17 ± 0,035	0,24 ± 0,04	0,15 ± 0,03
1. GNC, formă nefrotică (n=20)	0,31 ± 0,03***	0,27 ± 0,03***	0,20 ± 0,02*	0,17 ± 0,02 p ₁ < 0,05
2. GNC, formă mixtă – cu hipertensiune (n=10)	0,23 ± 0,02***	0,19 ± 0,01***	0,46 ± 0,03***	0,23 ± 0,03** p ₁ < 0,05
– fără hipertensiune (n=10)	0,22 ± 0,01***	-	0,38 ± 0,07**	-
3. GNC, forma hematurică (n=10)	0,17 ± 0,025	0,07 ± 0,01 p ₁ < 0,05	0,32 ± 0,06*	0,16 ± 0,02 p ₁ < 0,05

Notă: în raport cu valorile matorului: *P<0,05; ** P<0, 01; P<0,001; P₁ – autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat în acutizare.

Analiza rezultatelor obținute a demonstrat o creștere a nivelului γ -GTP în urină la toate grupele de pacienți în perioada acutizării maladii. S-a înregistrat o majorare semnificativă a γ -GTP în urină la pacienții cu GNA sindrom nefritic cu retenția ureei și GNA sindrom nefrotic și sindrom nefrotic, hipertenzie, hematurie de 3 ori în raport cu grupul-martor ($0,08 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină).

În perioada remisiei în toate grupele de pacienți cu GNA s-a semnalat o tendință de reducere a activității γ -GTP în urină, dar care însă rămâneau destul de înalte față de valorile normale, cu excepția GNA, sindrom nefritic și sindrom nefrotic, hipertenzie, hematurie, unde n-au fost depistate modificări concludente. O dinamică similară a modificărilor suportate de γ -GTP în cele două perioade ale maladii s-a înregistrat la pacienții cu GNC, dar ele au fost mai exprimate. Astfel, activitatea γ -GTP în urină la copiii cu GNC formă nefrotică a consemnat o creștere a acesteia de 4 ori (de la $0,08 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină în normă până la $0,31 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,001$).

La pacienții cu forma mixtă cu hipertensiune și mixtă fără hipertensiune activitatea γ -GTP în urină a sporit de 2,8 ori, pe când la pacienții cu forma hematurică – numai de 2 ori comparativ cu valorile matorului.

În perioada remisiei are loc o tendință slabă de reducere a γ -GTP în urină la copiii cu GNC în raport cu valorile inițiale la internare, dar care însă nu ating nivelul grupului-martor, cu excepția bolnavilor cu formă hematurică, când nivelul γ -GTP în urină s-a normalizat.

Astfel, datele obținute demonstrează că în GNC are loc afectarea pronunțată a canaliculelor contorte proximale, mai ales la pacienții cu forma nefrotică a GNC, și o afectare moderată la bolnavii cu forma mixtă a GNC.

În GNC sindromul nefritic cu retenția ureei și sindrom nefrotic, hipertenzie, hematurie s-a semnalat afectarea de gravitate medie a canaliculelor proximale.

Activitatea γ -GTP corelează cu activitatea procesului patologic în rinichi, fiindcă acest ferment este parțial localizat în membrana citoplasmică și parțial în aparatul Golgi. Majorarea activității γ -GTP în urină la copiii cu glomerulonefrită denotă prezența leziunilor la nivelul membranelor citoplasmice ale canaliculelor contorte proximale. Totodată creșterea activității γ -GTP în urină reflectă apariția modificărilor patologice în stadiul precoce al lezării rinichilor la nivelul membranelor plasmice.

Fosfataza alcalină este o enzimă membranară, preponderent localizată în epiteliul cu marginea „în perie” al canaliculelor renale proximale și de aceea nivelul ei în urină poate reflecta gradul tulburării funcției acestora.

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că în perioada manifestărilor clinice are loc creșterea activității fosfatazei alcaline în urină pentru toate variantele clinice ale GNA și GNC.

Remarcăm că la pacienții cu GNA sindrom nefrotic evoluție trenantă activitatea fosfatazei alcaline a sporit aproape de 3 ori (de la $0,13 \pm 0,020$ nmol/s.g. creatinină în normă până la $0,36 \pm 0,025$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$), pe când la pacienții cu sindrom nefrotic numai de 1,7 ori (creștere până la $0,22 \pm 0,003$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$) în raport cu valorile normale.

La pacienții cu sindrom nefrotic, hipertenzie, hematurie activitatea enzimei date s-a majorat de 2 ori ($0,24 \pm 0,04$ față de $0,13 \pm 0,02$ nmol/s.g. creatinină, în normă).

În perioada remisiei clinice activitatea fosfatazei alcaline rămâne a fi majorată la pacienții cu GNA, sindrom nefrotic, evoluție trenantă, pe când în toate celelalte grupe de pacienți funcționalitatea fosfatazei alcaline practic este în limitele normale.

Modificările activității fosfatazei alcaline în urină la pacienții cu GNC au fost mai pronunțate. Astfel, în GNC forma mixtă cu hipertensiune nivelul enzimei a sporit de 3,5 ori (de la $0,13 \pm 0,02$ nmol/s.g. creatinină până la $0,46 \pm 0,03$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$), iar în forma mixtă fără hipertensiune aceasta a depășit de 3 ori ($0,38 \pm 0,07$ nmol/s.g. creatinină, $p < 0,01$) valorile de referință.

La pacienții cu forma hematurică activitatea enzimei date s-a majorat de 2,5 ori comparativ cu grupul-martor, iar în GNC forma nefrotică a crescut de 1,5 ori ($p < 0,05$). În perioada remisiei clinice activitatea fosfatazei alcaline descrește, revenind la nivelul grupului-martor, cu excepția GNC forma mixtă, unde enzimuria continuă să aibă valori sporite ($p < 0,01$).

În temeiul datelor obținute de noi și luând în considerație faptul că majorarea activității fosfatazei alcaline în urină denotă lezarea epiteliului cu marginea „în perie” a canaliculelor renale, putem conchide despre o afectare pronunțată a citomembranelor canaliculelor renale la pacienții cu GNC forma mixtă atât cu hipertensiune, cât și fără hipertensiune și în GNA sindrom nefrotic evoluție trenantă și afectare moderată în GNC forma hematurică. În GNA sindrom nefrotic și nefrotic cu retenția ureei se atestă o afectare ușoară a citomembranelor canaliculelor contorte proximale. Activitatea fosfatazei alcaline corelează cu activitatea procesului patologic în rinichi, deoarece această enzimă este localizată practic numai în membranele citoplasmice ale epiteliului tuburilor renale.

După cum se știe, patologia glomerulară se caracterizează prin tulburări de grad divers al permeabilității filtrului glomerular. Momente inițiale în apariția proteinuriei servesc defectele de focar ale membranei bazale glomerulare, care se pot produce sub formă de microperforații, denudare de focar a podocitelor. Prin aceste defecte de focar proteinele trec în cavitatea capsulei, ceea ce modifică sarcina electrică a peretelui capilar și conduce la apariția proteinuriei. În acest context un interes deosebit prezintă determinarea în urină a pseudocolinesterazei (PCE). Aceasta este o enzimă serică cu o masă moleculară mare (348 kDa), care nu se conține în țesutul renal și elementele figurate ale sângelui, iar în condiții fiziologice practic nu trece prin filtrul renal.

Rezultatele de determinare a activității PCE la copii cu GNA și GNC au fost incluse în tabelul 2, din care deducem că nivelul funcțional al PCE în urină s-a majorat la toți pacienții atât cu GNA, cât și cu GNC. Astfel, în perioada manifestărilor clinice la pacienții cu diverse forme clinice ale GNA, activitatea PCE a crescut autentic de 1,5-1,7 ori în raport cu grupul-martor.

Tabelul 2

Activitatea pseudocolinesterazei (PCE) în urină la copiii cu glomerulonefrită (nmol/s.g. creatinină)

<i>Grupa de cercetare</i>	<i>Acutizare</i>	<i>Remisie</i>
Martor (n=20)	$0,62 \pm 0,031$	$0,62 \pm 0,031$
1. GNA sindrom nefrotic (n=50)	$0,94 \pm 0,05^{***}$	$0,76 \pm 0,05^*$ $p_1 < 0,05$
2. GNA, sindrom nefrotic cu retenția ureei (n=15)	$0,98 \pm 0,07^{***}$	$0,69 \pm 0,067$ $p_1 < 0,01$
3. GNA, sindrom nefrotic (n=15)	$1,05 \pm 0,18^*$	$0,68 \pm 0,11$
4. GNA, sindrom nefrotic, evoluție trenantă (n=15)	$1,02 \pm 0,14^*$	$0,76 \pm 0,13$

1. GNC, formă nefrotică (n=20)	1,44 ± 0,18***	1,07 ± 0,14**
2. GNC, formă mixtă – cu hipertensiune (n=10)	2,93 ± 0,28***	1,97 ± 0,01*** p ₁ < 0,05
3. GNC, forma mixtă fără hipertensiune (n=10)	2,04 ± 0,27***	-
4. GNC, forma hematurică (n=10)	1,12 ± 0,16*	0,72 ± 0,11

Notă: în raport cu valorile matorului: *P<0,05; ** P<0, 01; P<0,001; P₁ – autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat în acutizare.

În perioada remisiei activitatea PCE în urină scade față de valorile inițiale, până la nivelul matorului, cu excepția GNA sindrom nefritic, când normalizarea enzimei nu s-a produs, cu toate că se remarcă tendința de reducere a acesteia. Cercetările efectuate au demonstrat că cea mai pronunțată enzimurie pseudocolinesterazică s-a înregistrat în GNC forma mixtă cu hipertensiune (sporită de 4,7 ori față de valorile normale). Pentru celelalte variante clinice ale GNC sunt caracteristice valori mai reduse ale PCE. Astfel, forma mixtă fără hipertensiune decurge cu o sporire de 3,3 ori a nivelului PCE (2,04 ± 0,27 nmol/s.g. creatinină, p<0,001), iar forma nefrotică – cu o creștere de 2,3 ori (până la 1,44 ± 0,18 nmol/s.g. creatinină, p<0,01), în raport cu 0,62 ± 0,031 nmol/s.g. creatinină în normă. În perioada remisiei nivelul de enzimozactivitate PCE în urină în GNC descrește, continuând să rămână la valori majorate, peste nivelul de enzimozactivitate al matorului (p<0,01).

În baza rezultatelor studiului dat putem concluda că în diverse forme clinice ale GN au loc tulburări de grad diferit ale permeabilității filtrului glomerular. Creșterea pregnantă a activității PCE în urină se atestă în GNC forma mixtă cu hipertensiune și fără hipertensiune, ceea ce indică asupra leziunii pronunțate a membranelor bazale glomerulare și care decurg cu micșorarea funcțiilor și rezistență la terapia efectuată.

În GNC formele nefrotică și hematurică se constată o creștere mai puțin exprimată a activității PCE în urină, determinată, după cum se vede, de prezența unor modificări mai moderate ale permeabilității filtrului glomerular caracteristice pentru aceste forme ale maladiei.

Concluzii

1. Monitorizarea activității enzimaticice în urină reprezintă indici biochimici informativi, care permit subtilizarea mai exactă a patogeniei GN, reflectă obiectiv intensitatea procesului inflamator, gradul de alterare a membranelor celulare, topografia leziunilor, permit prognozarea complicațiilor și specificarea diagnostică a diferitor variante de glomerulonefrită primară la copil.

2. În stadiul activ al glomerulonefritei activitatea enzimatică în urină se modifică neunivoc: valori mai elevate se constată la copiii cu glomerulonefrite cronice și la copiii cu forme nefavorabile de pronostic.

3. În perioada remisiei clinico-biochimice hiperenzimuria manifestă tendințe de diminuare, dar nu revine la valori normale, ceea ce indică asupra instabilității remisiei.

Bibliografie selectivă

1. Abrantes M.M., Cardoso L.S.B., Lima E.M., Silva J.M.P., Diniz J.S., Bambirra E.A., Oliveira E.A., *Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis*. *Pediatr Nephrol* (2006) 21:1003-1012.

2. Abeyagunawardena A.S., Sebire N.J., Risdon R.A., Dillon M.J., Rees L., Van't Hoff W., Kumarasiri P.V., Trompeter R.S., *Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis*. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:215-221.

3. Branten A.J., Du Buf-Vereijken P.W., Klasen I.S., Bosch F.H., Feith G.W., Hollander D.A., Wetzels J.F., *Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study*. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:169-174.

4. Cases A., Coli E., *Dlipidemia and the progression of renal disease in chronic renal faifcre patients*. *Kidney Int Suppl* (2005) 99:S87-93.

5. Calbrera-Abreu J.C., *γ-Glutamyltransferase: value of its measuement in paediatrics*/J.C. Calbrera-Abreu, A.Green// *Ann.Clin.Biochem.* – 2002-vol.39.-p.22-25.

6. Caliskan S., Ficicioglu C., Hacibekiroglu M., Mikia S., Kasapkopur O., Sever L., Aydin A., Arisoy N., *Tubular markers in children with insulin-dependent diabetes mellitus.* //Turk.J.Pediatr.-1997, Apr.-Jun: 39(2):213-88.
7. Caliskan S., Hacibekiroglu M., Sever L., Ozbay G., Arisoy N., *Urinary N acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta 2-microglobulin excretion in primary nephrotic children.* Nephron.1996;72:401-404.
8. Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D., Lemley K.V., Eddy A., Ingelfinger J., *Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE).* Pediatrics. 2000;105:1242-1249.
9. Hosoi H., Asakura Y., Irie M., Hataya N., Tsunoda M., Ohki Y., Mineda T., Teshirogi T., *The 24 h-urinary excretions of albumin, beta 2-microglobulin and N acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with IDDM.* //Nippon Ika Daigaku Zasshi. – 1989, Jun:56(3):241-4.
10. Ikenaga H., Suzuki H., Isbii N., Itoh H., Saruta T., *Ensymuria in non-insulin dependent diabetic patients:sign of tubular cel dysfunction.* Clin Sci (Colch) 1993 Apr; 84(4):469-75.
11. Kim J.S., Bellew C.A., Silverstein D.M., Aviles D.H., Boineau F.G., Vehaskari V.M., *High incidence of inițial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome.* Kidney Int. 2005 ;68:1275-1281.
12. Korbet S.M., *Treatment of primary focal segmentai glomerulosclerosis.* Kidney Int (2002) 62:2301-2310.
13. Fede C., Conți G., Chimenz R., Ricca M., *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta2-microglobulin: prognostic markers in idiopathic nephrotic syndrome.* J Nephrol. 1999;12:51-55.
14. Shankland S.J., *The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis.* Kidney Int (2006) 69:2131-2147.
15. Paik K.H., Lee B.H., Cho H.Y., Kang H.G., Ha I.S., Cheong H.I., Jin D.K., Moon K.C., Choi Y., *Primary focal segmentai glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis.* Pediatr Nephrol (2007) 22:389-395.
16. Perico N., Codreanu I., Schieppati A., Remuzzi G., *Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies.* Kidney Int Suppl (2005) 94.S79-S82.
17. Wolf G., Schroeder R., Ziyadeh F.N., Stahl R.A., *Albumin up-regulates the type II transforming growth factor-beta receptor in cultured proximal tubular cells.* Kidney Int (2004) 66:1849-1858.

Rezumat

Determinarea activității enzimelor plasmatice în urină reprezintă un criteriu diferențial-diagnostic în diferite variante ale GN, de apreciere a gravității, intensității procesului inflamator și de prognozare a complicațiilor.

Summary

Evaluation of the enzymes activity in the urine represents one of the major criteria for differential diagnosis in various clinical forms of glomerulonephritis. This may be applied in the assessment of the severity, inflammation intensity and outcomes prognosis.

EVALUAREA ASTMULUI BRONȘIC PEDIATRIC ASOCIAT REFLUXULUI GASTRO-ESOFAGIAN PATOLOGIC PRIN APRECIEREA INDICILOR FUNCȚIONALI RESPIRATORII

Svetlana Șciuca, dr. h. în medicină, prof. univ., **Ianoș Adam**, doctorand,
Rodica Selevestru, doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Victor Rașcov**, medic
 endoscopist, **Olga Belâi**, medic funcționist, IMSP ICȘOSMC

În secolul XX cercetările științifice vizau preponderent analiza particularităților anatomofiziologice ale mecanismelor de reglare neuro-endocrină a segmentului eso-gastric, studiul aspectelor diagnostice și de tratament al complicațiilor refluxului gastro-esofagian (RGE). Actualmente vizorul cercetătorilor este îndreptat spre depistarea altor verigi posibile patogenice în declanșarea manifestărilor extradigestive, inclusiv respiratorii ale bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE). Actualitatea studiului manifestărilor extradigestive la copiii cu reflux gastro-esofagian este condiționată de următoarele circumstanțe: predominarea manifestărilor bronhopulmonare, pseudocardiace, a afecțiunilor

dentare și ale organelor ORL asupra simptomaticii digestive, prezența formelor atipice, atenuate în evoluția BRGE în 30-40% cazuri la copiii de vârstă mică. De asemenea, sunt relatate până la 25% de cazuri ale BRGE manifestate exclusiv cu simptome extradigestive [1].

În literatura de specialitate cele mai frecvente ipoteze legate de apariția simptomaticii extradigestive în cadrul refluxului gastro-esofagian patologic sunt următoarele:

– modelul micro- sau macroaspirației refluatului gastro-esofagian în căile respiratorii cu declanșarea unui bronhospasm reflector, inducerea unui proces inflamator cronic și a hiperreactivității bronșice [2];

– modelul reflexelor aferente vagale esofago-respiratorii, datorate excitației esofagului distal cu conținutul agresiv de acid gastric exprimate mai evident în cazul unui *clearance* scăzut esofagian și al diferitor anomalii structurale ale joncțiunii eso-gastrice [1];

– modelul prezenței unor receptori specifici – nociceptori, care se activează la leziunile mucoasei esofagului, inducând tuse nocturnă și wheezing recidivant la copiii cu varianta endoscopic pozitivă de manifestare a refluxului gastro-esofagian [3].

Un rol deosebit în structura afecțiunilor bronhopulmonare asociate BRGE revine astmului bronșic. Frecvența interconexiunii acestor entități nozologice este estimată de la 20 până la 100% [4]. În cadrul evoluției astmului bronșic J.G. Ayres [5] relatează o frecvență a RGE de 100% în evoluția severă a astmului bronșic, 30-80% în evoluția moderată și 20-30% în evoluția ușoară. În alte studii asocierea astmului bronșic cu BRGE variază în intervalul de 33-90%, dintre care 25-30% cu reflux asimptomatic [6, 7, 8].

În structura sindromului bronhoobstructiv la copiii spitalizați, RGE este apreciat ca factor patogenomic în 41,9% [9]. După datele altor cercetători, BRGE este cauza afecțiunilor bronhopulmonare recidivante la copii în 59-68% cazuri [10]. RGE și esofagita de reflux sunt mai frecvent depistate în perioada de acutizare a astmului bronșic. Studiul efectuat de Эрдес С.И., Новикова А.В [11] relevă prezența esofagitei la 24% copii în perioada de remisiune a astmului bronșic și în perioada de acces în 35,6% cazuri.

Pentru aprecierea implicării refluxului gastro-esofagian în evoluția astmului bronșic la copil s-a propus evaluarea funcției respiratorii prin spirometrie, care aduce o contribuție informațională directă la stabilirea gradului de obstrucție și tipului de afectare respiratorie la asocierea acestor maladii. Depistarea precoce a RGE patologic, aprecierea rolului său în apariția și evoluția acestor maladii impune o cercetare de ansamblu a tractului digestiv prin examenul endoscopic și al parametrilor funcționalității căilor respiratorii, care poate degenera într-un afect cronic în cadrul maladiilor bronhoobstructive recidivante.

Scopul studiului este evaluarea dereglărilor funcționale respiratorii prin examenul spirometric la copiii cu astm bronșic asociat cu refluxul gastro-esofagian patologic.

Materiale și metode. În studiu au fost evaluați 30 de copii (5-10 ani) cu diagnosticul de astm bronșic. Colectarea antecedentelor personale și familiale, efectuarea examenului clinic au permis crearea a două loturi a câte 15 copii. Lotul de bază l-au constituit copiii cu astm bronșic cu grad diferit de severitate asociat RGE (8 băieți, 7 fete). Copiii lotului de control (6 băieți, 9 fete) nu au prezentat semne clinice pentru patologia tractului gastrointestinal superior, iar astmul bronșic a fost evaluat la același grad de severitate: astm intermitent câte un copil, astm bronșic persistent ușor – 5 copii, astm bronșic persistent moderat – 7 copii și câte 2 copii cu astm sever (fig. 1).

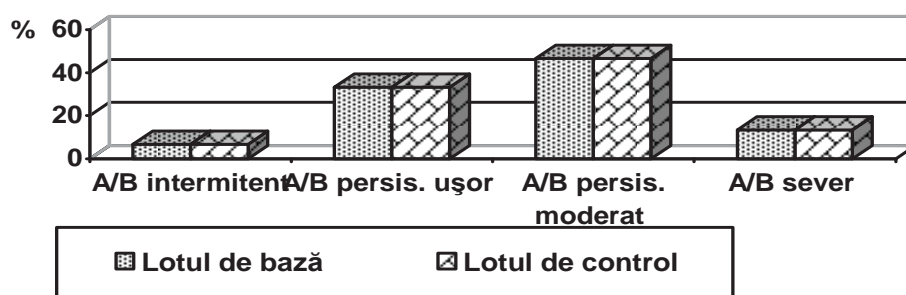


Fig. 1. Reprezentarea copiilor din loturile de studiu conform gradului de severitate

Diagnosticul de astm bronșic a fost confirmat potrivit criteriilor GINA. Explorarea funcției respiratorii a fost efectuată cu spirometrul „Autospiro Minato” (Japonia) în secția de diagnostic funcțional din cadrul ICȘOSMșiC. S-au analizat următorii parametri: FVC – capacitatea vitală pulmonară forțată; FEV₁ – volumul expulzat în prima secundă a expirației forțate reprezintă expirarea rapidă a aproximativ 4/5 din capacitatea vitală (VC); indicele Ghensler – FEV₁/FVCx100% (valoarea normală pentru copii >90%), FEF₂₅₋₇₅ – debitul mediu expirator maxim; PEF – debitul expirator maxim de vârf; MEF_{75, 50, 25} – debitul expirator maxim instantaneu la 75%, 50% și 25% din capacitatea vitală [12].

Endoscopia digestivă superioară este o explorare de prima intenție a refluxului gastro-esofagian (RGE), care, fiind o manoperă standard și accesibilă în cazul copiilor de orice vârstă, permite vizualizarea mucoasei esofagului, gastrului și duodenului în mod direct cu stadializarea leziunilor esofagiene, aprecierea dereglărilor cinetice și diferitor malpoziții la nivelul joncțiunii eso-gastrice, aprecierea leziunilor anatomice, având specificitate și sensibilitate peste 95% [13].

Actualmente în practica pediatrică pentru o detalizare mai obiectivă a leziunilor ce survin la nivelul joncțiunii scuamo-columnare și a modificărilor survenite în urma injuriei provocate de refluxul gastro-esofagian, folosim clasificarea internațională a leziunilor evolutive elaborată de G.N. Tytgat (1990) cu aprecierea a 5 stadii în esofagita peptică. Confirmarea refluxului gastro-esofagian s-a efectuat prin examenul endoscopic, în condiții de staționar, după o anestezie locală a mucoasei orofaringiene cu spray lidocaină 10%.

Luând în considerație valorile medii ale vârstei copiilor din lotul experimental, egală cu 7,57±0,7 ani, și din lotul de control, egală cu 7,6±0,4 ani (P>0,05), nu observăm diferență pentru ambele loturi, ceea ce demonstrează selectarea a două loturi echivalente și confirmă veridicitatea rezultatelor scontate.

Rezultate și discuții. Corelarea endoscopică a lotului de bază cu gradul de severitate a astmului bronșic este prezentată în *tabelul 1*. La copii cu astm bronșic intermitent au fost depistate leziuni ale esofagului de caracter cataral în 100% cazuri. La copiii cu astm bronșic persistent ușor în 80% cazuri au fost prezente leziuni ale esofagului preponderent catarale și în 20% – leziuni mai avansate cu caracter eroziv. Lotul de copii cu astm bronșic moderat se caracterizează printr-o diversitate a schimbărilor mucoasei esofagiene. În 28,5% cazuri s-a depistat refluxul gastro-esofagian cu esofagită grad 0, care nu relevă modificări anatomice, ci dereglări de integritate la nivelul joncțiunii scuamo-columnale și o insuficiență a cardiei sau prolapsului gastro-esofagian cu diferit grad de severitate.

La 57% copii se remarcă prezența esofagitei cu aspect cataral caracterizată prin friabilitatea mucoasei, aprecierea unui contur șters al liniei Z, mucoasa preponderent congestionată cu depuneri exudative și uneori cu mici defecte ce ocupă până la 10% din aria esofagului distal. În 14,3% cazuri de astm bronșic moderat a fost confirmată esofagita de gradul II, caracterizată prin leziuni mai avansate la nivelul treimii inferioare a esofagului, care prezintă schimbări structurale cu caracter eroziv, respectiv progresia leziunilor la nivel de mucoasă și submucoasă, uneori complicată cu hematemeză, care se observă și la explorarea endoscopică prin apariția microhemoragiilor postmanipulative. Astmul bronșic persistent sever este asociat proporțional cu leziuni ale esofagului cu caracter cataral și eroziv, raportul fiind de 50% în ambele cazuri. Rezultatele acestui studiu au stabilit o frecvență sporită a leziunilor mai avansate ale esofagului prin modificări catarale și erozive asociate astmului bronșic persistent ușor, moderat și sever (*fig. 2*).

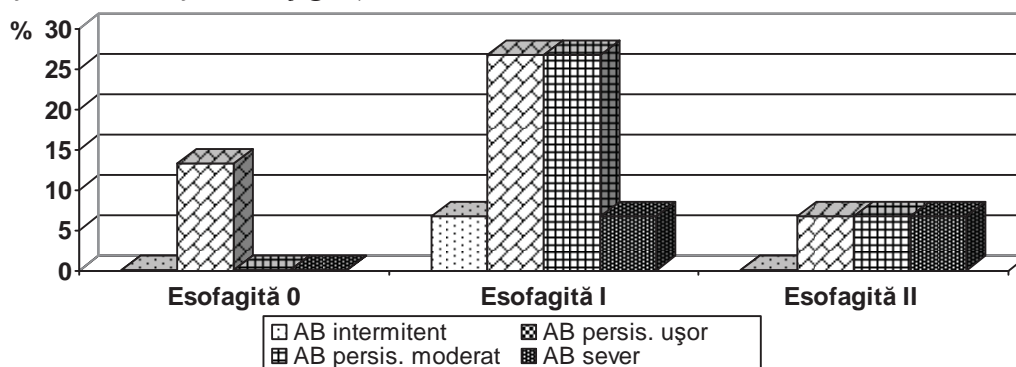


Fig. 2. Evaluarea esofagitei de reflux în relație cu severitatea astmului bronșic

Aprecierea indicilor spirometrici la copiii din eșantionul studiat permite obiectivizarea limitării fluxului aerian cu stabilirea severității maladiei și determinarea specificului de dereglări respiratorii funcționale. Analiza conform valorilor medii ale FVC, FEV₁ și raportului FEV₁/FVCx100% (indicele Ghensler) stabilește prezența schimbărilor de tip restrictiv în ambele loturi studiate, care parțial se dezvoltă la copiii cu astm bronșic de durată.

Luând în considerație vârsta medie de 7,9±0,4 ani a copiilor incluși în studiu, putem explica valorile majorate ale indicelui Ghensler influențate de capacitatea insuficientă de cooperare a copilului, care a determinat o capacitate vitală pulmonară forțată redusă. Astfel, valorile FVC la copiii lotului de control au constituit 73,6±3,6%, iar la copiii cu astm asociat cu BRGE – 73,2±3,1% (P>0,05). În studiul nostru, valorile indicilor FEV₁ au fost micșorate ușor, fiind egale cu 75,05±4,2% la copiii cu astm bronșic interconex cu RGE și 79,2±3,8% la copiii cu astmul bronșic solitar (P>0,05). Rezultatele raportului FEV₁/FVCx100% apreciat patologic sub 90% în lotul de bază sunt de 95,3±1,8% și 96,5±1,5% (P>0,05) la copiii din lotul de control. Analiza acestor indici stabilește lipsa unor variații semnificative ale parametrilor spiografici în funcție de prezența sau lipsa RGE. Caracteristica comparativă a indicilor funcționali respiratorii la copii în prezența sau absența BRGE este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Indicii funcției respirației externe la copiii cu astm bronșic solitar sau asociat refluxului gastro-esofagian

<i>Indicii spirometrici</i>	<i>Lotul de bază (n=15)</i>	<i>Lotul - control (n=15)</i>	<i>Diferența procentuală</i>	<i>Indicele de semnificație</i>
FVC	73,2±3,1	73,6±3,6%	0,4%	(P>0,05)
FEV ₁	75,05±4,2	79,2±3,8	4%	(P>0,05)
IT	95,3±1,8	96,5±1,5	1,2%	(P>0,05)
FEF ₂₅₋₇₅	69,8±6,2	86,7±4,9	16,9%	(P<0,05)
PEF	48,4±3,8	63,8±2,9	15,4%	(P<0,05)
MEF ₇₅	63,8±4,1	81,9±3,5	18,1%	(P<0,001)
MEF ₅₀	75,3±6,8	98,1±5,8	22,8%	(P<0,02)
MEF ₂₅	95,8±10,4	105,8±7,1	10%	(P>0,05)

Pentru evaluarea stării funcționale a bronhiilor de calibr mare al arborelui bronșic este foarte informativă aprecierea debitului mediu expirator maxim (FEF₂₅₋₇₅), estimat la valoarea medie de 86,7±4,9% la grupul de copii cu astm bronșic solitar (lotul de control) și 69,8±6,2% (P<0,05) pentru copiii din lotul de bază. O funcționare suficientă la acest nivel al arborelui bronșic confirmă rezultatele mai mari de 70% [13].

Informativitatea indicilor PEF obținuți prin spirometrie denotă dezechilibrul funcțional pulmonar, valorile normale la copiii sănătoși fiind mai mari de 70%. La copiii din lotul de bază comorbizi cu RGE valorile medii ale PEF au relatat dereglări severe de 48,4±3,8% semnificativ variate în comparație cu lotul de control 63,8±2,9% (P<0,01). Debitul expirator maxim instantaneu la 75%, 50% și 25% din capacitatea vitală, reprezintă indici foarte sensibili în diagnosticul sindromului obstructiv distal discret [2, 6]. Valorile acestor indici demonstrează prezența schimbărilor obstructive distale mai evidente în lotul copiilor cu astm bronșic asociat refluxului gastro-esofagian în comparație cu copiii fără reflux din lotul de control. La copiii cu reflux asociat astmului bronșic s-au constatat valori reduse semnificativ (P<0,001) ale debitului expirator maxim instantaneu la 75% din capacitatea vitală (63,8±4,1%) comparativ cu nivelul MEF₇₅ la copiii din lotul de control (81,9±3,5%). Indicii MEF₅₀, de asemenea, erau veridic micșorați la copiii cu astm bronșic asociat RGE, care au constituit 75,3±6,8% (lotul de control – 98,1±5,8%; P<0,02). Variațiile valorilor MEF₂₅ la copiii din lotul de bază și lotul de control corespundeau aceluiași tendințe, dar ne semnificative (P>0,05), cu indici mai mici la copiii cu RGE (95,8±10,4% și respectiv 105,8±7,1%).

Concluzii

1. Se constată o corelare directă între gradul de severitate a astmului bronșic și leziunile esofagului apreciate endoscopic.

2. Rezultatele studiului relevă depistarea formelor erozive asociate malformațiilor cardio-tuberozitate prioritar la copiii cu astm bronșic sever.

3. Indicii spirometrici responsabili pentru tulburările obstructive au marcat o expresivitate semnificativă ($P < 0,05$; $P < 0,001$) la copii cu astm bronșic asociat refluxului gastro-esofagian în comparație cu copiii ce nu prezentau patologie gastro-esofagiană.

4. Indicii spirometrici apreciați la copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastro-esofagian denotă schimbări obstructive mai avansate ale funcției respirației externe: FEF₂₅₋₇₅ cu 16,9%, PEF cu 15,4%, MEF₇₅ cu 18,1%, MEF₅₀ cu 22,8%.

Bibliografie selectivă

1. Jain A., Patwari A.K., Bajaj P., Kashyap R., Anand V.K., *Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms* // J. Trop. Pediatr., 2002; 48(1):39-42.
2. Juchet A., Bremont F., Dutau G., Olives J.P., *Chronic cough and gastroesophageal reflux in children* // Arch. Pediatr., 2001; Aug;8 Suppl 3:629-634.
3. Eid N.S., Morton R.L., *Rational approach to the wheezy infant* // Paediatr. Respir. Rev., 2004; Jan.; 5 Suppl. 1:S77-9.
4. Fass R, Tougas G., *Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain* // Gut 2002; 51: 885-92.
5. Ayres J.G., *Oesophageal reflux and asthma* // Monaldi Arch. Chest Dis., 1995; 50 (6): 469-471.
6. DeMeester T.R., Bonavina L, Iacono C, *Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux* // Ann. Surg., 1990; 211: 337-45.
7. Field S.K., Underwood M., Brant R., Cowie R.L., *Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma* // Chest, 1996; 109: 316-22.
8. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L., *Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of systematic managements protocol* // Chest, 1993; 103: 1662-9.
9. Рощина Т.В., *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой* // Автореф. Дис., канд. мед. наук-М., 2002; 21 с.
10. Dal Negro R.V., Aubler M., *Bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. In: Astma (Ed. F Chung, L.M.Fabbri)* // Eur. Res. monograph., 2003; 34-56.
11. Эрдес С.И., Новикова А.В., *Принципы лечения гастродуоденальных заболеваний у детей с бронхиальной астмой* // Педиатр. фармакол., 2003; 4(1):8-13.
12. Воронцова И.М., *Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей*, Санкт-Петербург, 2005; 69 с.
13. Cerempei L., *Modificările mucoasei gastrice și duodenale la copii cu afecțiuni gastro-duodenale cronice. Moldova* // Buletin de perinatologie Nr.1, Chișinău, 2001; p. 263-267.

Rezumat

A fost efectuat un studiu complex clinicoinstrumental și de laborator care a inclus 30 de copii diagnosticați cu astm bronșic conform criteriilor GINA, repartizați în două subloturi similare după număr și gradul de severitate al astmului bronșic. Lotul de bază l-au constituit copiii cu astm bronșic în interconexiune cu boala de reflux gastro-esofagian confirmată prin examenul endoscopic al tractului digestiv superior, lotul de control format din pacienți cu astm bronșic solitar. Studiarea impactului refluxului gastro-esofagian în evoluția astmului bronșic s-a efectuat prin prezența dereglărilor respiratorii funcționale obstructive mai exprimate la acești copii.

Summary

The study included 30 children with bronchial asthma. Both groups (control and study) were similar in number of patients and severity of asthma. The diagnosis was established in bases of GINA criterions and clinical-paraclinical examinations. Study group included patients with bronchial asthma and GERD (confirmed by endoscopic examine of upper digestive system). In control group were patients with bronchial asthma without GERD. Respiratory function were evaluated by spirometric examine. Obstructive respiratory disorders were more important in children with bronchial asthma and GERD association.

EVALUAREA ADAPTATIVĂ A ACTIVITĂȚII SIMPATICO-ADRENERGICE LA BOLNAVII CU VALVULOPATII MITRALE ASOCIATE ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ

Aurel Dănilă, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Evaluarea clinică a activității simpatico-adrenergice în valvulopatiile mitrale asociate cu insuficiența cardiacă cronică congestivă (ICC) implică determinări cantitative ale catecolaminelor nu numai plasmatice, ci și ale catecolaminelor excretorii și metabolii lor în urina nictemerală a acestor bolnavi [3, 7]. Cantitatea de catecolamine și metabolii catecolaminici urinari este utilă în diagnosticul și aprecierea devierilor compensatorii în valvulopatiile mitrale cu diferite stadii de insuficiență cardiacă congestivă [1, 4].

Toate cele trei catecolamine principale: norepinefrina, epinefrina și dopamina, funcționează ca neurotransmițători în cadrul sistemului nervos central. Catecolaminele sunt sintetizate din aminoacidul tirozină, care este hidroxilat secvențial în dehidroxifenilalanină, apoi decarboxilat la dopamină, formând în final norepinefrina, care este și principala amină în menținerea travaliului cardiac. Așadar, neurotransmițătorul inițial în biosinteza catecolaminelor este aminoacidul tirozină, care după dehidroxilare se transformă în dopamină prin neuronii dopaminergici [8].

Epinefrina este hormonul circulant al medulosuprarenalei și influențează o serie de procese din întreg organismul uman, fiind mult mai acomodabil și implicat în sistemul cardiovascular. La nivelul medulosuprarenalei și al neuronilor centrali ce utilizează epinefrina drept neurotransmițător, iar norepinefrina este N-metilată la epinefrină sub acțiunea enzimei feniletanolamin-N-metiltransferază [2]. Metanefrinele și acidul 4-hidroxi-3-metoximandelic sunt principalii produși finali ai metabolismului de epinefrină (E) și norepinefrină (NE), iar acidul homovanilic (AHV) este produsul final al metabolismului dopaminic (DA). Acetilcolina este neurotransmițătorul preganglionar pentru ambele diviziuni ale sistemului nervos vegetativ, dar și neurotransmițătorul postganglionar al neuronilor parasimpatici.

Măsurarea catecolaminelor în urina nictemerală furnizează noi informații asupra activității proceselor sistemului nervos simpatic și activității medulosuprarenalei în reacțiile de compensare și acomodare ale pacienților cu valvulopatii mitrale și insuficiență cardiacă cronică. Așadar, în prezent procesele de biosinteză, eliberare, modulare și recaptare ale catecolaminelor principale DA, NE, E sunt aproape clare, iar includerea acestora în multiple mecanisme de adaptare a diferitor organe și sisteme rămâne încă puțin studiată [6].

În consecință, importanța sistemului nervos parasimpatic în menținerea contractilității ventriculare a cordului prin hiperproducția inițială de neurohormoni pe parcurs în timp se poate epuiza prin reducerea activității tirozinhidroxilazei, enzimă ce intervine direct în sinteza norepinefrinei, provocând depleția miocardului la pacienții cu valvulopatii mitrale. Când această verigă compensatorie se agravează prin activitatea scăzută a contractilității miocardului cardiac, atunci hemodinamica poate fi compromisă [10]. Din acest punct de vedere, studiul situației complexe la care ne referim este relevant și actual.

Scopul prezentului studiu este aprecierea includerii sistemului simpaticoadrenergic în verigile compensatorii și decompensatorii ale insuficienței cardiace cronice (ICC) la bolnavii cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă, prevalența insuficienței sau a stenozei mitrale în valvulopatiile asociate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Materiale și metode. Au fost studiați 59 de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate, cu vârsta cuprinsă între 35 și 75 de ani (vârsta medie $57,8 \pm 1,4$ ani). Toți bolnavii au fost repartizați în 2 loturi: lotul I – 24 de pacienți în vârstă de până la 60 de ani (vârsta medie $47,8 \pm 2,5$ ani); iar în lotul II – 35 de bolnavi de la 60 până la 75 de ani (vârsta medie $66,2 \pm 1,1$ ani). Diagnosticul clinic în 37 de cazuri a fost de valvulopatie mitrală asociată cu prevalența stenozei (VM>S) și în 22 de cazuri – cu prevalența insuficienței mitrale (VM>I). Toate valvulopatiile erau de origine reumatismală. Insuficiența cardiacă cronică congestivă (conform clasificării New York Heart Association – NYHA) la 30 de bolnavi a fost în stadiul I-II, iar la 29 – în stadiul III-IV. Majoritatea pacienților (49 din 59) erau cu fibrilație atrială forma tahisistolică. Diagnosticul de VM>S și VM>I a fost argumentat diferențiat în baza anamnezelor de reumatism, al datelor auscultative confirmate și prin fonocardiografie, al radiografiei cordului cu esofagul bariatat, electrocardiografiei, ecocardiografiei Doppler color bidimensionale

și în modul M cu estimarea gradientului transvalvular și a dimensiunii orificiului mitral, prezenței și severității insuficienței mitrale asociate, îngroșării valvulelor, deformării aparatului subvalvular, dimensiunilor camerelor cardiace, aprecierii tuturor indicilor hemodinamici, inclusiv a volumului telediastolic, fracției de ejecție și vitezei scurtării fibrelor musculare ale pereților anteroposteriori ai ventricolului stâng ($\% \Delta S$), calculate prin sistemul „Marc 600” (firma ATL, USA) și „Cardio 200” (firma „Contron”, RFG) prin formula Simpson.

Pentru studierea sistemului simpatoadrenergic (SSA): dopamina, norepinefrina, epinefrina și metabolitul acestora acidul homovanilic, toate calculate dintr-o porție nictemerală de urină, am folosit metoda fluoremetrică cu trioxindol și spectrofluorometrul japonez, modelul 850. Cunoscând că remediul L-DOPA este predecesorul sintezei catecolaminelor, l-am administrat pacientului în cantitate de 500 mg dimineața, după captarea primei porții de urină nictemerală fără L-DOPA, colectând a doua porție după 24 de ore cu testul L-DOPA. Diferențele pozitive calculate în dinamică după administrarea perorală a 500 mg L-DOPA, Ratiofarm (Germania) au relevat rezervele compensatorii de adaptare și epuizare ale sistemului simpaticoadrinergeric la pacienții cu diferite valvulopatii mitrale asociate, complicate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Toți bolnavii incluși în studiu s-au aflat timp de 4-5 zile în regim la pat, cu o dietă zilnică de 4-5 g de sare (clorură de sodiu). În primele 4-5 zile majoritatea medicamentelor (glicozizi cardiaci, beta-blocanți, antiaritmice etc.) au fost anulate, rămânând numai medicația de urgență în caz de necesitate, iar în a 4-a zi pe acest fond, fără nici o acumulare medicamentoasă, a fost colectată urina nictemerală fără administrarea testului cu L-DOPA. În ziua a 5-a după efectuarea testului s-a colectat a doua porție /24 ore de urină, în care au fost determinate DA, NE, E și AHV [7,11,12]. Pacienții cu hipertensiune arterială, acutizarea reumatismului, concentrația K^+ mai mică de 3,5 mmol/l, a Na^+ mai mică de 136 mmol/l în serul sanguin au fost excluși din studiu.

Examinarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standard variaționale, iar indicii valorilor medii au fost apreciați după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultatele măsurării excreției catecolaminelor în urina nictemerală în ajunul testului de excitație cu L-DOPA sunt indicate în rubricile „fond” din tabele, iar datele obținute după efectuarea testului cu L-DOPA din cea de a 2-a zi figurează la rubrica „L-DOPA”. Diferențele în evaluarea catecolaminelor calculate din ambele rubrici sunt incluse la rubrica „creștere”.

Principalul produs final al metabolismului NE și E, acidul homovanilic (AHV), l-am apreciat prin procedeul spectrofluorometric, ajustat de către Bolșakova T. D. [8], rezultatele fiind exprimate în mg/24 ore. Astfel putem anticipa că excreția catecolaminelor cu testul L-DOPA va argumenta mai obiectiv participarea acestora în mecanismele de adaptare ale sistemului cardiovascular al pacienților cu diferite tipuri de valvulopatii mitrale.

Rezultate. Indicii excreției catecolaminelor la subiecții normali de 20-40 de ani fără testul cu L-DOPA au fost următorii: DA – $242,7 \pm 14,5$ mkg/24 ore, NE – $17,0 \pm 2,4$ mkg/24 ore, E – $4,9 \pm 1,6$ mkg/24 ore și AHV – $3,5 \pm 0,4$ mg/24 ore, iar în lotul indivizilor sănătoși de 40-60 de ani acești indici au fost: DA – $341,0 \pm 37,3$ mkg/24 ore, NE – $14,6 \pm 2,3$, E – $5,9 \pm 0,8$ mkg /24 ore și AHV – $3,5 \pm 0,4$ mg/24 ore.

Bolșakova T.D. et al. [9], examinând subiecții sănătoși de 51-60 de ani, a constatat că DA al acestora era mai mare ($383, 3 \pm 57,6$ mkg /24 ore) decât al celor de 20-30 de ani ($324,1 \pm 28,6$ mkg/24 ore). Din aceste date se poate observa o oarecare creștere nesemnificativă a dopaminei la oamenii sănătoși de vârstă mai înaintată.

Utilizarea testului cu 250 mg de L-DOPA aplicat de noi anterior pe oameni sănătoși de vârstă matură stimulează mult producția excesivă de dopamină, ajungând în medie la $7648 \pm 908,4$ mkg /24 ore, adică excreția DA se mărește de 30 de ori comparativ cu fondul. Concomitent, NE și E se măresc semnificativ – aproximativ de 2,5-3 ori în urma excitării cu testul L-DOPA, ajungând simultan până la $54,6 \pm 8,4$ și $16,8 \pm 3,0$ mkg/24 ore. Aceste date corespund cu cele oferite de majoritatea surselor din literatura medicală, care confirmă că pacienților cu parkinsonism cărora li se administrează zilnic până la 5-6 g L-DOPA, NE și E nu se măresc mai mult de 2-3 ori, rămânând constante, iar mărirea excesivă a dopaminei nu le provoacă bolnavilor nici un fel de disconfort [9,13].

Rezultatele calculării catecolaminelor excretate în urina nictemerală prin folosirea testului cu 500 mg L-DOPA în funcție de vârsta bolnavilor și de stadiul insuficienței cardiace sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Excreția dopaminei (DA), norepinefrinei (NE), epinefrinei (E) și a acidului homovanilic (AHV) la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate în funcție de vârstă și stadiul de insuficiență cardiacă

Vârsta (ani)	Catecolaminele mg/24 ore	ICC st. I-II (n=30)				ICC st. III-IV (n=29)				P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)				
		36-59 (n=24)	191,0±27,6	10893±1462	10702±745	215,0±67,7	3686±1009	3471±538	>0,05		
NE	22,5±2,9	68,5±10,4	46,0±4,1	18,8±2,7	53,8±10,7	35,0±3,2	>0,05	<0,05			
E	3,2±0,8	8,7±1,7	5,5±1,1	4,0±0,9	8,3±1,5	4,3±1,1	>0,05	>0,05			
AHV (mg/24 ore)	4,6±0,7	7,9±1,8	3,3±1,3	4,8±0,9	6,5±1,2	1,7±1,0	>0,05	>0,05			
60-75 (n=35)	DA	233,0±40,6	13049±2264	12826±1152	230,0±38,6	4578±786	4348±412	>0,05	<0,01		
NE	15,9±2,6	80,5±14,5	64,6±8,5	20,6±2,3	48,2±3,3	27,6±2,8	>0,05	<0,05			
E	3,6±0,6	8,9±1,1	5,3±0,8	2,8±0,3	7,9±1,1	5,1±0,7	>0,05	>0,05			
AHV (mg/24 ore)	5,1±0,7	7,9±1,2	2,8±0,9	6,3±0,8	8,4±1,0	2,1±0,5	>0,05	>0,05			

Notă: Indicii de creștere a catecolaminelor după utilizarea testului cu L-DOPA și al AHV în toate probele sunt veridici; veridicitatea statistică în funcție de vârstă este neautentică. „n” – numărul pacienților explorați.

Datele din tabel demonstrează că la bolnavii tineri cu valvulopatii mitrale și ICC st. I-II fondul excreției DA fără testul L-DOPA a evoluat în diapazonul de la 85,2 până la 440 mkg/24 ore, fiind în medie de 191,0±27,6 mkg/24ore, iar la pacienții vârstnici acești indici au variat de la 51,0 până la 640,0, în medie fiind de 233,0±40,6 mkg/24 ore. Din pacienții tineri cu ICC st. III-IV dopamina a fost mărită numai la 2 bolnavi, fiind în medie de 215,0±67,7 mkg/24 ore, iar din rândul celor bătrâni – de 230,0±38,6 mkg/24 ore. Așadar, excreția DA la pacienții vârstnici a avut o tendință de creștere nesemnificativă.

Analizând excreția dopaminei pe fundalul stimulării cu L-DOPA 500 mg, am constatat mărirea veridică a DA în toate loturile explorate ($p<0,001$), relevând că la pacienții bătrâni în toate stadiile ale ICC comparativ cu cei mai tineri se păstrează tendința de creștere a dopaminei. Astfel, la pacienții cu ICC st. I-II excreția DA după administrarea a 500 mg de L-DOPA a crescut la cei tineri de 56 de ori, iar la cei bătrâni de 55 de ori. La bolnavii maturi și batrânii cu ICC st. III-IV dopamina a crescut concomitent de 17 și de 19 ori, micșorarea fiind veridică comparativ cu datele pacienților cu ICC st. I-II ($p<0,001$). Aceste date confirmă că la bolnavii cu insuficiență cardiacă avansată rezervele de adaptare ale sistemului simpaticoadrenergic cedează paralel cu descreșterea elementelor compensatorii.

Fondul excreției norepinefrinei la bolnavii maturi cu valvulopatii mitrale asociate și ICC st. I-II a fost mai mare comparativ cu lotul de control, fiind în medie de 22,5±2,9 mkg/24 ore, cu deviație de la 8,6 până la 36,8 mkg/24ore. La 9 bolnavi excreția NE a fost mai mare decât la cei sănătoși, cu devieri de la 21,1 până la 36,8 mkg/24 ore. Norepinefrina la pacienții bătrâni în medie a fost de 15,9±2,6 mkg/24 ore, cu o deviație de la 2,4 până la 40,0 mkg/24 ore, dintre care la 8 din 29 de pacienți NE a fost mărită cu devieri de la 19,5 până la 40,0 mkg/24 ore.

Testul de excitare cu 500 mg L-DOPA a relevat o păstrare bună de rezerve a NE la 6 din 11 bolnavi maturi și la alți 11 din 29 de pacienți bătrâni cu valvulopatii mitrale asociate. Astfel, indicii medii de NE la tineri și maturi au fost de 68,5±14,5 mkg/24 ore, însă, în pofida faptului că la vârstnici NE s-a mărit de 4 ori după stimulare cu L-DOPA, iar la maturi numai de 2 ori, diferența n-a fost veridică din cauza dispersărilor mari de la caz la caz. Concluzionând aceste date, putem confirma menținerea contractilității ventriculare a cordului prin hiperproducția de NE în stadiile I și II de ICC și epuizarea în timp odată cu creșterea ICC până în st. III-IV prin reducerea activității tirozinhidroxilazei, enzimă ce intervine direct în sinteza NE, provocând depleția miocardului cu micșorarea veridică a NE la pacienții din ambele loturi cu insuficiență cardiacă refractară ($p<0,05$).

Excreția epinefrinei, hormonul circulant al medulosuprarenalei, fără stimularea cu L-DOPA, la bolnavii cu valvulopatii mitrale asociate a fost în medie de 3,2±0,8, iar la cei bătrâni – de 3,6±0,6 mkg/24 ore. Stimularea cu 500 mg de L-DOPA a provocat mărirea veridică a excreției de E la pacienții maturi până la 8,7±1,7, iar în lotul bătrânilor până la 8,9±1,1 mkg/24 ore, provocând creșterea E simultan de 1,7 și 1,4 ori, ceea ce este mai puțin în comparație cu creșterea norepinefrinei. Chiar dacă după aplicarea testului cu L-DOPA indicii E erau veridic mai mari ($p<0,01$), fondul epinefrinei și excreția acesteia după excitarea cu L-DOPA la pacienții cu ICC st. I-II erau mai mici ($p<0,05$) comparativ cu datele din lotul de control (5,9±0,8 și 6,8±3,0 mkg/24 ore). Excreția nictemerală a E la pacienții vârstnici cu ICC III-IV a fost cea mai mică dintre toate loturile (2,8±0,3), având deviația între 0,7 și 4,9 mkg/24 ore, comparativ cu pacienții mai tineri, la care E a fost în medie de 4,0±0,9, cu devieri de la 0,6 până la 10,5 mkg/24 ore. Producția de E cu testul L-DOPA în ambele loturi de pacienți cu ICC st. III-IV a fost veridic mai mare comparativ cu fondul ($p<0,05$), fiind în medie 7,9±1,11 mkg/24 ore la cei în vârstă și 8,3±1,5 mkg/24 ore la cei mai tineri. Așadar, excreția epinefrinei de fond și după testul L-DOPA, din ambele loturi de pacienți cu valvulopatii mitrale asociate, indiferent de vârstă, este mai mică comparativ cu loturile de control.

Acidul homovanilic (AHV), produsul final al metabolismului dopaminei, determinat la pacienții maturi și vârstnici cu valvulopatii mitrale și ICC st. I-II, a fost în medie 4,6±0,7 și 5,1±0,7 mg/24 ore în ambele loturi, care, comparativ cu loturile de control, erau mai mici (3,5±0,4 mg/24 ore). Aplicarea testului cu L-DOPA a provocat mărirea veridică în ambele loturi de pacienți cu ICC st. I și II, fiind în medie 7,9±1,8 și 7,9±1,2 mg /24 ore ($p<0,05$). Concomitent cu intensificarea insuficienței cardiace până la st. III și IV după provocarea cu testul L-DOPA creșterea evidentă a AHV până la 8,4±1,0 mg /24 ore a fost determinată mai accentuat la pacienții de vârstă bătrână ($p<0,05$).

Concluzionând în ansamblu datele din *tabelul 1*, putem constata că bolnavii cu valvulopatii mitrale asociate indiferent de vârstă, după aplicarea testului cu L-DOPA, ne dezvăluie o serie întregă de rezerve compensatorii prin mărirea sau micșorarea catecolaminelor principale (DA, NE și E), vârsta pacienților în ansamblu jucând un rol mai mic comparativ cu tipul de asociere a viciilor, din această cauză în *tabelul 2* loturile de bolnavi au fost divizate în funcție de prevalența stenozei orificiului mitral sau a insuficienței mitrale.

Analizând datele din *tabelul 2*, observăm că la pacienții cu VM>S st. I-II fondul NE este veridic mai mare comparativ cu datele acestui indice la bolnavii cu VM>I și este în medie de $21,4 \pm 2,3$ și $14,2 \pm 2,3$ mkg/24 ore ($p < 0,05$). Concomitent la 12 din 22 de pacienți cu VM>S producția NE a fost mai mare decât în lotul de control. Aplicarea testului cu L-DOPA evidențiază creșterea excesivă a excreției NE atât la pacienți cu VM>S, cât și la acei cu VM>I, fiind în medie $88,4 \pm 11,6$ și $50,0 \pm 9,4$ mkg/24 ore ($p < 0,01$). Este important de subliniat că excreția NE după aplicarea testului cu L-DOPA la pacienții cu VM>S a crescut comparativ cu fondul de 3 ori, iar la acei cu VM>I, numai de 2,5 ori. Totodată s-a observat că NE după tratamentul complex (digoxin, diuretice, blocatori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare etc.) la pacienții cu VM>S a crescut și mai mult – de 3,8 ori comparativ cu VM>I, la care NE s-a mărit numai de 2 ori. Aceste date relevă că la pacienții cu VM>S rezervele de biosinteză a NE sunt mai mari decât la acei cu VM>I.

Simultan cu evoluția stadiului de ICC până la st. III-IV excreția de fond a norepinefrinei în ambele loturi de pacienți scade, însă pe acest fundal creșterea NE după L-DOPA este tot mai pronunțată la bolnavi cu VM>S și constituie în medie $35,3 \pm 5,3$ mkg/24 ore, iar la acei cu prevalența insuficienței mitrale – numai $23,4 \pm 2,8$ mkg/24 ore ($p < 0,05$). Creșterea NE în comparație cu stadiul I-II al ICC a fost mai mică: la pacienții cu VM>S – de 2 ori, iar la cei cu VM>I – numai de 1,2 ori, confirmând aceeași legitate, sesizată în stadiile incipiente de insuficiență cardiacă. Așadar, în toate loturile de cercetare a NE la pacienții cu VM>S testul L-DOPA a evidențiat nu numai creșterea veridică a principalei catecolamine cardiace – NE, ci și rezerve compensatorii mai mari la acești pacienți comparativ cu lotul bolnavilor cu VM>I ($p < 0,01$).

Epuizarea mai accentuată a rezervelor compensatorii la pacienții cu VM>I este cauzată de dereglările hemodinamice mai pronunțate la bolnavii cu VM>I.

Examinând cu ajutorul EcoCG volumul sistolic și volumul telediastolic al pacienților cu VM>S st. I-II de ICC, am constatat indici mult mai favorabili la acești bolnavi comparativ cu cei din lotul VM>I. Astfel, volumul sistolic și volumul telediastolic la pacienți cu VM>S au fost de $76,6 \pm 2,9$ și respectiv $132,0 \pm 4,7$ ml, pe când la bolnavii cu VM>I acești indici au fost de $97,4 \pm 6,6$ și respectiv $195,0 \pm 8,0$ ($p < 0,01$). La pacienții cu ICC st. III-IV din primul lot acești indici simultan au fost de $68,0 \pm 6,3$ și $134,0 \pm 7,2$ ml, iar în lotul 2 au fost de $116,0 \pm 6,3$ și $255,6 \pm 19,2$ ml ($p < 0,01$). Aceste diferențe în travaliul ventriculului stâng exprimate prin volumul sistolic și telediastolic demonstrează veridic diferențele de efort, hipertrofie, regurgitare și dilatare compensatorii ale ventriculului stâng din ambele variante ale valvulopatiilor asociate, din care se evidențiază clar că efortul de adaptare hemodinamică a VS în VM>I se include foarte timpuriu; din această cauză la pacienții aflați în stadiile avansate de ICC producția de NE se epuizează drastic.

Aceste concluzii sunt argumentate și de alți autori [1, 2, 3, 6], care au remarcat în studiile clinice sau experimentale o corelație evidentă între eficiența contracțiilor miocardului ventricular și conținutul NE în miocardul experimental sau în urechiușele valvulare colectate postoperator.

Relevante au fost și datele din *tabelul 2* referitoare la biosinteza dopaminei în funcție de stadiul insuficienței cardiace și aplicării testului cu L-DOPA. Dacă fondul aprecierii DA s-a manifestat cu o ușoară creștere a acesteia la pacienții cu VM>I, atunci după folosirea testului cu L-DOPA creșterea producției DA la bolnavii VM>S s-a mărit de 65 ori în stadiul I-II și de 19 ori în stadiul III-IV, iar la pacienții cu VM>I acești indici au crescut respectiv de 48 ori și la cei cu ICC stadiul III-IV – numai de 12 ori, ambele diferențe având o veridicitate ridicată ($p < 0,001$).

Excreția de DA, NE, E și AHV în funcție de tipul prevalenței stenozei sau a insuficienței mitrale în valvulopatiile asociate (VM>S și VM>I) și stadiul de ICC (NYHA), M±m

Tipul de VM	Catecolamine mkg/ 24 ore	Explorări, tratament	ICC st. I-II (n=30)			ICC st. III-IV (n=29)			P ₁₋₃	P ₂₋₄
			Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)		
VM>S (n=37)	DA	Debut	200±26	13167±1863	12967±944	208±39,5	4174±744	3966±392	>0,05	<0,001
		Final	158±20	11806±793	11648±406	178±59	4095±699	3917±379	>0,05	<0,001
	NE	Debut	21,4±2,3	88,4±11,6*	67±6,9*	17,9±2,3	53,2±8,2*	35,3±5,3*	>0,05	<0,01
		Final	12,7±1,8	60,6±6,0	48±3,9	21,0±2,1	51,1±6,9	30,1±4,5	<0,01	<0,01
E	Debut	3,5±0,6	8,8±1,1	5,3±0,8	3,2±0,6	7,8±0,9	4,7±0,7	>0,05	>0,05	
	Final	3,5±0,8	10,3±1,3	6,8±1,0	3,5±0,9	9,1±0,9	5,6±1,4	>0,05	>0,05	
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	5,1±0,6	7,7±1,0	2,6±0,8	5,0±0,7	10,5±2,1	5,5±1,4	>0,05	>0,05	
	Final	5,0±0,6	7,4±1,0	1,6±0,8	4,1±0,7	8,5±1,1	4,4±0,9	>0,05	>0,05	
VM>I (n=22)	DA	Debut	256±71	12560±819	12304±445	235±59,3	3134±648	2899±354	>0,05	<0,001
		Final	153±27	12341±915	12188±471	126±16,6	3387±721	3261±369	>0,05	<0,001
	NE	Debut	14,2±2,3	50,0±9,4	35,8±5,8	18,8±2,5	42,2±3,2	23,4±2,8	>0,05	>0,05
		Final	16,7±3,5	49,6±8,1	32,9±5,8	15,7±2,6	39,8±5,1	24,1±3,8	>0,05	>0,05
E	Debut	3,2±0,4	7,7±1,5	4,5±0,9	3,5±0,7	8,9±1,7	5,4±1,2	>0,05	>0,05	
	Final	3,6±0,5	8,6±0,9	5,0±0,6	2,8±0,3	9,6±2,1	6,8±1,2	>0,05	>0,05	
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	4,1±0,7	6,9±1,1	1,8±1,0	4,5±0,7	10,1±0,9	5,6±0,8	>0,05	<0,05	
	Final	3,9±0,7	8,7±0,9	4,8±0,8	4,0±0,7	9,1±1,1	5,1±0,9	>0,05	>0,05	

Notă: Indicii de creștere a catecolaminelor după testul cu L-DOPA și a AHV în toate probele sunt veridici; * - veridicitatea între datele VM>S și VM>I; „n” – numărul pacienților explorați.

De menționat descreșterea mediatorilor DA și NE proporțional cu creșterea rebelă a insuficienței cronice cardiace, care în ultimă instanță devine refractară și la tratamentul contemporan [13].

Privind din alt punct de vedere schimbările epinefrinei, hormonul circulant al medulosuprarenalei, și ale acidului homovanilic (AHV), produs final al metabolismului dopaminei (DA), observăm că datele din tabel nu se deosebesc veridic de stadiile incipiente ale ICC și în funcție de tipul valvulopatiei mitrale, iar după aplicarea testului cu L-DOPA indicii E și AHV s-au mărit numai de 1,5 și 2 ori, cu excepția creșterii veridice a AHV de 3,1 ori la pacienții cu VM>I de st. ICC III-IV ($p<0,05$). Creșterea AHV de la $1,8\pm 1,0$ mg/24 ore în st. I-II de ICC până la $5,6\pm 0,8$ mg/24 ore în st. III-IV de ICC demonstrează și creșterea veridică a produsului final al metabolismului dopaminic.

Având în vedere importanța acestor date în ansamblu și pentru a vedea influența insuficienței cardiace refractare asupra schimbărilor din sistemul simpaticoadrenergic, noi am analizat separat indicii în două loturi diferite de insuficiență cardiacă rebelă cu ICC de stadiul III și cu ICC de stadiul IV.

Din datele *tabelului 3* observăm că creșterea dopaminei după excitarea cu L-DOPA la pacienții cu valvulopatii mitrale și ICC de st. III comparativ cu fondul a fost în medie de 4148 ± 326 mkg/24 ore, adică de 17 ori mai mare, iar în lotul bolnavilor cu st. IV de ICC, dopamina s-a mărit numai până la 1932 ± 318 mkg/24 ore, adică numai de 13 ori ($p<0,05$).

Este arhicunoscut faptul că în stadiile avansate de ICC pacienții sunt rebeli la tratamentul cel mai modern, incluzând nu numai glicozizi cardiaci și diuretice puternice de ansă, ci și blocatori ai enzimei de conversie, vasodilatatoare, antagoniști ai aldosteronului, soluții pentru diureză osmotică etc., toate acestea fiind insuficiente pentru a le salva viața bolnavilor. O confirmare a celor expuse mai sus este și epuizarea refractară a mecanismelor compensatorii simpaticoadrenergice depistate cu ajutorul testului L-DOPA: excreția dopaminei la aplicarea acestui test în stadiul III de decompensare a fost de 29 de ori mai mare ca urmare a tratamentului modern, fiind în medie de 3847 ± 311 mkg/24 ore, pe când la pacienții cu st. IV de ICC testul a mărit biosinteza dopaminei numai de 12 ori, fiind în medie de 2309 ± 464 mkg/24 ore ($p<0,05$). Luând în considerație aceste rezultate, noi am estimat excreția dopaminei cu testul L-DOPA la 4 bolnavi decedați din cei 9 pacienți cu ICC st. IV și am constatat că fondul DA la cei care au decedat a fost în medie de $128,7\pm 14,3$ mkg/24 ore, iar după testul cu L-DOPA, DA a crescut până la $1236,5\pm 106,3$ mkg/24 ore, adică s-a mărit abia de 9,8 ori, ceea ce demonstrează evident că transmiterea mediatorilor catecolaminici și captarea lor la nivelul terminațiilor nervoase cardiace are urmări dezastruoase. Argumentul forte în favoarea acestei afirmații este prezent în explorările dopaminei la ceilalți 5 bolnavi care au rămas în viață și la care fondul DA în medie a fost de $145,5\pm 13,7$ mkg/24 ore, cu o creștere ceva mai mare (de 13,7 ori) decât în lotul celor decedați.

Cercetarea datelor referitoare la creșterea excreției norepinefrinei, epinefrinei și a acidului homovanilic din aceste loturi după aplicarea testului cu L-DOPA a pus în evidență o creștere moderată de la 1,3 până la 2,3 ori a acestora după 24 de ore, demonstrând încă o dată extenuarea mecanismelor adaptative din insuficiența cardiacă terminală.

Creșterea excreției dopaminei în urma aplicării testului cu L-DOPA numai de 10-12 ori comparativ cu fondul acesteia, poate fi privită ca un pronostic nefavorabil pentru viața acestor pacienți. Așadar, în stadiile avansate III-IV de insuficiență cardiacă refractară biosinteza catecolaminelor atât la nivelul terminațiilor nervoase, medulosuprarenalei, cât și recaptarea acestora de către sistemul cardiovascular se epuizează din ce în ce mai mult și prin micșorarea mediatorilor și a transmiterii insuficiente a acestora la miocardul contractil.

Excreția dopaminei, norepinefrinei, epinefrinei și a acidului homovanilic (AHV) la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate nedivizate cu ICC stadiul III-IV (NYHA), M±m

Catecolaminele mkg/ 24 ore	Tratament, explorări	ICC st. III (n=20)				ICC st.IV (n=9)				P ₁₋₃	P ₂₋₄
		Fond (1)	L-DOPA	Creștere (2)	Fond (3)	L-DOPA	Creștere (4)				
Dopamină	Debut	242,0±47	4390±606	4148±326	142,0±18,3	2074±617	1932±318	>0,05	<0,05		
	Final	132,0±14	3979±609*	3874±311*	202,1±97	2511±830	2309±464	>0,05	<0,05		
Norepinefrină	Debut	19,0±2,2	46,5±3,5	27,5±2,8	18,4±2,1	51,0±12,8	32,6±7,4	>0,05	<0,05		
	Final	17,5±2,1	46,0±5,9	28,5±4,0	20,1±2,8	45,1±5,8	25,0±4,3	>0,05	>0,05		
Epinefrină	Debut	3,5±0,5	8,2±1,2	4,7±0,8	3,1±0,8	8,3±1,4	5,2±1,1	>0,05	>0,05		
	Final	3,0±0,3	10,0±1,6	7,0±1,1	3,2±1,0	8,2±1,6	5,0±1,8	>0,05	>0,05		
AHV (mg/ 24 ore)	Debut	5,0±0,6	11,3±1,5	6,3±1,1	6,1±0,7	10,9±1,1	4,8±0,9	>0,05	>0,05		
	Final	3,9±0,5	8,9±1,0	5,0±0,7	4,4±0,9	8,5±1,0	4,1±0,9	>0,05	>0,05		

Notă: Indicii de creștere a catecolamineilor și a AHV în urina nictemerală după testul cu L-DOPA în toate loturile sunt veridici; * - veridicitate în urma tratamentului modern; „n” – numărul de pacienți în loturile explorate.

Discuții. Descreșterea incidenței febrei reumatismale clasice în unele țări avansate din punct de vedere economic și reducerea cazurilor de valvulopatii postreumatismale în ultimele decenii au determinat nu numai scăderea numărului de publicații în acest domeniu, ci și diminuarea vigilenței în depistarea acestor maladii, în special la adolescenți. Într-adevăr, s-a micșorat incidența formelor fulminante de reumatism articular acut, dar au crescut mult formele mascate, asociate cu alte nuanțe, de aceea acest reumatism se evidențiază tardiv și are complicații endocardice, adică valvulopatiile cardiace, cele mai frecvente fiind viciile mitrale asociate [10, 11].

În prezentul studiu aducem în discuție unele elemente compensatorii cu participarea sistemului simpaticoadrenergic în evoluția VM>S și a VM>I mitrale, deoarece catecolaminele principale (norepinefrina, epinefrina și dopamina) joacă un rol primordial în adaptabilitatea hemodinamicii atât intracardiace, cât și extracardiace.

Folosirea testului cu L-DOPA a demonstrat nu numai creșterea DA și NE, dar și rezervele compensatorii ale acestora în menținerea hemodinamicii adecvate la diferite stadii de ICC congestivă [12]. S-a demonstrat că DA la pacienții de vârstă înaintată cu VM asociate are o tendință de creștere nesemnificativă, iar NE, dimpotrivă, are o tendință de micșorare la acești pacienți. Deoarece diferențele au fost nesemnificative, noi am repartizat pacienții în funcție de prevalența stenozei și a insuficienței mitrale din VM asociate. Astfel, am demonstrat veridic că la bolnavii cu VM>S biosinteza NE, principala amină cardiacă, este mai puțin păguboasă și este efectivă mai mult timp în menținerea hemodinamicii adecvate la acești pacienți, comparativ cu cei din VM>I, la care NE începe a se epuiza mai mult, chiar de la început, deoarece efortul distructiv hemodinamic la ei este mai grav. Aceste particularități se mențin și în stadiile avansate de ICC congestivă, provocând extenuarea timpurie a biosintezei NE, apariția diferitor complicații pe fundalul refractar al ICC cu un pronostic de viață mai redus în VM>I.

Deci, am argumentat că micșorarea excreției dopaminei în urma aplicării testului cu L-DOPA mai mic de 10-12 ori comparativ cu fondul poate face o previziune nefavorabilă pentru viața pacienților din ambele loturi.

Cât privește eficacitatea tratamentului și biosinteza rezervelor compensatorii după testul cu 500 mg L-DOPA, putem confirma că la pacienții VM>S din st. I-II de ICC dopamina după tratamentul modern a crescut de peste 70 de ori, ca și la bolnavii cu VM>I, iar în stadiile III și IV de ICC acești indici s-au mărit, respectiv, puțin mai mult de 20 de ori, ceea ce denotă că eficacitatea tratamentului în insuficiența cardiacă refractată este mult mai redusă. De asemenea, producerea de norepinefrină după testul L-DOPA la pacienții cu VM>S s-a mărit de 3,8 ori după tratamentul complex, iar la bolnavii cu VM>I biosinteza NE a crescut numai de 2 ori, argumentând extenuarea rezervelor catecolaminice mai pronunțată în al doilea lot de pacienți. La bolnavii cu ICC în stadiul III-IV din ambele loturi, producția NE a crescut după L-DOPA numai de 1,5 ori, ca și biosinteza epinefrinei, demonstrând epuizarea completă a sistemului de adaptare catecolaminic.

Creșterea veridică a AHV în stadiile avansate (III-IV) de ICC la pacienții cu VM>I argumentează nocivitatea procesului final al metabolismului dopaminic la bolnavii gravi.

Concluzii

1. Studiul sistemului simpaticoadrenergic la pacienții cu valvulopatii mitrale de diferită vârstă a demonstrat că diferențele în funcție de vârstă nu sunt esențiale, cu excepția creșterii nesemnificative a dopaminei la vârstnici.

2. Evaluarea stadiului de insuficiență cardiacă congestivă duce la epuizarea sistemului simpaticoadrenergic proporțional cu creșterea insuficienței cardiace și cu micșorarea biosintezei de dopamină și norepinefrină. Aceste schimbări sunt veridic mai pronunțate la pacienții cu VM>I, chiar în stadiile precoce de ICC și devin mult mai accentuate în insuficiență cardiacă refractară.

3. Testarea specială cu 500 mg L-DOPA ratiofarm (RFG) la începutul și la sfârșitul tratamentului complex al bolnavilor cu valvulopatii mitrale argumentează mai obiectiv participarea simpaticoadrenergică în compensarea hemodinamicii cardiace și păstrarea sau epuizarea biosintezei catecolaminelor la acești pacienți. Creșterea veridică a catecolaminelor după testul cu L-DOPA dezvăluie suplimentar criteriile clinico-biochimice prin epuizarea sau creșterea producției de DA și NE din toate

stadiile de ICC cu aprecierea pozitivă sau negativă a tratamentului modern și prognosticul vieții bolnavilor, argumentând administrarea β -blocantelor preponderent în stadiile I și II ale ICC.

4. Creșterea excreției dopaminei numai de 10-12 ori după aplicarea testului cu L-DOPA pe fundalul tratamentului modern în stadiile III și IV ale ICC refractare, comparativ cu fondul inițial al dopaminei, poate fi privită ca un prognostic nefavorabil pentru viața pacienților cu valvulopatii mitrale asociate.

5. Utilizarea testului cu 500 mg L-DOPA este utilă în diagnosticul și aprecierea devierilor cardiace compensatorii, iar stimularea catecolaminelor umane și aprecierea lor într-o singură porție de urină nictemerală dezvăluie noi posibilități de explorare a SSA în clinica valvulopatiilor cardiace postreumatismale.

Bibliografie selectivă

1. Chidsey C., Brauwald E., Morrow A., *Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrin in congestive heart failure* // Am J Med, 1965, 39 (3): 442-451.

2. Mathes P., Gudbjarnason S., *Changes in norepinephrin stores in canine heart following experimental myocardial infarction* // Am Heart J, 1971, 81 (2): 211-219.

3. Muerman E. G., De Schaepdryer A. F., *Quantification of catecholamines in urine and plasma* // Clin. Chim. Acta., 1984, 139: 321-333.

4. Osman L., Chester A.N., Sarathcandro P. et al. *A novel role of the sympathoadrenergic system in regulating valve calcification* // Circulation, 2007, 116 (11): 1282-1287.

5. Priebe H. S., *The aged cardiovascular risk patients* // British Journal of Anaesthesia, 2000, 85 (5): 763-778.

6. Xiao-Yun Du., *Sympathoadrenergic mechanisms in functional regulation and development of cardiac hypertrophy and failure: findings from genetically engineered mice* // Cardiovascular Research, 2001, 50 (3): 443-453.

7. Бару А. М., *Исследование катехоламинов в моче человека* // Биохимия, 1972, № 2, с. 260-266.

8. Большакова Т.Д., *Некоторые показатели обмена катехоламинов при физических и патологических состояниях у детей* // Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 1973, 240 с.

9. Большакова Т.Д., Гугутишвили Ц.Г., Зутлер А.С., *Лабораторные показатели активности симпатико-адреналовой системы у здоровых людей* // Лабор. дело, 1969, № 6, с. 323-326.

10. Данилов А.А., *Митральные пороки в пожилом и старческом возрасте* // Кишинев, 1987, 248 с.

11. Данилов А.А., *Митральный порок сердца в возрастном аспекте (клинико-морфологическое состояние, некоторые механизмы компенсации сердечной недостаточности, особенности лечения дигоксином)* // Дисс. докт. мед. наук, М., 1991, с. 191-212.

12. Данилов А.А., Киселева З.М., Григореанц Р.А., Мухарлямов Н.М., *Изучение симпатико-адреналовой системы при митральных пороках сердца у больных разного возраста с применением теста Л-ДОФА* // Кардиология, 1990, № 11, с. 98-102.

13. Казанская А. И., *Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы при лечении больных с недостаточностью кровообращения* // Дисс. канд. мед. наук, М., 1980, 150 с.

Rezumat

A fost explorat sistemul simpatoadrenergic (DA, NE, E și AHV) într-o porție de urină nictemerală la 59 de bolnavi cu valvulopatii mitrale asociate postreumatismale (vârsta medie $57,8 \pm 1,4$ ani). Toți pacienții au fost repartizați în 2 loturi: până la 60 de ani erau 24 de bolnavi cu vârsta medie de $47,8 \pm 2,5$ ani, iar în lotul doi au fost 35 de pacienți de la 60 până la 75 de ani cu vârsta medie de $66,2 \pm 1,1$ ani. Toate catecolaminele s-au studiat în funcție de vârsta pacienților, stadiul de insuficiență cardiacă cronică, tipul valvulopatiei mitrale asociate și pronosticul vieții bolnavilor după tratamentul modern.

S-a constatat că diferențele în funcție de vârstă nu sunt esențiale, cu excepția creșterii nesemnificative a dopaminei și a norepinefrinei la vârstnici, epuizarea sistemului simpatoadrenergic este proporțională cu creșterea stadiului de ICC și veridic mai pronunțată la bolnavii cu predominarea insuficienței mitrale. Testarea specială cu 500 mg L-DOPA la debutul și în finalul tratamentului complex dezvăluie suplimentar criteriile clinico-biochimice prin epuizarea sau creșterea dopaminei și a norepinefrinei din stadiile de insuficiență cardiacă cronică, iar creșterea dopaminei numai de 10-12 ori după tratamentul modern poate constitui un pronostic nefavorabil pentru viața acestor bolnavi. Folosirea acestui test ne oferă noi posibilități de explorare a sistemului simpatoadrenergic în clinica valvulopatiilor cardiace.

Summary

The activity of sympathoadrenergic system was studied in 59 patients with mitral valvular disease (middle age $57,8 \pm 1,4$ years). The patients were divided into two groups: the first group included 24 patients with middle age of $47,8 \pm 2,5$ years and the second one included 35 patients from 60 to 75 years (mean age $66,2 \pm 1,1$ years). The catecholamines were determined in 24 hour urine, according to patients' age, stage of heart failure, type of mitral valvular disease (the prevalence of regurgitation or stenosis) and life expectation after modern treatment. No association between the age and the level of catecholamines was revealed. The decrease of the reserve potentialities of sympathoadrenergic system was marked in severe stages of heart failure. L-DOPA test can estimate the status of sympathoadrenergic system and can be used in the prognosis of the evolution of mitral heart disease.

ROLUL LEPTINEI, HIPERLEPTINEMIEI ȘI LEPTINOREZISTENȚEI ÎN SINDROMUL METABOLIC

Liviu Grib, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Eforturi însemnate de investigare au fost orientate spre aprecierea interacțiunii dintre anormalitățile endocrine ale obezității și componentele patologice ale sindromului metabolic (SM). Leptina este un hormon peptidic preponderent produs de către țesutul adipos alb. Ea transmite semnalul de sațietate, sporește cheltuielile metabolice prin activarea receptorilor leptinici centrali neurali și favorizează bilanțul energetic negativ. Leptina plasmatică reflectă masa țesutului adipos și este mult crescută în obezitate. Hiperleptinemia (HL) de asemenea influențează leptinorezistența (LR) prezentă de obicei în obezitate. Rezultatele experimentale de la modelele pe animale obeze relevă că LR poate să nu fie complet invariabilă. În aceste modele LR pare a fi limitată selectiv la acțiunile metabolice ale leptinei, în timp ce efectele simpatoexcitatorii ale leptinei sunt păstrate, reprezentând așa-numita LR selectivă. În acest articol prezentăm un rezumat despre asocierile dintre leptină și variatele componente patologice ale SM, cu accent pe modularea tensiunii arteriale (TA), sensibilității la insulină și funcției pancreatice endocrine.

Leptina și hiperleptinemia

Rezultatele multiplelor cercetări indică asupra faptului că țesuturile adipos subcutanat și visceral sunt nu numai izvoare pasive de energie, dar și un organ endocrin important care reglează diferite funcții fiziologice. În afară de depozitarea lipidelor și transformarea calorilor adipoase în energie (aceasta din urmă este caracteristică numai pentru celulele țesutului adipos brun), adipocitele produc proteine speciale, numite adipokine. Acești bioreglatori participă la menținerea homeostazei energetice, reglarea metabolismelor glucidic și lipidic, a sensibilității țesuturilor la insulină. O atenție deosebită se acordă în ultimul timp leptinei (din greacă *leptos* – *subțire*), a cărei concentrație în serul sangvin reflectă rezerva energetică sumară a țesutului adipos. Hormonul polipeptidic adipocitar leptina cu masa moleculară de aproximativ 16 kD acționează în calitate de reglator endogen al masei corporale și se codifică prin una din cele peste 600 de gene (cu atribuție la evoluția obezității) depistate până-n prezent (numită *ob* de la obezitate) la clonarea pozițională a șoarecilor de linie homozigotică *ob/ob* [41].

Leptina este o proteină cu 167 de aminoacizi, secretată de adipocite, care este proporțională cu masa țesutului adipos și transmite un semnal de sațietate la hipotalamus [13]. Leptina din plasmă este transportată la sistemul nervos central de către un sistem saturabil, unidirecțional [2], implicând legarea leptinei de forma scurtă a receptorilor leptinici localizați pe endoteliul vascular și epiteliul plexului coroid [5]. Deși inițial se credea că leptina este secretată exclusiv de adipocite, recent s-au identificat multe locații adiționale de producere a leptinei, inclusiv placenta, stomacul, ovarele, mușchii scheletali, glandele mamare, hipofiza și creierul. Țesutul adipos este totuși principala, dacă nu chiar unica sursă de leptină circulantă. Leptina promovează pierderea în greutate prin reducerea apetitului și aportului alimentar și prin creșterea cheltuielilor energetice (*fig. 1*). Obezitatea severă și hiperfagia cauzată de absența leptinei la rozătoare și oameni arată clar că acest hormon este fundamental pentru controlul greutății corporale și al aportului alimentar [13].

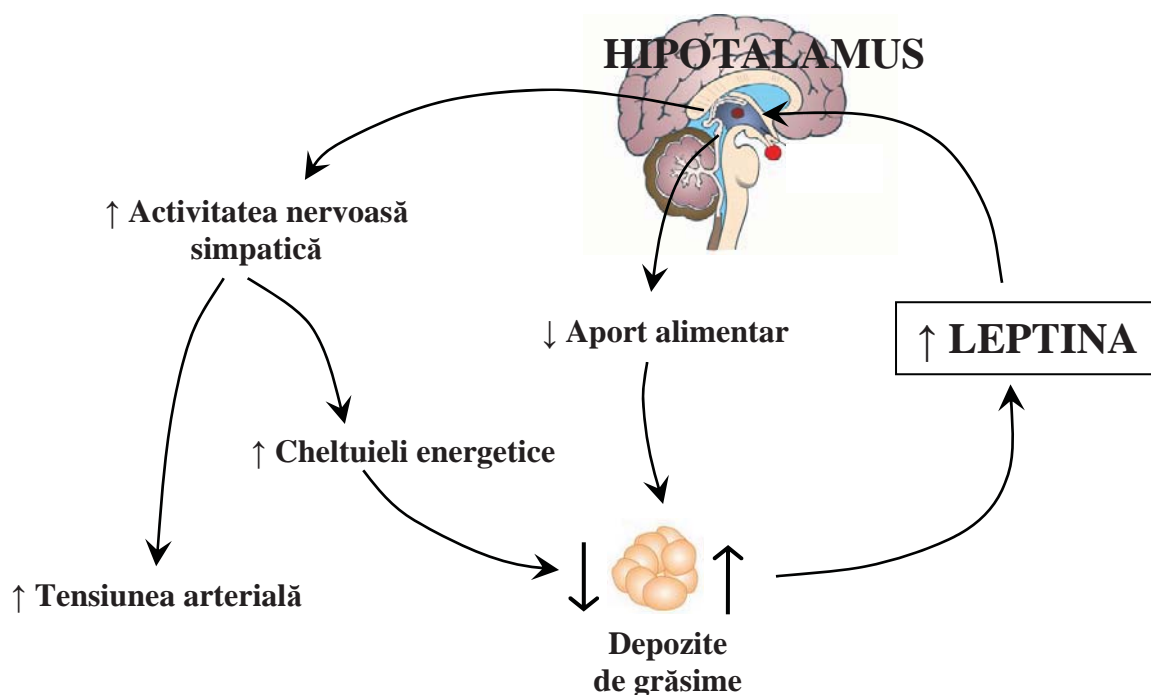


Fig. 1. Rolul leptinei în reglarea feed-back negativă a greutateii corporale. Leptina este secretată de adipocite și circulă în sânge în concentrații proporționale cu conținutul masei de grăsime. Acțiunea leptinei asupra receptorilor ei în hipotalamus inhibă aportul alimentar și sporește cheltuielile energetice prin stimularea activității nervoase simpatice (ANS). Aceasta conduce la o reducere a țesutului adipos și a greutateii corporale

Actualmente, la un sfert de secol după descoperirea leptinei [41], rolul funcției fiziologice a acesteia încă nu este stabilit cu exactitate. Deoarece singura cauză cunoscută a hipersecreției de leptină este obezitatea indusă de dietă, se poate presupune că HL joacă un rol fiziologic important în acest tip de obezitate.

Leptina distribuie surplusul de lipide pe două căi: 1) limitează nivelul supranutriției prin acțiune hipotalamică asupra centrului apetitului, pentru a păstra folosirea surplusului de calorii din imensa și lent expansiva capacitate de depozitare a lipidelor în adipocite și 2) sporește capacitatea de oxidare lipidică a țesuturilor nonadipoase, pentru a oxida orice exces lipidic care ar putea avea loc în perioada supranutriției, reducând capacitatea sa lipogenică [21].

Leptinorezistența selectivă: unele determinante

Mecanismele esențiale ale LR selective sunt curent supuse unor investigații intense și pot implica diferite nivele ale LR distribuite în rețelele neurale centrale distincte sau căile intracelulare postreceptor sensibile la leptină [9]. La șoarecii obezi incapacitatea leptinei de a activa căile de semnalare intracelulară cum ar fi transductorul și activatorul semnalului transcripției proteinei 3 (*the signal transducer and activator of transcription 3 protein* – STAT-3) pare a fi limitată în nucleele arcuate ale hipotalamusului. Prezintă interes faptul că nivelul supresorului semnalării citokinice a proteinei 3 (*the suppressor of cytokine signalling 3 protein* – SOCS-3) înregistrează o creștere apecifică în nucleele arcuate ale șoarecilor obezi dietetic-induși [29]. Expresia sporită a SOCS-3 inhibă semnalarea leptinică și este, probabil, un component molecular al LR în nucleele arcuate. Nucleul arcuat este cunoscut ca un loc major de acțiune a leptinei orientat spre controlul aportului alimentar și al masei ponderale. Supresând activitatea neuronilor neuropeptidici-Y din nucleul arcuat, leptina, probabil, reglează termogeneza dirijată neurosimpatic în țesutul adipos brun al rozătoarelor. Într-adevăr, utilizând injecții intracerebrale topografic specifice, Marsh și coautorii [27] au descoperit că hipotalamusul ventromedial și dorsomedial reprezintă locuri importante în care activarea leptinei duce la activitate vasomotorie neurosimpatică crescută și frecvență cardiacă sporită.

Efectul leptinei asupra tensiunii arteriale

Există dovezi concludente din studiile pe animale ce denotă că leptina poate juca un rol important în modularea TA preponderent prin intermediul acțiunilor sale vasculare, renale și neurosimpatic. Cu toate că acțiunile depresorie și presorie ale leptinei au fost raportate anterior în literatură, anume efectele presoare ale leptinei par a fi predominante. S-a demonstrat că leptina promovează

eliberarea oxidului nitric de către endoteliul vascular și e capabilă să scadă potențial TA [22]. Totuși, acest efect poate fi lezat de LR și disfuncția endotelială care deseori însoțește obezitatea umană. În aditie s-a constatat că leptina promovează secreția endotelinei-1 din celulele endoteliale izolate din venele ombilicale umane [33]. În cazul disfuncției endoteliale, secreția leptindependentă a endotelinei-1 poate predomina și spori tonusul vascular. Administrarea cronică a leptinei pare să mute curba presiune-natriureză la un nivel mai înalt al TA, probabil, prin activarea nervilor simpatici renali ce promovează reabsorbția sodiului prin tubii renali [7]. Schimbarea curbei presiune-natriureză poate favoriza retenția sodiului pe termen lung și poate contribui la elevarea TA (fig. 2).

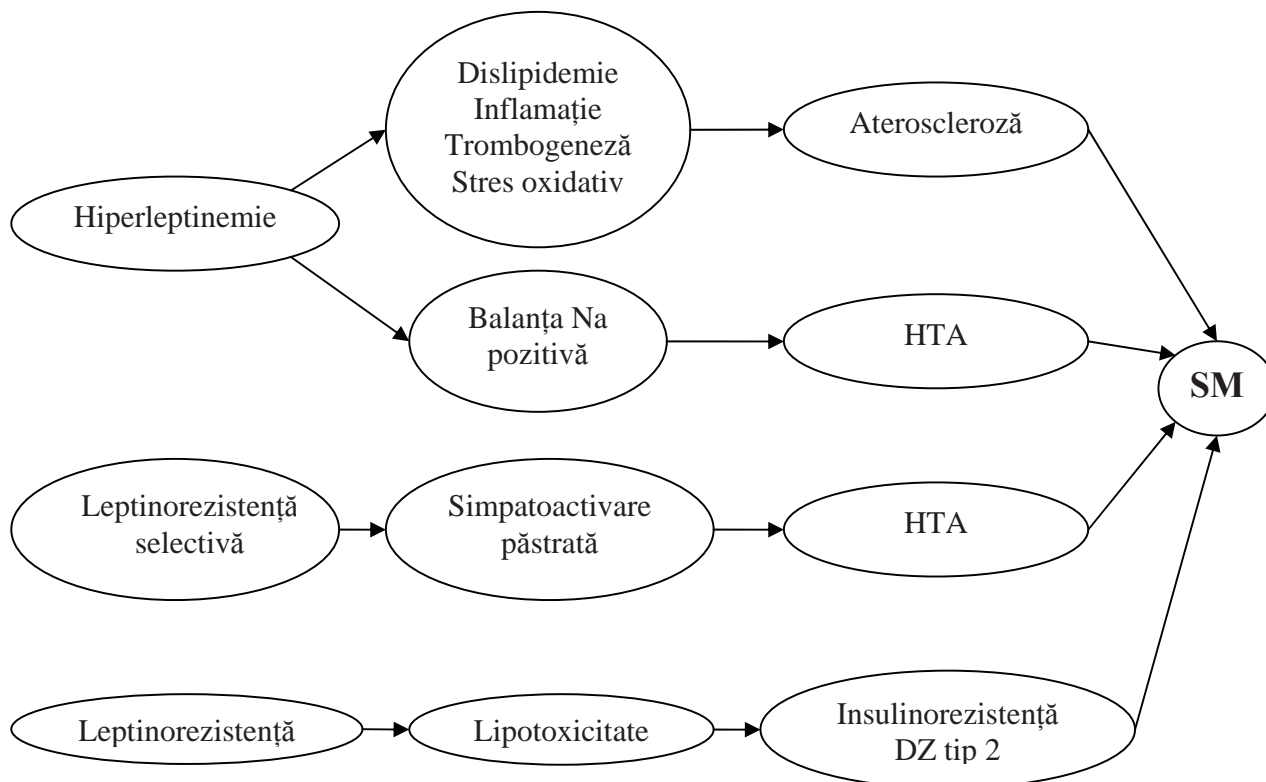


Fig. 2. Hiperleptinemia și leptinorezistența în obezitate pot contribui la componentele patogenetice ale SM și consecințelor sale clinice pe termen lung cum ar fi DZ tip 2 și boala cardiovasculară

Câteva studii arată că leptina poate modula TA prin mecanisme neurosimpatice. Administrarea cronică intracarotidă și intracerebroventriculară a leptinei sporește TA la șobolani [11]. Ulterior, în pofida obezității severe, șoarecii *ob/ob* leptinodeficienți au o TA mai joasă față de cei slabi din grupul de control [26]. Administrarea leptinei exogene la șoarecii *ob/ob* obezi a sporit TA față de cea observată la cei slabi din grupul de control, cu toate că s-a redus aportul alimentar și greutatea corporală [1].

La oameni, condițiile patologice asociate cu activarea simpatică înaltă – cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, HTA și obezitatea, excreția norepinefrinei renale – corelează cu nivelul leptinei plasmatice după ajustarea masei țesutului adipos [12]. În pofida acestor observații administrarea leptinei la subiecții slabi timp de 6 zile nu a alterat nivelele norepinefrinei, dopaminei și epinefrinei în urina colectată timp de 24 ore [24]. Dovezi evidente referitoare la acțiunile simpatice și de modulare a TA ale leptinei la oameni nu se cunosc deocamdată.

Leptinorezistența selectivă în hipertensiunea arterială asociată cu obezitatea

Se cunoaște că obezitatea este asociată cu HL, reflectând LR, deoarece subiecții obezi rămân supraponderali în pofida nivelelor circulante înalte ale leptinei [8]. Acest fapt a fost confirmat de trialuri clinice, în care leptina a fost administrată la pacienții obezi, condiționând doar efecte modeste asupra greutății corporale [17]. Din aceste observații a rezultat o întrebare importantă. Într-adevăr, dacă obezitatea este o condiție asociată cu LR, cum poate leptina modula funcția neurosimpatice la subiecții obezi? De aceea a fost introdus și testat conceptul nou de LR selectivă, care poate parțial explica această întrebare importantă.

Conceptul de LR selectivă a provenit din studiile efectuate pe șoarecii obezi din specia ago-

uti. Obezitatea la acești șoareci este cauzată de supraexpresia omniprezentă a proteinei agouti, un antagonist potențial al receptorilor endogeni melanocortin-4. Pe lângă obezitate, aceste animale demonstrează o rezistență maximă la efectele anorexigene și de scădere în greutate ale leptinei. S-a demonstrat că, în pofida LR severe, efectul simpatoexcitator al leptinei, măsurat și înregistrat prin neurografia nervilor simpatici renali, este păstrat după administrarea sistemică sau central-neurală a leptinei [10].

Se presupune că dacă LR selectivă apare în obezitatea umană, HL poate contribui la modularea simpatică a TA la subiecții obezi în pofida LR, în particular la cei ce prezintă SM împreună cu HTA (fig. 2). Eikelis și colaboratorii [12] au demonstrat existența unei corelări strânse între concentrația plasmatică a leptinei și ANS renală în cadrul unor variații largi de valori la bărbați cu adipozitate mult diferită. Acest fapt confirmă că leptina poate influența activizarea neurosimpatică în obezitatea umană.

Leptinorezistența în evoluția insulinorezistenței și diabetului zaharat tip 2

Roger Unger și colaboratorii au înaintat conceptul conform căruia deficitul acțiunii leptinei, datorat fie leptinodeficienței, fie LR, cauzează disfuncția țesuturilor nonadipoase critice prin lipotoxicitate celulară. În mod normal, leptina promovează oxidarea acizilor grași prin creșterea expresiei receptorilor α activați proliferativ peroxizomal (*peroxisomal proliferation-activated receptor α* – PPAR α) [21]. Acțiunea dereglată a leptinei cauzează acumularea ectopică a trigliceridelor în organele și țesuturile nonadipoase cum ar fi mușchii scheletali și pancreasul. Acumularea trigliceridelor și acizilor grași liberi cu lanț lung în aceste organe induce sinteza ceramidelor, care cauzează apoptoza prin stimularea sintezei oxidului nitric. Lipotoxicitatea dezvoltată în mușchii scheletali și pancreas cauzează IR și disfuncția beta-celulară și, respectiv, poate fi responsabilă de dezvoltarea diabetului zaharat (DZ) de tip 2.

Expresia sporită a receptorilor PPAR α pare a juca un rol critic în menținerea conținutului normal, nontoxic, al lipidelor intracelulare. Troglitazona este un remediu antidiabetic care, similar leptinei, sporește expresia PPAR α . Nu este surprinzător faptul că administrarea troglitazonei la șobolanii Zucker obezi prediabetici *in vivo* a prevenit acumularea pancreatică a trigliceridelor și DZ [18]. Confirmând evident veridicitatea conceptului de lipotoxicitate în patologia umană, s-a demonstrat că diminuarea acțiunii leptinice parțial stă la baza dezvoltării DZ tip 2 în lipodistrofia umană. Acest sindrom este caracterizat prin hipotrofie severă a țesutului adipos și nivele serice foarte joase de leptină adipocitoderivată. Lipodistrofia umană este de asemenea însoțită de o acumulare ectopică a lipidelor în mușchii scheletali și ficat, IR și DZ. Tratamentul cu leptină la persoane cu lipodistrofie reduce steatoza musculară și hepatică și ameliorează simțitor DZ măbind sensibilitatea la insulină [35].

Leptina stimulează oxidarea acizilor grași în mușchii scheletali umani izolați *in vitro*. S-a demonstrat că oxidarea leptindependentă a acizilor grași în mușchii izolați este limitată la subiecții obezi și e comparabilă cu cea a subiecților slabi. Ulterior, în condiții bazale, captarea și esterificarea acizilor grași au fost sporite în mușchii obținuți de la subiecții obezi [36]. LR mușchiului scheletal poate potențial contribui la acumularea musculară a acizilor grași în obezitatea umană comună, simulând steatoza musculară prezentă la pacienții cu lipodistrofie [38]. Prin urmare, lipotoxicitatea poate servi ca substrat patologic în dezvoltarea DZ de tip 2 la subiecții cu SM cu acțiunea dereglată a leptinei, datorită LR provocate de obezitate (fig. 2). Intervențiile care conduc la creșterea leptinosensibilității mușchiului scheletal și a pancreasului sunt capabile să amelioreze acțiunile metabolice ale insulinei și să prevină disfuncția pancreatică endocrină la subiecții cu SM.

Efectele aterogenice ale leptinei

În studiul prevenției coronariene din vestul Scoției nivelele serice ale leptinei au fost independent asociate cu boala cardiacă coronariană [39]. La femeile obeze, nivelele leptinei sunt asociate cu markerii aterogenezei cum ar fi molecula 1 vascular-adezivă și trombomodulina [32]. În plus, nivelele leptinei prezic independent evenimentele CV de viitor la subiecții cu leziuni angiografice coronariene stabilite [40].

Cu toate că dislipidemia nu pare a fi strict asociată cu nivelele leptinei la oameni [15], hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia la șoarecii cu deficit de receptori la lipoproteina de densitate joasă sunt considerabil agravate când receptorii leptinici sunt de asemenea absenți [16]. Există și alte acțiuni leptin-dependente care pot contribui la asocierile epidemiologice dintre leptină și componentul aterogenic al SM. Acestea includ acțiunile: 1) proliferative, 2) pro-inflamatorii, 3) pro-trombotice și 4) oxidative (fig.2), studiate preponderent pe modelele experimentale care au menținut sensibilitatea leptinică.

Leptina și efectele ei proliferative. Acțiunile proliferative vasculare ale leptinei depind preponderent de activarea factorilor de mitoză. Spre exemplu, administrarea leptinei a produs o sporire dependentă de doză în migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare la șobolani prin activarea fosfatidilinositol-3-kinazei și protein-kinazei mitotice activate [30]. Aceste acțiuni proliferative ale leptinei pot contribui la formarea plăcii obstructive fie prin promovarea formării neointimei după leziunea vasculară [37], fie prin calcificare [31]. Activarea *in vitro* a factorului-2 de creștere a fibroblaștilor explică parțial efectul angiogenic al leptinei [34]. Prin urmare, angiogeneza leptindependentă poate fi importantă în diverse procese fiziologice și patologice care variază de la reglarea aportului de oxigen către țesutul adipos până la remodelarea vasculară în condiții de ateroscleroză.

Leptina și efectele ei pro-inflamatorii. Leptina modulează câțiva mediatori ai inflamației și poate fi asociată cu inflamația care are loc la subiecții obezi. Administrarea leptinei *in vitro* la macrofage potențează sinteza indusă de lipopolizaharide a tumor necrosis factor α , interleukin-6 și interleukin-12. În plus, tratamentul cu leptină stimulează funcția fagocitară a macrofagilor numai în celulele colectate de la șoarecii *ob/ob* (leptindeficienți), dar nu și de la cei *db/db* (leptinrezistenți) [23]. Aceste descoperiri confirmă rolul fiziologic al leptinei în modularea procesului inflamator. În prezent, cunoștințele despre asocierile potențiale dintre leptină și răspunsul inflamator uman sunt insuficiente. Într-un studiu cross-secțional, care a inclus bărbați sănătoși tineri, leptina a fost independent asociată cu proteina C-reativă [19], un indicator puternic al aterosclerozei și complicațiilor acesteia.

Leptina și efectele ei pro-trombotice. Subiecții obezi comportă un risc sporit de tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar. Leptina poate contribui la statutul pro-trombotic în obezitate. Importanța fiziologică a leptinei ca un factor pro-coagulant este confirmată și de rezultatele experimentale care arată că agregarea trombocitară este atenuată la ambele grupuri de șoareci *ob/ob* și *db/db* (leptindeficienți și leptinrezistenți), fiind normalizată de leptină numai la șoarecii cu leptindeficiență [20]. Leptina accelerează trombogeneza, acționând asupra trombocitelor șoarecilor cu leptindeficiență după o leziune arterială experimentală [6]. Acest rezultat sugerează că leptina poate contribui la evenimente trombotice după ruptura plăcii de aterom. Leptina de asemenea scade modest expresia trombomodulinei, o proteină antitrombotică, în celulele endoteliale din vena ombilicală umană [28].

Leptina și efectele ei pro-oxidative. Radicalii liberi reactivi ai oxigenului pot juca un rol decisiv în patogeneza aterosclerozei și HTA. Stresul oxidativ crescut a fost descris în obezitatea experimentală și umană și poate contribui la patogeneza SM [14]. Leptina sporește varietățile oxigen-reactive prin promovarea sporită a oxidării acizilor grași și prin reducerea enzimelor antioxidante lipoprotein asociate cum ar fi paraoxonaza-1 [3]. Prin intensificarea stresului oxidativ și activarea proteinkinazei-C, leptina pare să sporească secreția lipoproteinlipazei aterogene din macrofagii *in vitro* [25]. Stresul oxidativ sistemic și renal accentuat este asociat cu reducerea disponibilității oxidului nitric și absorbția tubulară renală crescută a sodiului la șobolanii wistar cu HTA leptin-indusă [4] și poate indirect contribui la progresia aterosclerozei.

Concluzii

Leptina, HL și LR selectivă pot contribui la câteva componente ale SM. Majoritatea dovezilor prezentate în acest articol au rezultat din studiile pe animale *in vitro*, dar elucidează mecanismele potențiale implicate în patologia umană. Studiile clinice sunt foarte importante, întrucât în baza lor vor fi elucidate efectele leptinei asupra funcției renale, sistemului nervos simpatic, TA și aterogenezei. O înțelegere mai profundă a efectelor antilipotoxice ale leptinei este extrem de utilă în dezvoltarea strategiilor efective în prevenirea și tratarea IR și a DZ tip 2, care frecvent complică SM.

Bibliografie selectivă

1. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al., *Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension*. J. Clin. Invest. 2000; 105: 1243–1252.
2. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B., Maness L.M., *Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin*. Peptides. 1996; 17:305–311.
3. Beltowski J., Wojcicka G., Jamroz A., *Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia*. Atherosclerosis. 2003; 170: 21–29.
4. Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A., Jamroz A., *Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension*. Life Sci. 2004; 74: 2987–3000.
5. Bjorbaek C., Elmquist J.K., Michl P. et al., *Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels*. Endocrinology. 1998; 139:3485–3491.

6. Bodary P.F., Westrick R.J., Wickenheiser K.J., Shen Y., Eitzman D.T., *Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice*. JAMA. 2002; 287: 1706–1709.
7. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E., *Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity*. Hypertension. 2002; 39: 496–501.
8. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R. et al., *Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance*. Lancet. 1996; 348: 159–161.
9. Correia M.L., Haynes W.G., *Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance?* Curr. Hypertens. Rep. 2004; 6: 230–235.
10. Correia M.L.G., Haynes W.G., Rahmouni K., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L., *The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice*. Diabetes. 2002; 51: 439–442.
11. Correia M.L.G., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L., Haynes W.G., *Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure*. Hypertension. 2001; 37: 936–942.
12. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., Kaye D., Esler M., *Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system*. Hypertension. 2003; 41: 1072–1079.
13. Friedman J.M., Halaas J.L., *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature. 1998; 395:763–770.
14. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al., *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. J. Clin. Invest. 2004; 114: 1752–1761.
15. Hasty A.H., Shimano H., Osuga J. et al., *Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor*. J. Biol. Chem. 2001; 276: 37402–37408.
16. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.I., *Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin*. J. Clin. Invest. 1997; 100: 270–278.
17. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K. et al., *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial*. JAMA. 1999; 282: 1568–1575.
18. Higa M., Zhou Y.T., Ravazzola M., Baetens D., Orci L., Unger R.H., *Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 11513–11518.
19. Kazumi T., Kawaguchi A., Hirano T., Yoshino G., *C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein-cholesterol*. Metabolism. 2003; 52: 1113–1116.
20. Konstantinides S., Schafer K., Koschnick S., Loskutoff D.J., *Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity*. J. Clin. Invest. 2001; 108: 1533–1540.
21. Lee Y., Wang M.Y., Kakuma T., Wang Z.W., Babcock E., McCorkle K., Higa M., Zhou Y.T., Unger R.H., *Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia*. J. Biol. Chem. 2001; 276:5629–5635.
22. Lembo G., Vecchione C., Fratta L., Argenziano L., Trimarco B., Lembo G., *Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms*. Diabetes. 2000; 49: 293–297.
23. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z. et al., *Leptin regulates proinflammatory immune responses*. FASEB J. 1998; 12: 57–65.
24. Mackintosh R.M., Hirsch J., *The effects of leptin administration in non-obese human subjects*. Obes. Res. 2001; 9: 462–469.
25. Maingrette F., Renier G., *Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C*. Diabetes. 2003; 52: 2121–2128.
26. Mark A.L., Shaffer R.A., Correia M.L., Morgan D.A., Sigmund C.D., Haynes W.G., *Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice*. J. Hypertens. 1999; 17: 1949–1953.
27. Marsh A.J., Fontes M.A., Killinger S., Pawlak D.B., Polson J.W., Dampney R.A., *Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus*. Hypertension. 2003; 42: 488–493.
28. Maruyama I., Nakata M., Yamaji K., *Effect of leptin in platelet and endothelial cells*. Obesity and arterial thrombosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000; 902: 315–319.
29. Munzberg H., Flier J.S., Bjorbaek C., *Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice*. Endocrinology. 2004; 145: 4880–4889.

30. Oda A., Taniguchi T., Yokoyama M., *Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration*. Kobe J. Med. Sci. 2001; 47: 141–150.
31. Parhami F., Tintut Y., Ballard A., Fogelman A.M., Demer L.L., *Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin*. Circ. Res. 2001; 88: 954–960.
32. Porreca E., Di Febbo C., Fusco L., Moretta V., Di Nisio M., Cuccurullo F., *Soluble thrombomodulin and vascular adhesion molecule-1 are associated to leptin plasma levels in obese women*. Atherosclerosis. 2004; 172: 175–180.
33. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et al., *Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro*. Circ. Res. 2002; 90: 711–718.
34. Ribatti D., Nico B., Belloni A.S., Vacca A., Roncali L., Nussdorfer G.G., *Angiogenic activity of leptin in the chick embryo chorioallantoic membrane is in part mediated by endogenous fibroblast growth factor-2*. Int. J. Mol. Med. 2001; 8: 265–268.
35. Simha V., Szczepaniak L.S., Wagner A.J., DePaoli A.M., Garg A., *Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy*. Diabetes Care. 2003; 26: 30–35.
36. Steinberg G.R., Parolin M.L., Heigenhauser G.J., Dyck D.J., *Leptin increases FA oxidation in lean but not obese human skeletal muscle: evidence of peripheral leptin resistance*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002; 283: E187–E192.
37. Stephenson K., Tunstead J., Tsai A., Gordon R., Henderson S., Dansky H.M., *Neointimal formation after endovascular arterial injury is markedly attenuated in db/db mice*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23: 2027–2033.
38. Unger R.H., *Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome*. Endocrinology. 2003; 144: 5159–5165.
39. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. et al., *Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)*. Circulation. 2001; 104: 3052–3056.
40. Wolk R., Berger P., Lennon R.J., Brilakis E.S., Johnson B.D., Somers V.K., *Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 1819–1824.
41. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature. 1994; 372:425–432.

Rezumat

Scopul acestui articol este de a reda rolul potențial al leptinei, hiperleptinemiei (HL) și leptinorezistenței (LR) în complicațiile cardiovasculare (CV) și endocrine ale sindromului metabolic (SM). HL este răspândită în obezitate și reflectă sporirea nivelului adipozității și LR. Însă LR poate să nu fie completă, întrucât anumite proprietăți ale leptinei (activarea simpatică CV) pot fi prezente la persoanele obeze cunoscute a fi rezistente la efectele metabolice ale leptinei (LR selectivă). Este vorba în special de acțiunile renale și neurosimpatice ale leptinei, care pot avea un rol important în patogeneza hipertensiunii arteriale (HTA) legate de obezitate și SM. Mai mult decât atât, efectul lipotoxic al LR poate cauza insulinorezistența (IR) și disfuncția beta-celulelor, sporind riscul de diabet zaharat tip 2. Leptina s-a dovedit a poseda acțiuni proliferative, pro-inflamatorii, pro-trombotice și pro-oxidative. În concluzie, HL și LR pot contribui la sporirea HTA, alterarea metabolismului glucozei și crearea unei stări proaterogenice în cazuri cu obezitate și SM.

Summary

The aim of this review is to present the potential role of leptin, hyperleptinaemia and leptin resistance in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. Hyperleptinaemia is common in obesity and reflects the increase in adiposity and leptin resistance levels. Nevertheless, leptin resistance may not be complete as several properties of leptin (cardiovascular sympatho-activation), might be preserved in obese subjects known to be resistant to the metabolic effects of leptin (selective leptin resistance). Notably, the renal and sympathetic actions of leptin may play an important role in the pathogenesis of hypertension related to obesity and metabolic syndrome. Furthermore, the lipotoxic effect of leptin resistance may cause insulin resistance and beta cell dysfunction, increasing the risk of type 2 diabetes. Leptin has also been shown to possess proliferative, pro-inflammatory, pro-thrombotic, and pro-oxidative actions. In conclusion, hyperleptinaemia and leptin resistance may contribute to hypertension, impaired glucose metabolism, and may create a pro-atherogenic state in obesity and metabolic syndrome.

MODIFICĂRILE STILULUI DE VIAȚĂ – UN PILON IMPORTANT ÎN MANAGEMENTUL SINDROMULUI METABOLIC

Liviu Grib, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Sindromul metabolic (SM) cuprinde un set de factori care sporesc riscul de patologie cardiovasculară (CV), în special obezitatea abdominală, hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia și creșterea nivelului preprandial de glicemie [18]. Geral Reaven [35], care l-a descris în 1988 drept ”sindromul X metabolic”, a propus insulinorezistența (IR) drept factor critic în acest sindrom. Hiperinsulinemia compensatorie și IR predispun pacienții la HTA, hiperlipidemie și diabet zaharat (DZ) tip 2. De atunci au fost publicate multe lucrări în acest domeniu. Actualmente, diagnosticarea SM este efectuată în baza unor criterii specifice de definiție, care variază în funcție de instituție, fapt ce cauzează probleme de comparație între studii [1, 6, 7, 15].

Sub aspectul prevalenței, SM pare a afecta 15% din europeni [20] și 23% din americani [16]. Cât privește asiaticii, prevalența a variat de la 7% în Coreea [25] la 30% în Iran [15] și 32% în India [9]. Prevalența crescută a SM și capacitatea sa de a detecta persoanele cu risc de patologie CV sau DZ tip 2 a influențat Programul Național de Educație despre Colesterol (NCEP) să publice în 2001 recomandări de management clinic, care includ modificările stilului de viață (SV) (dietă și exerciții fizice) drept intenție de prima linie și terapia medicamentoasă, în caz de necesitate, luând în considerație în același timp strategiile de prevenire a patologiei CV [15].

Modificările SV, însă, nu constituie singurul punct de start, ci mai degrabă un pilon important pentru managementul SM. Chiar pentru pacienții care primesc tratament farmacologic, acesta este un mod suplimentar de tratament la modificările caracteristicilor dietei (D) și activității fizice (AF), și nu un substituent al acestora. Mai mult decât atât, este clar că managementul SM nu vizează modificări provizorii, ci mai degrabă schimbări permanente ale trăsăturilor SV. Complianța de lungă durată la tratament trebuie deci considerată drept un component esențial. Scopul acestui studiu a fost evaluarea eficienței intervențiilor în SV prin explorarea critică a problemei complianței pacientului la recomandări.

Rezumatul studiilor despre modificările stilului de viață în cazurile cu sindrom metabolic

Lindahl et al. [26] au efectuat un studiu de intervenție pe baza a 198 de persoane (31 bărbați), fără grupul de control (o lună petrecută într-un centru de sănătate, cu cazare completă; dietă cu conținut redus de calorii, grăsimi și cantitate crescută de fibre; 2-2,5 h de AF aerobă planificată zilnic de intensitate moderată), cu un follow-up (reevaluare) la 12 luni. La sfârșitul intervenției, indicele masei corporale (IMC), nivelele de insulinemie și lipidemie au scăzut semnificativ. La follow-up, numai IMC și nivelul de insulinemie au rămas scăzute.

Watkins et al. [41] au efectuat un studiu randomizat, controlat, în care au examinat 41 de bărbați și femei împărțiți în trei grupuri: 1) numai cu exerciții fizice (EF), 2) EF cu scăderea greutatei corporale (GC) și 3) de control. EF aveau o frecvență de 3-4 ori/săpt. timp de 26 săpt., a câte 55 min. fiecare ședință la 70-85% de la frecvența contracțiilor cardiace inițiale. Scăderea GC a constat într-o D cu conținut scăzut de calorii (15-20% din aportul total de energie din grăsimi) și un program comportamental bazat pe manualul LEARN. Grupul de control nu a avut parte de vreo intervenție. Drept rezultat, la participanții care au suportat cea mai mare pierdere ponderală s-au înregistrat și ameliorările cele mai robuste în răspunsurile anormale de insulină. TA diastolică a fost semnificativ redusă numai în grupul EF cu scăderea GC. Profilul lipidic nu a fost îmbunătățit la nici una din grupurile de intervenție.

În studiul randomizat, orb, controlat, Singh et al. [37] au cercetat 262 de bărbați și 359 de femei, divizându-i în două grupuri: 1) de intervenție (D nr. 1 plus ≥ 400 g/zi de fructe și legume; program însoțit de EF – mers rapid și jogging; consiliere de regim la intervale de 4 săpt.) și 2) de control (D nr. 1 și consiliere scrisă asupra creșterii nivelului de EF). Drept rezultat, colesterolul (Col) total, LDL-colesterolul (LDL-Col), trigliceridele (TG), glucoza a jeun și tensiunea arterială (TA) au scăzut semnificativ în grupul de intervenție comparativ cu nivelele inițiale și cu modificările relevante în grupul de control.

Esposito et al. [14] au examinat 180 de pacienți (99 de bărbați) într-un studiu randomizat, orb, controlat, divizând lotul în două grupuri: 1) de intervenție (prescrierea D mediteraneene și modificarea comportamentului nutrițional în mare majoritate prin definirea scopului și automonitorizare) și 2) de control (prescrierea unei D prudente, informație generală orală și scrisă despre alegerile sănătoase în alimentație). În cazul tuturor pacienților s-a efectuat o ghidare spre creșterea nivelului de AF. Drept rezultat, GC, IR și proteina C-reactivă înalt sensibilă au demonstrat o ameliorare mai mare în grupul de intervenție. La follow-up-ul de 2 ani, semnificativ mai puțini pacienți din grupul de intervenție mai posedau caracteristici ale SM, comparativ cu grupul de control.

Anderssen et al. [3] într-un studiu randomizat, controlat au divizat 219 bărbați și femei în patru grupuri cu: 1) EF (activități dinamice, 3 ori / săptăm., 60-80% din frecvența cardiacă inițială), 2) D (aport scăzut de energie, aport crescut de pește, consum scăzut de acizi grași liberi; sesiuni de consiliere), 3) EF și D și 4) control (lipsa tratamentului) cu un follow-up la 3 și la 9 luni. Rezultatele au arătat că atât EF și D, cât și combinarea acestora au constituit intervenții efective în îmbunătățirea metabolismului glucidic. ”Respondenții buni” au manifestat ameliorări suplimentare ale tuturor indicilor metabolici evaluați.

Într-un studiu randomizat, controlat, Poppit et al. [34] au examinat 39 de subiecți (12 bărbați) divizați în trei grupuri: 1) de intervenție, cu grăsimi reduse (GR) și carbohidrați complecși (CHc): constituind 10% de grăsimi în alimentare din aportul total de energie, raportul carbohidrați simpli (CHs) / CHc fiind de 1:2; 2) de intervenție, cu GR și CHs: constituind 10% de grăsimi în alimentare din aportul total de energie, raportul CHs / CHc fiind de 2:1 și 3) de control: cu aportul de grăsimi obișnuit (aproximativ 35-40% din totalul aportului de energie). Toți subiecții au fost sfătuiți să mănânce ad libitum și au fost încurajați să consume fructe proaspete și legume. Alimente preîmpachetate și mâncarea preparată au fost oferite în timpul studiului, fiind utilizat un sistem de magazine de produse alimentare. Drept rezultat, o D cu conținut redus de grăsimi și crescut de polizaharide a condus la pierderea GC și la o anumită îmbunătățire a nivelului de Col total. Nu a existat nici o ameliorare a GC sau profilului lipidic în grupa cu nivel crescut de CH după intervenția de 6 luni.

Villareal et al. [38] au efectuat un studiu randomizat, controlat la 27 subiecți vârstnici obezi (9 bărbați) divizați în două grupuri: 1) de intervenție (deficit energetic 750 kcal/zi; 30% din totalul aportului de energie din grăsimi, 50% din carbohidrați și 20% din proteine, cu administrarea suplimentelor de multivitamine; program de exerciții supravegheate: ședințe de 90 min, 3 zile/săpt; program comportamental: ședințe de grup săptămânale) și 2) de control la care nu s-a administrat nici un tratament. În urma studiului, GC, circumferința abdominală (CA), glicemia, TG, TA sistolică și diastolică, proteina C-reactivă și interleukinele s-au ameliorat în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control.

Case et al. [9] într-un studiu de intervenție, fără grupul de control, au examinat 125 de bărbați și femei, cărora li s-a indicat o D cu un conținut caloric foarte redus (600-800 kcal/zi) sub formă de alimente lichide sau în combinație cu carne slabă de vită, pește sau pui; EF erau ad libitum, dar încurajate în toate fazele programului. Indivizii au primit o consultație inițială, consultații în caz de necesitate pe parcursul programului și educație săptămânală în grup. Rezultatele au înregistrat o scădere moderată a GC și o îmbunătățire evidentă a tuturor componentelor SM.

Într-un studiu de intervenție, fără grupul de control, Muzio et al. [29] au examinat 41 de pacienți (11 bărbați), cărora li s-a prescris o D individualizată cu un conținut scăzut de calorii. Pacienții au fost încurajați să-și mărească AF. La fel, s-au efectuat întruniri lunare în grup timp de 4 luni și 4 vizite de follow-up pe an pentru următoarele 20 de luni. În consecință SM a fost eficient tratat la 37% din pacienții obezi non-diabetici. Rezoluția SM a fost obținută la 2/3 din pacienți, care au atins o scădere ponderală $\geq 10\%$. La pacienții cu scădere ponderală $\leq 10\%$, prevalența SM a rămas înaltă.

Într-un studiu non-randomizat, controlat, Christ et al. [10] au divizat 52 de pacienți hipertensivi (12 bărbați) în trei grupuri: 1) cu D, 2) cu D/EF și 3) de control. Grupul cu D a beneficiat de un deficit energetic, o suplimentare cu vitamine/minerale și un program comportamental (ședințe în grup la intervale de 2-4 săpt.). Grupul cu D/EF a avut aceleași intervenții ca și grupa cu D, plus antrenament supravegheat sistematic (EF), de 2 ori/săpt. Grupul de control a beneficiat de modificări obișnuite ale SV. Rezultatele au arătat că dereglările metabolice au fost semnificativ îmbunătățite în grupul cu D

comparativ cu grupul de control, pe când EF nu a adus un beneficiu ulterior modificărilor metabolice, dar a ameliorat reglarea TA. Distribuirea pe grupe s-a efectuat conform deciziei pacienților. Follow-up-ul s-a efectuat la 36 de luni.

Într-un alt studiu de intervenție a 43 de subiecți (10 bărbați), fără grupul de control, Brook et al. [8] au prescris la toate persoanele o D cu un deficit de energie de aproximativ 500 kcal/zi (30% grăsimi) plus 120 mg de orlistat. Subiecților li s-au expediat prin fax sau e-mail registre zilnice de alimentare, primind în același timp instrucțiuni ale dieticianului, feed-back și suport prin telefon sau e-mail, la fel și consiliere individuală în probleme de nutriție timp de ≥ 1 oră de consultație a dieticianului la fiecare 4 săpt. În urma studiului s-a înregistrat o pierdere moderată a greutateii pe parcursul a 3 luni, rezultat care a îmbunătățit profilul SM.

Rolul dietei și exercițiului fizic în managementul sindromului metabolic

Până acum, au fost efectuate puține studii referitoare la modificarea SV la pacienții cu SM. Scăderea ponderală era principalul scop și, probabil, centrul mecanismelor fundamentale care, în final, au condus la ameliorarea indicilor SM. Pierderea ponderală a influențat favorabil toate componentele SM [12, 30]. Reducerea GC a fost însoțită de o îmbunătățire semnificativă a controlului glicemiei și dereglărilor lipidice și non-lipidice [10, 38]. Muzio et al. [29] au raportat că pacienții cu o pierdere $>10\%$ din GC inițială au arătat o reducere mai mare a componentelor SM în comparație cu cei care au atins o scădere $<10\%$. Mai mult decât atât, după 16 luni de follow-up, 66% de pacienți din primul grup au încetat să îndeplinească criteriile pentru SM, comparativ cu doar 19% din al doilea grup. Beneficiile scăderii GC pot fi posibile chiar și la nivele înalte ale IMC post-tratament (30 kg/m^2) [9, 24].

Restricția calorică și o D cu conținut redus de grăsimi (aproximativ 20% din totalul de aport energetic) sau o D bogată în acizi grași polinesaturați ω -3/ săracă în acizi grași saturați s-au dovedit a fi benefice în cazul SM [3, 26, 41]. Un model de D prudentă, bogată în fructe și legume, consumate timp de 24 săpt., la fel, a fost utilizată cu succes pentru managementul SM [37]. Mai mult decât atât, marele deficit energetic negativ, ca și cel obținut prin diete cu un conținut caloric foarte redus, combinate sau nu cu EF, au condus la modificări favorabile ale componentelor SM [9, 31], la fel ca și utilizarea suplimentară a restricției energetice cu orlistat, un inhibitor al lipazei pancreatice [8].

Adoptarea modelelor de D mediteraneeană, chiar și cu pierderi ponderale modeste, demonstrează ameliorarea componentelor SM și astfel oferă un beneficiu pentru riscul CV [14]. Deși dovezile sunt reduse în legătură cu efectele manipulării regimului alimentar la pacienții cu SM [34], echilibrul dintre proteine, CH, grăsimi și subtipurile acestora poate afecta diferit TA, lipidele și controlul glicemic, toate acestea constituind dereglări incluse în diagnosticul SM. Substituția parțială a CH alimentari cu proteine a rezultat cu reducerea triacilglicerolilor sanguini [28, 32] și scăderea TA sistolice [4]. Când grăsimile au fost consumate în locul CH, nivelele de glicemie preprandială [39] și triacilgliceroli sanguini [36] s-au îmbunătățit. Substituția CH și/sau grăsimilor saturate cu grăsimi mononesaturate, la fel, a condus la o ameliorare a profilului lipidic sanguin și a TA [4, 23]. În timp ce unii cercetători au considerat că scăderea ponderală moderată, și nu compoziția macronutrienților în sine poate condiționa modificări ale parametrilor SM [34], alții au descoperit îmbunătățiri ale profilului lipidic sanguin și TA prin modificarea compoziției macronutrienților D bazate pe GC stabilă [4, 23].

Efectul benefic al AF asupra majorității componentelor SM (HTA, IR și obezitatea centrală) este bine documentat [17, 33, 37]. Creșterea AF ameliorează unii indici metabolici sau combinații ale acestora [10, 11, 41] direct sau prin promovarea scăderii GC. Deoarece scăderea GC are o mare importanță în tratamentul SM, continuarea EF contribuie la menținerea scăderii GC după efortul de reducere a GC [40]. SM s-a rezolvat la 30% din pacienți după 20 săpt. de exerciții aerobice supravegheate [22]. Suplimentar, 8 săpt. de EF de rezistență de joasă intensitate au produs o scădere moderată a IR [13]. Modificările AF au fost printre scopurile principale ale majorității intervențiilor terapeutice pentru SM, suplimentar modificărilor D [9, 10, 14, 29, 38]. Tipul AF a variat însă în diverse studii, de la AF la dorință (ad libitum) [9, 14, 29] la EF supravegheate, cu specificarea duratei și tipului de EF [3, 10, 38, 41].

Adăugarea EF la intervenția alimentară a condus la o reducere semnificativă doar a TA sistolice, în comparație cu grupa supusă regimului alimentar, în lipsa EF [10]. Adăugarea unei D la o interven-

ție prin AF a avut efecte benefice asupra câtorva indici, în special reducerea GC, nivelului de glicemie preprandială și TA diastolice [41]. Ar trebui subliniat faptul că într-un număr de intervenții ce combină EF și managementul alimentar, ameliorarea componentelor SM nu a fost specific atribuită EF sau D [9, 14, 29, 38, 41], deci concluzii asupra semnificației relative a acestor indici ai SV nu pot fi trase.

Efectele AF au fost evaluate și în termeni de menținere a schimbărilor după restricția calorică. Adăugarea EF la finalul programului de scădere a GC, pentru a obține îmbunătățiri ulterioare în SM sau menținerea de lungă durată a schimbărilor indicilor lipidici, s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca D în sine; cu alte cuvinte, AF nu a adăugat vreun beneficiu indicilor studiați [24]. Cercetătorii au postulat două explicații posibile: doza de EF era prea mică sau complianța la sesiunile de EF prescrise nu a fost la nivelul dorit. Prin urmare, majoritatea intervențiilor în SV au avut un efect favorabil asupra SM; modificările D constituie baza tratamentului, al cărui factor principal a fost reducerea GC, exercițiile fizice având un efect favorabil suplimentar.

Importanța complianței la tratament ca un component esențial în managementul sindromului metabolic

Adoptarea unei D sănătoase și echilibrate necesită o serie de modificări comportamentale în caracterul alimentării, care țin de planificarea meselor, selectarea alimentelor, prepararea bucatelor, mâncarea în oraș, controlul porțiilor și răspunsuri adecvate la provocările alimentare. Oamenii trebuie să se supună modificărilor radicale și de lungă durată. Importanța complianței în tratamentul obezității sau DZ a fost descrisă pe larg [27, 42]. Totuși, aceste dovezi referitoare la pacienții cu SM sunt limitate. De exemplu, o complianță sporită a fost corelată cu o descreștere mai mare a indicilor SM [37]. Anderssen et al. [3] au raportat rezultatele lor asupra intervențiilor în SM doar pentru grupa "respondenților buni", care au fost definiți drept pacienții care aparțin celei mai înalte percentile de modificare a GC și consum de oxigen în cadrul întregului lot. Acest rezultat ar putea fi exprimat și ca "cea mai bună complianță, cel mai bun rezultat".

Complianța a fost, de asemenea, apreciată la follow-up. Fără sesiuni de susținere post-tratament, subiecții au tendința să mențină doar o parte din modificările obținute, însă, pentru unele componente, au revenit la statutul inițial [26]. În contrast, când un follow-up activ a fost inclus în tratament (3-4 vizite de follow-up pe an, timp de 20 de luni), a fost descoperită o ameliorare ulterioară a componentelor SM [29].

Cât privește AF, o complianță joasă la ședințele de EF a fost sugerată drept factor mediator al schimbărilor modeste observate la componentele SM [24]. Într-un studiu de Singh et al. [37], grupelor de control și de intervenție li s-a oferit consiliere scrisă de a crește AF, pe când grupa de intervenție a participat și într-un program de EF supravegheat. Ameliorarea componentelor SM a fost atinsă numai în grupa de intervenție, cu observația că această grupă a fost supusă unei creșteri mai mari a AF, adică unei complianțe mai mari față de program. Prin urmare, majoritatea cercetătorilor preferă includerea în tratament a EF supravegheat [3, 10, 26, 38, 41], în comparație cu EF ad libitum [9, 14, 29]. Prin urmare, explorarea strategiilor pentru asigurarea faptului că pacienții ating și mențin modificările SV de lungă durată are o importanță majoră.

Unele tehnici comportamentale în managementul sindromului metabolic

Câteva intervenții în aspectele SV s-au concentrat asupra factorilor de comportament, pentru a ajuta pacienții să respecte diversele și solicitantele regimuri alimentare. În cazul SM, în particular, un program comportamental bine structurat pentru promovarea complianței la o D de tip mediteranean a redus mult mai mult prevalența componentelor SM, în comparație cu consilierea generală orală și scrisă referitoare la alegerea alimentelor sănătoase [14]. Printre aspectele studiate în literatura relevantă s-au aflat tipul și frecvența contactelor dintre cadrele medicale și pacienți. Ședințele individuale de consiliere pe probleme de nutriție cu un dietician la fiecare 4 săpt. timp de 3 luni, cu o posibilă suplimentare de contact prin e-mail, par a induce schimbări în regimul alimentar și AF, astfel modificându-se indicii SM [8]. Și invers, o singură ședință de consiliere la începutul intervenției, inclusiv un plan alimentar personalizat și setarea unor scopuri individualizate precise, urmate de încă două ședințe la 3 și 9 luni, s-au dovedit a fi ineficiente în asistența indivizilor la respectarea modificărilor corespunzătoare [3]. Programele comportamentale bine structurate, inclusiv educația nutrițională și

ședințele în bază de grup s-au dovedit destul de eficiente în managementul SM [10, 38, 41]. Însă, la moment nu există dovezi suficiente pentru sugerarea ședințelor de consiliere individuală sau în grup ca fiind mai eficiente în tratamentul pacienților cu SM.

Stabilirea scopurilor, automonitorizarea, controlul stimulilor, rezolvarea problemelor, managementul situațiilor cu risc înalt și prevenirea recidivelor au fost mai frecvent utilizate pentru modificarea obiceiurilor alimentare în contextul intervențiilor comportamentale. Într-un studiu efectuat de Watkins et al. [41], programul de modificări comportamentale LEARN, constituit din cinci elemente (stil de viață, exersare, atitudini, relații și nutriție) a fost aplicat în grupuri mici de pacienți. Christ et al. [10] au instruit participanții studiului în aspectele nutriționale și au utilizat și considerat registrele și teme pentru acasă drept componente-cheie ale intervenției.

Prin urmare, eficiența intervențiilor în SV în SM poate fi mediată de creșterea complianței participanților la recomandările de alimentare, de respectare a D și AF. Alternativ, aprovizionarea cu alimente a fost utilizată pentru a asigura translația recomandărilor alimentare la consumul de alimente [26, 34]. Cazarea totală a avut succes în aspect de respectare a regimului propus (D și EF) de către pacienți, dar follow-up-ul a arătat lipsa eficienței pe termen lung, deși pacienții au participat într-un program de modificare a SV [26]. Datorită slabei implicări a participanților în alegerea, prepararea și consumul alimentelor, aceștia nu au fost instruiți pentru modificări pe termen lung. Similar, provizia majorității alimentelor s-a dovedit eficientă pentru complianța alimentară, dar nu ar exista dovezi pentru a susține menținerea pe termen lung [34].

Concluzii

Modificările SV (D și EF) constituie un component important al managementului SM. Studiile în domeniul obezității și DZ au arătat că complianța rămâne un aspect de îngrijorare când tratamentul implică un regim alimentar (D) și/sau EF. Pentru SM s-a demonstrat că o mai mare complianță este corelată cu ameliorări mai mari ale componentelor sindromului. Dovezile însă sunt limitate și lipsește atenția respectivă asupra factorilor specifici de comportament sau de motivare în asistența pacienților la respectarea diverselor modificări ale SV. Este necesară studierea ulterioară pentru evaluarea unui spectru de strategii de comunicare între personalul medical și pacienți în contextul unor intervenții structurate și personalizate în SM, pentru transpunerea recomandărilor în alternative / alegeri zilnice ale SV.

Bibliografie selectivă

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., *The metabolic syndrome – a new worldwide definition*. Lancet 2005; 366:1059–62.
2. Alberti K.G., Zimmet P., *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med 1998;15:539–53.
3. Anderssen S.A., Hjermann I., Urdal P., Torjesen P.A., Holme I., *Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the 'atherothrombogenic syndrome'. Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial*. J Intern Med 1996;240:203–9.
4. Appel L.J., Sacks F.M., Carey V.J., Obarzanek E., Swain J.F., Miller E.R., et al., *Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids*. JAMA 2005;294:2455–64.
5. Azizi F., Salehi P., Etemadi A., Zahedi-Asl S., *Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study*. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:29–37.
6. Balkau B., Charles M.A., *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabet Med 1999;16:442–3.
7. Bloomgarden Z.T., *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the insulin resistance syndrome*. Diabetes Care 2003;26:933–9.
8. Brook R.D., Bard R.L., Glazewski L., Kehrer C., Bodary P.F., Eitzman D.L., Rajapogalan S., *Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults*. Am J Cardiol 2004;93:1012–6.
9. Case C.C., Jones P.H., Nelson K., O'Brian Smith E., Ballantyne C.M., *Impact of weight loss on the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab 2002;4:407–14.
10. Christ M., Iannello C., Iannello P.G., Grimm W., *Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome*. Int J Cardiol 2004;97:115–22.

11. Corcoran P.M., Lamon-Fava S., Fielding A.R., *Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise*. Am J Clin Nutr 2007;85:662–77.
12. Dattilo A.M., Kris-Etherton P.M., *Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr 1992;56:320–8.
13. Dumortier M., Brandou F., Perez-Martin A., Fedou C., Mercier J., Brun J.F., *Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome*. Diabetes Metab 2003;29:509–18.
14. Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Paolo C., Giugliano F., Giugliano G., et al., *Effect of a Mediterranean-style diet in endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. A randomized trial*. JAMA 2004;292:1440–6.
15. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486–97.
16. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H., *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA 2002;287:356–9.
17. Gayda M., Brun C., Juneau M., Levesque S., Nigam A., *Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;97:257–61.
18. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., et al., *Diagnosis and Management of the metabolic syndrome. An American heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation 2005;112:2735–52.
19. Gupta R., Deedwania P.C., Gupta A., Rastogi S., Panwar R.B., Kothari K., *Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population*. Int J Cardiol 2004;97:257–61.
20. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyorala K., *for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med 2004;164:1066–76.
21. Hubbard R.S., Beck E.C., *Changes in the glucose tolerance of obese subjects after weight reduction*. J Clin Invest 1939;18:783–9.
22. Katzmarzyk P.T., Leon A.S., Wilmore J.H., Skinner J.S., Rao D.C., Rankinen T., Bouchard C., *Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study*. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1703–9.
23. Kris-Etherton P.M., Pearson T.A., Wan Y., Hargrove R.L., Moriarty K., Fishell V., Etherton T.D., *High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations*. Am J Clin Nutr 1999;70:1009–15.
24. Kukkonen-Harjula K.T., Borg P.T., Nenonen A.M., Fogelholm M.G., *Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: a randomized trial in obese men*. Prev Med 2005;41:784–90.
25. Lee W.Y., Park J.S., Noh S.Y., Rhee E.J., Kim S.W., Zimmet P.Z., *Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects*. Diabetes Res Clin Pract 2004;65:143–9.
26. Lindahl B., Nilsson T.K., Asplund K., Hallmans G., *Intense nonpharmacological intervention in subjects with multiple cardiovascular risk factors: decreased fasting insulin levels but only a minor effect on plasma plasminogen activator inhibitor activity*. Metabolism 1998;47:384–90.
27. McManus K., Antinoro L., Sacks F., *A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low-fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults*. Int J Obesity 2001;25:1503–11.
28. Meckling K.A., Sherfey R., *A randomized trial of a hypocaloric highprotein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the metabolic syndrome in overweight and obese women*. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:743–52.
29. Muzio F., Sommariva D., Mondazzi L., Branchi A., *Long-term effects of low-calorie diet on the metabolic syndrome in obese nondiabetic patients*. Diabetes Care 2005;28:1485–6.
30. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M., *Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Hypertension 2003;42:878–84.
31. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K., Mustajoki P., Kaukua J., Rissanen A., *Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab 2004;6:208–15.
32. Noakes M., Keogh J.B., Foster P.R., Clifton P.M., *Effect of an energyrestricted, high-protein, low-fat*

diet relative to a conventional highcarbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298–306.

33. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Skoumas J., Tousoulis D., Toutouza M., et al., *Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study*. *Am Heart J* 2004;147:106–12.

34. Poppitt S.D., Keogh G.F., Prentice A.M., Williams D.E., Sonnemans H.M., Valk E.E., et al., *Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome*. *Am J Clin Nutr* 2002;75:11–20.

35. Reaven G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes* 1988;37:1595–607.

36. Sharman M.J., Gomez A.L., Kraemer W.J., Volek J.S., *Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men*. *J Nutr* 2004;134:880–5.

37. Singh R.B., Singh N.K., Rastogi S.S., Mani U.V., Niaz M.A., *Effects of diet and lifestyle changes on atherosclerotic risk factors after 24 weeks on the Indian Diet Heart Study*. *Am J Cardiol* 1993;71:1283–8.

38. Villareal D.T., Miller B.V. III, Banks M., Fontana L., Sinacore D.R., Klein S., *Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults*. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1317–23.

39. Volek J.S., Sharman M.J., Gomez A.L., DiPasquale C., Roti M., Pumerantz A., Kraemer W.J., *Comparison of a very low-carbohydrate and low-fat diet on fasting lipids, LDL subclasses, insulin resistance, and postprandial lipemic responses in overweight women*. *J Am Coll Nutr* 2004;23:177–84.

40. Vortuba S.B., Horvitz M.A., Schoeller D., *The role of exercise in the treatment of obesity*. *Nutrition* 2000;16:179–88.

41. Watkins L.L., Sherwood A., Feinglos M., Hinderliter A., Babyak M., Gullette E., et al., *Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X*. *Arch Intern Med* 2003;163:1889–95.

42. Yannakoulia M., *Dietary management in type 2 diabetes: a poorly recognized factor in a poorly controlled disease*. *Rev Diabet Stud* 2006;3:11–6.

Rezumat

Pentru tratamentul sindromului metabolic (SM) ghidurile curente propun modificări ale stilului de viață (SV) (dietă și activitate fizică) drept intervenție de prima linie. Însă puține studii au fost efectuate până-n prezent în acest domeniu. Scăderea în greutate a fost recunoscută drept un factor important în managementul SM, suplimentar la exercițiile fizice sistematice. Mai mult decât atât, ameliorarea indicilor SM a fost susținută doar atunci când modificările SV au fost menținute lungă durată, considerând o astfel de menținere drept un factor important al tratamentului. Multiple ședințe follow-up (de supraveghere) s-au dovedit mai eficiente în menținerea modificărilor SV, comparativ cu o singură ședință de consiliere la sfârșitul perioadei de follow-up. Câteva tehnici comportamentale au fost, la fel, bine-venite și utilizate pentru ameliorarea complianței pacienților. Deși majoritatea acestora s-au dovedit eficiente în obținerea unei complianțe de scurtă durată la regimul alimentar (și tratament prin exercițiu fizic), dovezile sunt limitate în privința strategiilor specifice care ar fi de cel mai mare ajutor, în contextul unei intervenții structurate, personalizate în SM, pentru o menținere de lungă durată a modificărilor SV la pacienții respectivi.

Summary

For the treatment of the metabolic syndrome (MS) current guidelines propose lifestyle (LS) changes (diet and physical activity) as a first-line intervention. However, few studies have been conducted fill now in this field. Weight loss has been recognized as an important issue in the management of MS, in addition to exercise training. Moreover, improvement in MS parameters was sustained only when changes in LS were maintained, rendering maintenance as an important treatment issue. Multiple follow-up booster sessions proved more effective in maintaining LS changes than one counseling session at the end of follow-up. Several behavioral techniques have also been used to improve patients' adherence. Although most of these were found effective in achieving short-term adherence to the dietary regimen (and exercise treatment), the evidence is limited regarding specific strategies that are most helpful, in the context of a structured, tailored MS intervention, for the long-term maintenance of LS changes.

DISFUNȚII MICROCIRCULATORII ÎN DISPLAZII LOMBO-SACRALE LA COPII

Nicolae Șavga, dr. în medicină, cercet. șt. superior, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evoluția progresivă a proceselor degenerativ-distrofice celulare și tisulare reprezintă un fenomen inevitabil al ciclului de viață al organismului uman. Progresând, procesele degenerativ-distrofice diminuează posibilitățile funcționale ale organelor și sistemelor organismului, dereglează procesele neuro-imuno-endocrine, posibilitățile de adaptare ale organismului scad. În vreme ce la o vârstă înaintată procesele degenerativ-distrofice reprezintă un fenomen fatal, într-un organism tânăr, îndeosebi în copilărie, ele trebuie considerate ca proces patologic, și care urmează să fie evitat și stopat.

Principalele cauze ale proceselor degenerativ-distrofice sunt: hipoxia tisulară, blocajul sistemelor fermentative care diminuează eficacitatea respirației celulare, acumularea produselor metabolice și substanțelor toxice. Eficacitatea profilaxiei și terapiei proceselor degenerativ-distrofice este dependentă de mulți factori, printre aceștia hotărâtori sunt cei ce asigură activitatea proceselor metabolice celulare cu oxigen și metaboliți necesari. Pentru respectarea acestor cerințe și evitarea hipoxiei este necesar de a corija dereglările hemocirculatorii periferice și microcirculatorii. În procesul corecției dereglărilor microcirculatorii este necesar de a lua în considerație starea funcțională a tuturor verigilor microcirculatorii, prin care are loc transportarea gazelor, substanțelor nutritive și biologic active, metaboliților. În declanșarea și evoluția proceselor degenerativ-distrofice un rol decisiv revine dereglărilor microcirculatorii, prin consecințele lor: hipoxia, insuficiența de nutriție celulară, dereglările de drenare ale spațiului interstițial. Deci, în tratamentul proceselor degenerativ-distrofice un component esențial patogenetic îl constituie metoda de corijare a dereglărilor microcirculatorii.

Principalele verigi microcirculatorii sunt: sistemul vascular sangvin (arteriolele, venulele, pre- și postcapilarele, capilarele, anastomozele arteriovenoase); spațiul perivascular și interstițial; sistemul vascular limfatic (capilarele sau așa-numitele “rădăcini ale sistemului limfatic”). Pentru o microcirculație normală este necesară o funcție adecvată a tuturor verigilor sistemului cardiovascular. La copii, conform datelor clinicii de vertebrologie pediatrică, procesele degenerativ-distrofice în coloana vertebrală frecvent au fost depistate pe fundal de afecțiuni displazice (anomalii structurale) ale elementelor segmentului vertebral. Pentru argumentarea tratamentului medical patogenetic eficient la copii cu dorsopatii, am considerat necesar a aprecia starea presului microcirculator al regiunii lombare și rolul lui în sindromul algic.

Material și metode. Studiul microcirculației a fost aplicat la 58 de copii (33 băieți – 53.9%, 28 fete – 46.1%) cu vârste cuprinse între 9 și 18 ani, cu dureri de spate în regiunea lombară sau lombo-sacrală spitalizați în clinica de vertebrologie pediatrică. Durata sindromului algic a fost de la 2 luni la 8 ani. În funcție de caracteristicile sindromului algic în regiunea lombară, pacienții au fost divizați în trei eșantioane. Ca bază a fost utilizată scara vizual-analogică (SVA):

- I. 9 pacienți – durerile aveau un caracter acut și violent, cu accentuare la mișcare, SVA= 4-6;
- II. 27 pacienți – dureri moderate, cu acutizare la efort fizic ușor, SVA=2-4;
- III. 22 pacienți – durerile se manifestau în ortostatism îndelungat, la mișcări și efort fizic exagerate, SVA=0-2.

Pacienții incluși în studiu au fost examinați: clinic – determinarea capacității funcționale a segmentului lombo-sacral (proba Șoberg, gradul de înclinare frontală); studiul imagistic – examen radiologic în incidente standarde și funcționale, tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Microcirculația regiunii lombo-sacrale a fost determinată prin metoda combinată: termografia coloanei vertebrale și fluometria prin Doppler cu laser a segmentului lombar.

Pentru stoparea și corijarea mecanismelor microcirculatorii cauzate de procesele degenerativ-distrofice, declanșate pe fundal displazic al coloanei vertebrale a regiunii lombo-sacrale, la copii cu sindrom algic, am utilizat preparate antihomotoxice (firma «Heel»: *Limfomiosot* (picături); *Discus compositum* (injecții); *Traumel S* (injecții)).

Discus compositum influențează eficient țesutul conjunctiv al pereților vasculari și normalizează starea nervilor periferici. Acțiunea acestui preparat se explică și prin faptul că la reglarea microcirculației un mare rol îi aparține inervației neuroreceptoare segmentare. Activitatea acestei inervații depinde în mare măsură de starea coloanei vertebrale. Iritarea cronică a câmpurilor de receptori și a radiclelor provoacă sindroame neuroreflectorii care dereglează considerabil microcirculația, inclusiv în organele viscerale. Preparatul *Discus compositum* include și componente cu efect angiotrop major: *cimicifuga racemosa*, *calocoyntis pulsatila* și *sulfur*, *Aesculus hippocostanum* și *secale*.

Traumel S – componentul de bază este *Arnica*, cu influență benefică asupra inervației endotelului și mușchilor vaselor sangvine, îndeosebi a capilarelor. *Arnica* are efect spasmolitic și vasodilatator. Prin aceasta, preparatul *Traumel S*, pe lângă efectul antiinflamator și reparativ pozitiv, are acțiune asupra stării tuturor organelor sistemului muscular, țesutului conjunctiv.

Limfomiosot (picături) – acțiunea preparatului constă în activarea proceselor de formare și circulație a limfei. Datorită activării procesului de drenare din spațiul interstițial, mai eficient se elimină surplusul de molecule mari și se normalizează indicii osmotici tisulari. *Limfomiosot* se indică pentru normalizarea verigilor II și III ale microcirculației.

Tratamentul cu preparate antihomotoxice a inclus: *Limfomiosot* 6-8 picături de 3 ori pe zi sublingval – 10 zile; *Traumel S* 2.2 ml N5, paravertebral, peste o zi; *Discus compositum* 2.2 ml N5, paravertebral, peste o zi. Studiul efectuat a permis să determinăm diverse afecțiuni displazice, pe fundalul cărora s-a declanșat procesul degenerativ-distrofic în segmentele vertebrale ale regiunii lombo-sacrale, care s-a manifestat prin sindrom algic divers.

Procesele displazice pe fundalul cărora s-au declanșat dereglări microcirculatorii în segmentul lombo-sacral sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Procesele displazice ale regiunii lombo-sacrale

Nr. d/o	Afecțiunea displazică	Numărul de copii	
		abs.	%
1.	Displazia lamelei corpului vertebrei	39	67,2%
2.	Displazia discului intervertebral		
	-hiperplazie	28	48,3 %
	-hipoplazie	21	36,2 %
3.	Vertebra de tranziție (sacralizare)	15	25,9 %
4.	Lombalizarea	4	6,9%
5.	Forma corpurilor vertebrelor lombare		
	-longitudinal (întinsă)	20	34,5 %
	-pătrată	11	18,9%
6.	Dereglare de segmentare –bloc osos	7	12,1%
	Diastemomiele la nivel L3	1	1,7 %
7.	Displazia proceselor articulare		
	-hiperplazia bilaterală	3	5,2 %
	-hiperplazia unilaterală	2	3,4 %
	-hipoplazia bilaterală	4	6,9 %
	-hipoplazia unilaterală	7	12,1%
	- aplazia unilaterală	5	8,6%
	- anomalie de tropism	203	(39,5%%)
8.	Displazia arcului vertebrei L5,S1		
	- hiperplazia	7	12,1 %
	- hipoplazia	6	10,3 %
	- spina bifida ocultă (displastică posterior) S1	14	29%
	- spina bifida ocultă (displastică posterior) L5	1	26%
	- hiperplazia procesului spinal L5	2	3,4 %
	- hipolazia procesului spinal L5	17	29,3 %

Rezultate și discuții. Eficacitatea complexului de tratament cu includerea preparatelor *Discus compositum*, *Traumel S* și *Limfomiosot* la copii cu dureri în segmentul lombo-sacral cauzate de procese degenerativ-distrofice pe fundal de afecțiuni displazice a fost apreciată prin: metoda clinică – dinamica evoluției sindromului algic (SVA) și elementelor funcționale ale segmentului lombo-sacral (proba Șoberg și înclinările frontale); studiul microcirculației prin termografie și fluometrie prin Doppler cu laser.

Rezultatele studiului clinic au demonstrat ameliorarea indicilor (SVA) și probei Șoberg, a înclinărilor frontale la a treia zi de tratament și normalizarea sau ameliorarea vădită la a 7-a până la a 10-a zi în toate eșantioanele studiate. O evoluție mai lentă s-a constatat în cazurile pacienților cu hernii de disc. Studiul termografic al segmentului lombo-sacral în prezența proceselor degenerativ-distructive s-a manifestat prin apariția diverselor focare de hiper- și hipotermie paravertebrală, prezentând un tablou termic mozaic. După tratament, la a 10-a zi, tabloul termic devenea omogen cu o elucidare termică mai scăzută. Studiul microcirculației prin fluometrie Doppler cu laser al regiunii vertebro-paravertebrale a segmentului lombo-sacral a înregistrat diverse dereglări hemocirculatorii care corelau cu intensitatea sindromului algic. Dereglările de microcirculație se manifestau prin modificări ale activității simpatice și ale tonusului muscular al precapilarelor ce reglează micșorarea amplitudinii torentului de sânge în fluxul capilar nutritiv, ale ritmului respirator, ale ritmului cardiac (de puls) al torentului de sânge concomitent cu schimbarea sincronică a vitezei torentului de eritrocite. Modificările microcirculatorii mai pronunțate au fost înregistrate în eșantioanele I și II de pacienți la a 10-a zi de tratament. Studiul dat a înregistrat o evoluție pozitivă microcirculatorie a segmentului lombar. Totodată, la 5 pacienți cu hernii de disc (ulterior operați) dinamica pozitivă a fost lentă și minimală.

Concluzii

1. În displaziile lombo-sacrale complicate cu proces degenerativ-displastic exprimate prin sindrom algic au loc dereglări microcirculatorii esențiale.
2. Gradul de disfuncție microcirculatorie și evoluția ei pot fi monitorizate prin studiul combinat: termografie și fluometrie Doppler cu laser.
3. *Discus compositum*, *Traumel S*, *Limfomiosot* sunt preparatele de elecție pentru reglarea disfuncțiilor microcirculatorii la copii cu dorsopatii lombare.

Bibliografie selectivă

1. Данилов А. Б., *Болевые синдромы в неврологической практике*. Под ред. А.М. Вейна, М., 2001, с. 346-365.
2. Козлов В.А., *Влияние нарушения сегментарного кровообращения на возникновение заболеваний позвоночника*, Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1970.
3. Курпаткин А.И., *Применение лазерной доплеровской флуометрии в медицинской практике*, Пушино, 2002, с.17-20.
4. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., *Болезни нервной системы*, Том 1. Под ред. Москва, Медицина, 2001, с. 477.
5. Anderson J.A., *Epidemiological aspects of back pain*, Journal of the Society of Occupational Medicine 1986;36:90- 4.
6. Bogduk N., *Management of chronic low back pain*, Med. J. Aust. 2004 Jan 19;180(2), p. 79-83.
7. Ehrlich G.E., *Low back pain*, Bull World Health Organ. 2003; 81(9):671- 6. Epub 2003 Nov 14.
8. Janig W., Blumberg H., Boas R.A. et al., *Pain research and clinical management*, Proc. 6th World Congress on pain. Amsterdam, 1991., p.373-376.

Rezumat

Au fost analizate rezultatele investigației stării microcirculației prin metoda combinată: termografia coloanei vertebrale și fluometria prin Doppler cu laser a segmentului lombar, la 58 de pacienți cu lombalgii, în vârstă de la 9 până la 18 ani, cu diferite displazii în regiunea lombo-sacrală a coloanei vertebrale, complicate de proces degenerativ-distrofic, între anii 2003-2007. Dereglări microcirculatorii au fost depistate în toate loturile de pacienți cu sindrom algic. Intensitatea sindromului algic depinde direct de gradul insuficienței

microcirculatorii. Antixomotoxicele sunt preparate de elecție pentru reglarea disfuncțiilor microcirculatorii la copii cu dorsopatii lombare.

Summary

The microcirculation of the lombo-sacral segment in 58 children aged from 9-18 years old with pain syndrome caused by an degenerative-dystrophic process with an dysplastic affection background of the vertebral column, have been studied using the thermography and Laser Doppler fluoromethrie. The results showed a different study of circulation disorder and its correction by the efficacy of antihomotoxic remedies included in the treatment protocol.

ASPECTE MORFOPATOLOGICE ÎN DISPLAZIA LOMBO-SACRALĂ LA COPIL

Eva Gudumac¹, dr. h. în medicină, prof. univ., academician, **Nicolae Șavga**¹, dr. h. în medicină, prof. univ., **Nicolae Șavga (jr.)**¹, dr. în medicină, cercet. șt. superior,; **Vasilii Rusu**², dr. în medicină, specialist în morfopatologie; **Ion Duminică**³, dr. în medicină, specialist în ortopedie și traumatologie,
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF
”Nicolae Testemițanu”¹, IMSP ICȘOSMșiC², IMSP Spitalul Hâncești³

Patologia coloanei vertebrale rămâne o problemă actuală datorită frecvenței și caracterului invalidizant [2, 6]. În scopul elaborării unei strategii și tactici chirurgicale adecvate de tratament este necesară o viziune clară în ce privește dereglările morfofuncționale ale segmentului displazic de coloană vertebrală. Anume cunoașterea proceselor patologice care se desfășoară la nivelul articulațiilor coloanei vertebrale determină alegerea argumentată a procedeele ortopedice pentru ameliorarea suferințelor bolnavilor [1, 3, 4].

Scopul acestui studiu a fost elucidarea stării morfologice a componentelor structurale ale segmentului lombar de coloană vertebrală implicat în procesul patologic și mecanismelor morfo-patogenetice ale evoluției displaziei lombo-sacrale la copil.

Material și metode. Au fost examinate componentele tisulare ale segmentului de coloană vertebrală implicat în procesul patologic de displazie lombară la copil: lamelele osteocartilaginoase ale articulațiilor arcurilor vertebrale, țesutul ligamentar, muscular și al discurilor intervertebrale, care au fost excizate în timpul intervențiilor operatorii în zona lombo-sacrală de la 23 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani cu semne clinico-radiologice de procese displazice. Blocurile tisulare au fost incluse în parafină și examinate cu ajutorul tehnicilor histologice de rutină cu utilizarea colorațiilor cu hematoxină-eozină și picrofuxină.

Rezultate și discuții. La examenul macroscopic s-a constatat că suprafața cartilajului lamelelor osteocartilaginoase varia de la caz la caz. Pe lângă cartilajii cu suprafața netedă, de culoare sidiefie, adesea au fost întâlnite cartilajii cu suprafața neregulată microgranulară, de culoare surie-gălbui, iar în unele cazuri au fost depistate eroziuni profunde ale cartilajului, care se deosebeau de țesutul cartilagos adiacent prin culoare roșietică.

La examenul microscopic s-a constatat că stratul de cartilaj era subțiat (*fig. 1*) și releva aspecte de distrofie și destrucție a componentelor structurale, a căror gravitate varia nu numai de la caz la caz, dar și în același specimen tisular. Țesutul cartilagos manifesta un grad diferit de tinctorialitate și de relevare a componentei fibrilare (*fig.2*). Cele mai profunde schimbări au fost remarcate la suprafața cartilajului, care devenea neregulată, cu depresiuni și aspecte de destrucție și descumare a țesutului.

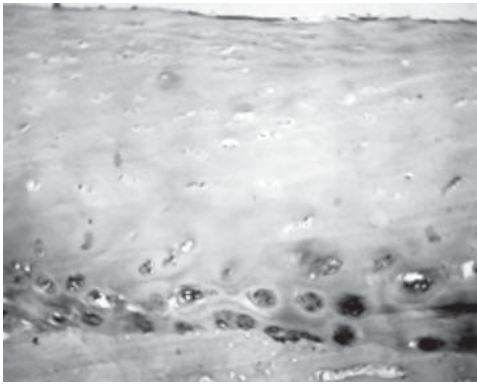


Fig. 1. Cartilaj subțiat cu modificări distrofice ale condrocitelor situat pe țesut osos sclerosat



Fig. 2. Demascarea componentei fibroase și modificări degenerative ale condrocitelor. Osteoscleroză subcondrală și vascularizare a stratului

Zona superficială a cartilajului adesea releva arii de necroză, denivelare și erodare. Uneori era ciopârțită cu imagini de micropapilomatoză și de fisurare profundă a țesutului cartilaginios, iar într-un caz a fost întâlnită o zonă de excavare totală a țesutului cartilaginios până la suprafața țesutului osos subcondral. Numărul de condrocite era diminuat.

Celulele manifestau aspecte de distrofie și destrucție cu formare de chisturi acelulare (*fig. 3*). Spre deosebire de zonele mai puțin afectate, substanța de bază devenea eozinofilă, granulară. Pe zone extinse se demasca structura fibrilară a cartilajului constituită din fascicule de fibrile colagenice care se intersectau și manifestau semne de edem și dezintegrare. Au fost observate de asemenea zone de degenerescență mucoidă a fasciculelor de fibrile asociate cu necrozarea celulelor (*fig. 4*). În aceste zone țesutul cartilaginios devenea poros, cu structuri chistice și celule necrozate și căpăta aspect de burete.

Modificări evidente au fost observate și în zona bazală a cartilajului. Interfața osteo-cartilagi-noasă pe unele zone devenea aproape indistinctă. Condrocitele manifestau semne de distrofie și necrobioză, iar substanța de bază se colora pal asemeni osteoidului. În aceste zone țesutul cartilaginios se situa pe placă osoasă sclerosată, devenită aproape țesut osos compact. Puteau fi întâlnite aspecte de vascularizare a zonei bazale a cartilajului, dar și de tromboză, de diminuare a numărului de vase și de transformare a lor în canale haversiene odată cu progresarea proceselor de osteoscleroză.

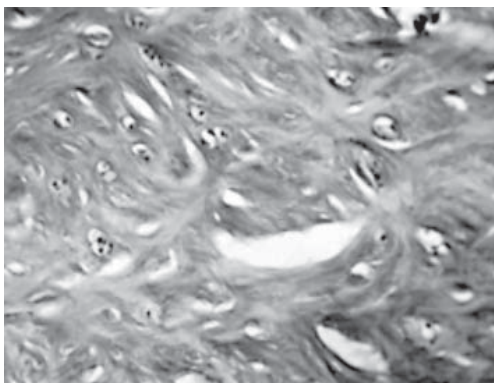


Fig. 3. Chisturi acelulare multiple. Cartilaj cu porozitate accentuată



Fig. 4. Țesut cartilaginios necrozat cu aspect de burete pe fond de edem și degenerescență mucoidă

Vascularizarea stratului bazal al cartilajului avea loc de asemenea pe fundalul retrogresiei țesutului cartilaginios din zonă. Condrocitele și matrixul intercelular din lacunele supuse retrogresiei se lichefiau, iar spațiul format era ocupat de vase sanguine. În chisturile acelulare rămase în urma lichefierii condrocitelor pătrundeau eritrocitele. Concomitent se extindea și rețeaua de capilare a măduvei osoase.

Au fost remarcate nu numai aspecte distrofico-degenerative ale cartilajului, dar și de hipertrofie celulară și de creștere a populației de condrocite cu formare de proliferate celulare mari, dar asemenea tablouri microscopice erau rare și se situau mai des la periferia lamelei osteocartilaginoase. Predominau însă zonele de osificare encondrală a cartilajului, care, de regulă, erau asociate cu modificări distrofico-degenerative și diminuarea vascularității stratului bazal.

Pe lângă modificări de osteoscleroză a țesutului osos subiacent și de transformare a lui în țesut compact, avea loc și transformarea spațiilor intertrabeculare rămase. Ele erau ocupate de țesut conjunctiv lax sau conjunctiv-adipos, adesea infiltrat cu leucocite, limfocite, histiocite – aspecte ale prezenței unui tablou microscopic inflamator, a cărui gravitate creștea evident în zonele de destrucție pronunțată a țesutului cartilaginios și de formare a eroziunilor profunde.

În spațiul intertrabecular și canalele haversiene puteau fi întâlnite zone ocupate de detrit celular.

În zonele de excavare totală a cartilajului uneori au fost găsite imagini microscopice de substituție cu țesut conjunctiv neoformat asemănător panusului (*fig. 5*). Locul țesutului cartilaginios era ocupat de alt tip de țesut de origine mezenchimală. Suprafața țesutului osos era acoperită de o membrană conjunctivă neoformată, care pe unele locuri releva imagini microscopice de metaplazie osoasă (*fig. 6*). În zona subiacentă unele trabecule osoase erau fracturate, acelulare.

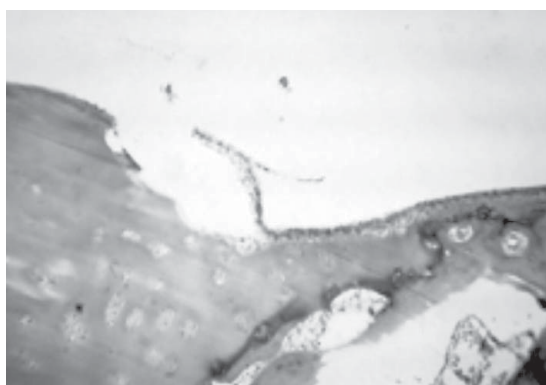


Fig. 5. Aspecte de substituție a cartilajului cu membrană conjunctivă

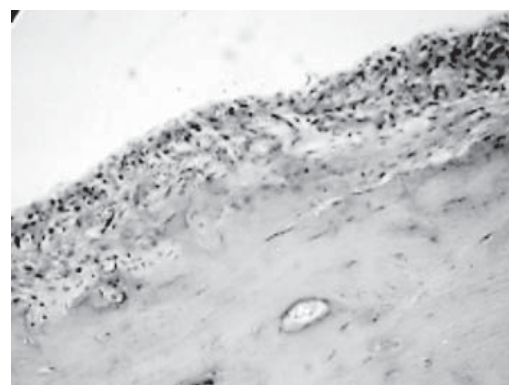


Fig. 6. Aspecte de metaplazie osoasă a țesutului conjunctiv neoformat

Spațiile intertrabeculare erau lărgite, unele de formă rotundă, neregulată, reprezentând în fapt pseudochisturi osoase. Atât fisurile intertrabeculare, cât și spațiile lărgite dintre trabecule erau ocupate de țesut conjunctiv lax bogat vascularizat, care releva infiltrate inflamatorii limfo-leuco-histiocitare. Sinusurile venoase erau pronunțat dilatate. Unele din ele manifestau aspecte de leucostază. Altele erau goale, cu membrana endotelială lipsă, creând imagini de formare posibilă a chisturilor osoase aneurismatice.

În discurile intervertebrale, de asemenea, au fost relevate modificări distrofice, necrobiotice și destructive cu grad diferit de manifestare. Nucleul pulpos putea manifesta câmpuri microscopice de edem neînsemnat al substanței de bază a cartilajului, sub formă de canale de drenare a lichidului tisular, care nu influența structura condrocitelor. Dar au fost găsite și zone cu modificări necrobiotice pronunțate atât în zona centrală, cât și la hotarul cu inelul fibros, manifestate prin eozinofilie și liză a condrocitelor și a matrixului, care formau zone de necroză masivă a populației celulare și a teritoriului de matrix adiacent.

Suferă modificări profunde și arhitectonica biaxială a fasciculelor de fibrile colagenice ale inelului fibros, care reprezintă substratul morfologic al rezistenței mecanice și al sistemului de drenare a lichidului tisular din zonă. În unele canale de drenare au fost depistate aglomerări de „umbre” celulare. Au fost remarcate arii de edem pronunțat și de discomplexare neuniformă a fasciculelor de fibrile. Densitatea lor de organizare era diferită, cu predominanța afectării fasciculelor colagenice orientate în aceeași direcție, dar puteau fi întâlnite și zone mari de pierdere a orientării biaxiale ale fasciculelor

colagenice, care, de regulă, erau însoțite de un edem masiv cu aspecte de degenerescență mucoidă a structurilor colagenice și erau asociate cu necroza și necrobioza celulelor adiacente.

Procesele destructive la nivelul nucleului pulpos ating apogeul în hernia de disc. Masele herniate excizate erau constituite din fragmente de nucleu pulpos de diferite mărimi și formă cu aspecte microscopice de necroză, necrobioză și lichefiere a condrocitelor și matrixului intercelular. Gradul de destrucție era variabil în diferite zone ale fragmentelor de nucleu pulpos dezintegrat. Au fost întâlnite zone de edem foarte pronunțat și de lichefiere a matrixului cu condrocite în necrobioză sau necroză cu nuclee picnotice, ratatinate și aglomerări de „umbre” celulare. În asemenea zone matrixul intercelular avea aspect gălbui la colorația cu picrofuxină. Fragmentele de fascicule de fibrile colagenice erau în stare de necroză fibrinoidă, colorându-se în galben cu picrofuxină. Au fost întâlnite și zone de dezintegrare sub formă de mase granulare, acelulare. În aceste condiții de dezintegrare neuniformă a nucleului pulpos lacunele cu condrocite mai puțin lezate cu citoplasmă bazofilă erau segregate de matrixul circumiacent dezintegrat și relevau modificări degenerative asociate cu lezarea bazofilă a matrixului adiacent.

Printre fragmentele necrozate de nucleu pulpos în hernia de disc rareori au fost întâlnite și aglomerări de leucocite polimorfonucleare în stare de scindare.

În țesutul conjunctiv fibros ligamentar au fost remarcate zone de edem perivascular și de discomplexare a fasciculelor de fibre colagenice. Țesutul ligamentului interspinal era dezorganizat și străbătut de travee de țesut adipos cu aspecte de lipo-hemangiomatoză, hialinoză și scleroză stenozantă a arteriolelor, hiperplazie și necrobioză a endoteliului. În lumenul unor vase au fost găsiți trombi cu depuneri de săruri de calciu. Au fost remarcate zone de bazofilie și de edem foarte pronunțat al substanței de bază ce rezulta în distanțarea componentelor macrofibrilare și care erau asociate cu modificări de tinctorialitate a fibrelor de collagen. Puteau fi întâlnite focare de metaplazie osoasă.

Țesutul muscular de asemenea era implicat în procesul patologic. Au fost întâlnite arii de atrofie, degenerare și substituție a țesutului muscular cu țesut conjunctiv-adipos. Fibrele musculare pe unele zone erau distanțate, lipsite de striația transversală, cu nuclee situate uneori în zona centrală a sarcoplasmei și demonstau semne de atrofie și degenerescență. Endomiziul releva aspecte de edem, de infiltrație limfoidă și de sclerozare. Unele fibre solitare sau fascicule de fibre musculare erau necrozate și fragmentate. În paralel cu aceasta se evidenția reacția celulară inflamatorie limfohistocitară nodulară situată în interstițiu. Pe unele zone au fost depistate imagini de substituție a fibrelor musculare cu țesut conjunctiv-adipos cu aspecte microscopice de formare de durată prelungită: pe lângă zone de țesut conjunctiv hipocelular de tip cicatriceal cu fibre colagenice orientate paralel, au fost remarcate zone de țesut conjunctiv format recent, care era hipercelular și în componența lui persistau resturi de fibre musculare și detrit sarcoplasmic colorat gălbui cu picrofuxină.

Rezultatele investigațiilor morfopatologice efectuate de noi sunt în concordanță cu datele obținute de mai mulți cercetători [5, 6] și demonstrează că au loc procese profunde de destrucție și remodelare a tuturor țesuturilor constitutive ale componentelor segmentului lombar implicat în procesul patologic de displazie lombară.

În cercetările morfologice efectuate pe material necroptic și operator autorii au evidențiat atrofia cartilajului articular, focare de demascare și dezintegrare a structurii fibrilare, zone de destrucție și dispariție a condrocitelor până la dispariția țesutului cartilagos pe unele porțiuni. Leziuni degenerative pronunțate ale cartilajului articular – dezagregarea structurii cartilajului pe toată grosimea cu formare de fisuri adânci, fragmentare și destrucție locală până la formarea de suprafețe osoase „șlefuite” – au fost descrise de V.I. Nujdin și coaut. (2003) în coxartroză. În ceea ce privește substituția cartilajului erodat cu membrană conjunctivă, asemenea fenomene au fost descrise de M.S. Rusakova ș.a. (1970) în articulația genunchiului în artrita reumatoidă. Însă în cazul nostru bolnavul nu avea date clinice și paraclinice de boală reumatismală și, deci, trebuie considerată ca o formă de vindecare a defectului cartilagos prin cicatrizare.

Astfel, contrar așteptărilor la adolescenții de 13-18 ani, care se află în perioada de creștere rapidă a scheletului, a fost determinată predominarea leziunilor degenerative ale cartilajului articulațiilor arcului vertebral pe toată grosimea, care se putea solda cu eroziuni și ulcerări profunde. Suferă modificări profunde stratul bazal al cartilajului. Condrocitele pe unele zone sunt în stare de necrobioză,

alungite, cu axul longitudinal paralel interfeței osteocartilaginoase, substanța de bază se colorează slab, asemeni osteoidului, vascularizarea stratului bazal al cartilajului se produce prin lichefacția condrocitelor. Aceste remodelări ale stratului bazal al cartilajului confirmă ideea despre importanța epifizeolizei în osteocondroză. Slăbirea contactului osteocartilaginos asociat cu dereglări circulatorii ale lichidului tisular ar putea conduce la agravarea proceselor destructive, la exulcerări totale ale cartilajului și la dezvoltarea mobilității patologice a componentelor articulației.

În literatura de specialitate unele comunicări, de asemenea, descriu substituiri zonale ale țesutului muscular și ligamentar cu țesut conjunctiv-adipos, edem al substanței de bază, tumefacție și omogenizare a fibrelor de colagen, arii de hemangiomatoză și hialinoză a arterelor mici și arteriolelor. Aceste țesuturi, atât de diferite ca structură microscopică și funcție biomecanică, dar de origine mezenchimală comună, suferă modificări interdependente. Structura microscopică a cartilajului articulațiilor arcului vertebral uneori devine practic identică cu cea a inelului fibros. Au loc substituiri ale unor țesuturi cu altele prin procese de hiperplazie și metaplazie directă și leziuni patologice manifestate prin edem și destrucție tisulară. Cercetările efectuate au demonstrat leziuni patologice destructive pronunțate din partea țesutului cartilaginos – veriga principală a articulației în transformarea forțelor biomecanice în mișcare de lunecare a suprafețelor cartilaginoase intraarticulare. Investigațiile radiologice efectuate cu scopul relevării posibilităților diagnostice ale artrografiei articulațiilor arcului vertebral [2, 5] în segmentele nestabile de coloană vertebrală au demonstrat extenzii și rupturi ale capsulei articulare cu răspândirea extraarticulară a masei contrastante, creșterea capacității și deformarea cavității articulației.

În urma acestor modificări țesutul cartilaginos nu mai poate face față solicitărilor biomecanice de distribuție și lunecare a suprafețelor de contact, din care cauză crește presiunea directă asupra țesutului osos subiacent, care pentru a rezista se remodelează la rândul său în țesut osos compact. Astfel, osteoscleroza subcondrală în evoluția procesului patologic trebuie considerată ca o reacție de adaptare și de compensare a diminuării posibilităților morfofuncționale ale țesutului cartilaginos. Vascularizarea stratului bazal al cartilajului se reduce. Odată cu progresarea proceselor degenerative din cartilaj – necroza și necrobioza condrocitelor, apariția chisturilor acelulare, fisurarea și fragmentarea țesutului cartilaginos – manifestări ale fragilității acestui țesut – încep procese distructive și la nivelul țesutului osos subiacent. Apar reacții inflamatorii celulare în spațiile intertrabeculare, liza și fracturarea trabeculelor osoase cu substituirea spațiilor de măduvă osoasă și a cartilajului cu țesut adipos și conjunctiv bogat vascularizat, ce duc la osteoporoză și formare de chisturi aneurizmatice. Cu alte cuvinte, țesutul cartilaginos devine o sursă cronică de produse de degradare, cu menținerea continuă a proceselor inflamatorii în zona subcondrală.

Instabilitatea componentelor articulațiilor arcului vertebral, după cum demonstrează investigațiile morfologice efectuate de mai mulți cercetători, este determinată de modificările distructive și displazia tisulară în articulațiile arcului vertebral, diplazia lipo-angiomatoasă a ligamentelor și a țesutului muscular și scăderea rezistenței la necesitățile biomecanice.

La rândul său instabilitatea instalată la nivelul articulațiilor arcului vertebral se reflectă negativ asupra structurii și funcției discului intervertebral.

Imaginile microscopice ale structurii discului intervertebral relevă caracterul deosebit al circulației lichidului tisular. În lipsa rețelei vasculare aceasta are loc sub influența forței capilare, asemeni buretelui sau plantelor.

Analiza structurii țesutului de disc intervertebral excizat în operațiile de discotomie demonstrează aspecte de dereglare a structurii fibrilare a inelului fibros, modificări distrofice și necrobiotice de focar ale nucleului pulpos, focare de fragmentare și dezintegrare a structurii fibrilare. Este important faptul că acestea sunt asociate cu aspecte de dereglare a circulației lichidului tisular: de la clarificarea canaliculară interfibrilară a substanței de bază, care nu influența viabilitatea celulelor și arhitectonica tisulară, până la formarea de canale dilatate cu conținut mucoid, structuri fibrilare fragmentate și „umbre” ale celulelor necrozate, demonstrând o anumită capacitate de eliminare a structurilor degenerate prin căile de migrare a lichidului tisular din zonele mai pronunțat afectate. Acestea din urmă se manifestau prin arii mari de edem, intumescență mucoidă, modificări distrofice și necrobiotice ale celulelor, destrămarea și fragmentarea structurilor fibrilare.

Relevarea orientată a canalelor interfibrilare de-a lungul fibrelor colagenice orientate paralel, în aceeași direcție, este o manifestare nu numai a dereglării circulației lichidului tisular în zonă, dar și a creării unei asimetrii arhitecturale a discului intervertebral, care poate antrena sau amplifica dereglarea metabolismului celular.

În urma destrucției celulelor, edemului, destrămării, fragmentării și pierderii orientării structurilor fibrilare se pot deteriora nu numai calitățile mecanice ale discului, dar în primul rând se deformează și se distrug căile drenante de migrație a lichidului tisular [4, 5]. Apogeul acestor dereglări de circulație a lichidului tisular și a destrucției arhitectonicii discului intervertebral este hernia de disc, spondiloliza și spondilolisteza, când structurile tisulare se necrozează, se fragmentează, se lichefiază și se expulzează.

Modificările distrofice și necrotice masive ale discului intervertebral la acest grup de bolnavi sunt un argument morfologic în favoarea necesității înlăturării operatorii a țesuturilor distruse.

Așadar, rezultatele studiului morfopatologic au permis depistarea în displaziile lombosacrale la copii a modificărilor grave ale elementelor structural-anatomice, care confirmă necesitatea de înlăturare operatorie a masei de țesut necrozat și crearea unei stabilități a segmentului afectat de coloană vertebrală cu scopul de a menține funcționalitatea căilor drenante de circulație a lichidului tisular și a metabolismului celular în zonă.

Bibliografie selectivă

1. Albert T.J.; Balderston R.A., Heller J.G. et al., *Upper lumbar disc herniations*. J. Spinal Disord. 1993; 6(4): 351 - 359.
2. Nazzal M.M., Croissant P.D., Ali M.A., Kaidi A.A., *Intradicular disc herniation: a case report and review of the literature*. J. Spinal Disord. 1995; 8(1): 86 - 88.
3. Абальмасова Е.А., *Дизонтогенетические изменения в позвоночнике у детей как одна из причин остеохондроза у взрослых*. Ортоп., травмат. и протез, 1982, № 12. С. 25 - 31.
4. Продан А.И., Пашук А.Ю., Радченко В.А. *Поясничный спондилоартроз*, Харьков, 1992.
5. Сак Н.Н. *Особенности и варианты строения межпозвоночных дисков человека*. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1999, № 1. С.74-85.
6. Цивьян Я.Л., Бурухин А.А., *Патология дегенерирующего межпозвоночного диска*, "Наука", М., 1988.

Rezumat

Studiul descrie rezultatele examenului morfopatologic în procesele degenerative ale regiunii lombosacrale ale coloanei vertebrale la copii. După părerea autorilor, în cazurile când țesutul cartilaginios devine o sursă de produse de degradare, care atrag celulele inflamatorii resorbitive cu menținerea continuă a proceselor inflamatorii în zona subcondrală, unica soluție logică este înlăturarea operatorie a acestei surse de mase destructive – cartilajul în degenerare și anchiloza articulației.

Summary

The data of pathomorphologic investigations in degenerative disorders of the lumbar spine in children are presented. From the authors' point of view in cases when the cartilaginous tissue serves as a source of products of degradation, which attract the inflammatory cells with continuous maintenance of the inflammatory processes in subchondral zone, the main logic solution would be operative ablation of this source of the destructive masses – cartilage in degeneration and ankylosis of joint.

CONTRIBUȚIILE ASISTENȚEI MORFOPATOLOGICE ÎN EVALUAREA LETALITĂȚII LA COPII

Lilia Sinițana¹, dr. în medicină, **Vergil Petrovici**¹, medic morfopatolog, **Valeriu David**¹, dr. în medicină, **Ștefan Samciuc**¹, medic morfopatolog, **Vasile Rusu**¹, dr. în medicină, **Victor Rusu**², medic morfopatolog, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului¹, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1²

Actualitate. Asistența Morfopatologică (AM) în patologia copilului este o latură a medicinei contemporane, una din disciplinele medicale clinico-diagnostice, a cărei activitate este bazată pe succesele remarcabile obținute în diferite domenii științifico-practice, verigă principală și fundamentală în studierea proceselor patologice și a maladiilor apărute atât în perioadele de dezvoltare intrauterină, cât și pe parcursul creșterii și maturizării copilului [3, 4].

O direcție importantă a asistenței morfopatologice în cadrul procesului curativ-diagnostic la copii o constituie investigațiile complexe morfopatologice ale letalității, ceea ce deschide posibilități incontestabile în obținerea unor informații autentice despre etiopatogeneza morbidității, letalității și cauzei nemijlocite a decesului, efectuarea unui diagnostic diferențiat eficace, aprecierea evoluției, dinamismului și pronosticului proceselor patologice, fapt ce contribuie la evidența maladiilor, structurizarea nozologică a acestora, formularea unor concepții despre evoluția și patomorfoza maladiilor, stabilirea noilor unități nozologice [1].

Scopul. Evaluarea letalității în cadrul AM și a proceselor patologice și maladiilor care defavorizează perioadele de dezvoltare, creștere și maturizare a copilului, aprecierea dinamismului și pronosticului afecțiunilor în procesul curativ-diagnostic de profil.

Material și metode. Studiul efectuat a inclus analiza retrospectivă a proceselor- verbale (fișelor) de investigație morfopatologică (formular 013-1/e) a 787 de cazuri de decese la copii investigate în Secția Anatomie Patologică Centralizată (SAPC) a IMSP ICȘDOSMșic în perioada 2006–2008. Defuncții aveau vârsta cuprinsă între 22 săptămâni de gestație și 18 ani. Explorările morfopatologice au fost efectuate conform standardului, prin aplicarea investigațiilor macroscopice de antropometrie, organometrie, macrometrie cu efectuarea în 100% din cazuri a cercetărilor histologice ale speciemenelor tisulare din organele interne și encefal, prin utilizarea metodelor de fixare cu sol. Formol 10% și de colorație uzuală (hematoxilină și eozină, van Gieson cu picrofuxină), histiobacterioscopie (azur și eozină) și examinări bacteriologice.

Rezultate și discuții. Rezultatele studiului retrospectiv efectuat pe un eșantion de 787 cazuri de decese, survenite în diverse perioade de dezvoltare a copilului, au relevat că letalitatea maximă s-a înregistrat la copiii decedați în perioada de vârstă 0-18 ani – 69,4% din cazuri, iar letalitatea în lotul mort-născuților a constituit 30,6%.

Conform studiului efectuat, letalitatea în lotul decedaților, în funcție de profilul curativ-diagnostic, scoate în evidență predominarea profilului obstetrico-neonatal (47,0%), constituit în majoritate de letalitatea perioadei perinatale (*fig. 1*).

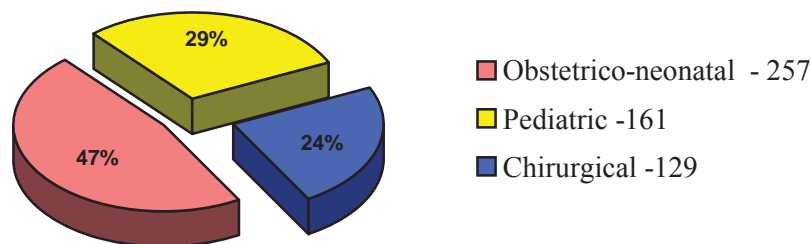


Fig. 1. Repartiția letalității după profil

Repartiția letalității conform perioadelor de dezvoltare a stabilit că ponderea majoră în letalitatea copilului a revenit letalității perioadei perinatale, oscilând între 73,1% și 74,5 %, preponderent în perioada neonatală precoce (*tab. 1*).

Repartiția letalității după ani și perioade

Repartiția pe ani	Nr. total al investigațiilor	Letalitatea perinatală (22 s/gest-7 zile neonatale)		Letalitatea infantilă	Letalitatea postinfantilă
		Mort-născuți	Nou-născuți		
2006	278	86 (30,9%)	121 (43,5%)	181 (65,1%)	12 (4,3%)
2007	264	89 (33,7%)	114 (43,2%)	163 (61,7%)	12 (4,5%)
2008	245	66 (26,9%)	113 (46,1%)	168 (68,6%)	11 (4,5%)
Total	787	241 (30,6%)	348 (44,2%)	512 (65,1%)	35 (4,4%)

De menționat că letalitatea infantilă este direct influențată de letalitatea perinatală, în special de cea neonatală precoce, înregistrând de asemenea rate relevante (61,7% și 68,6%). Conform datelor anului 2008, letalitatea neonatală precoce a manifestat o diminuare, alcătuind 67,3% din letalitatea infantilă, comparativ cu anul 2007 – 70,0% din cazuri. Un indice nu mai puțin determinant în favorizarea ponderii letalității perinatale și infantile l-a constituit *prematuritatea*, care a oscilat între 64,7% și 73,8%. Din același tabel se observă că letalitatea postinfantilă, în lotul de studiu, a înregistrat o frecvență minimă, constantă pe parcursul anilor evaluați, oscilând între 4,3% și 4,5%. Evaluarea diagnosticului morfopatologic, care în cea mai mare parte a fost formulat în baza principiului etiopatogenic, a relevat evoluția proceselor patologice și a maladiilor cu rol decisiv în tanatogeneză. Pentru reflectarea patologiei depistate conform capitolelor CIM-10 și aprecierea dinamismului acestora pe ani, ele au fost grupate și repartizate conform tabelului 2. Tabelul repartiției afecțiunilor pe ani demonstrează predominarea patologiei incluse la Capitolul XVI „Unele afecțiuni a căror origine se situează în perioada perinatală”. Afecțiunile determinate incluse la acest capitol manifestă o frecvență care oscilează de la 30,7% (2007) până la 0,4% (anul 2008), cu ponderea majoră a următoarelor afecțiuni: 1) *Infecții specifice perioadei perinatale*; 2) *Tulburări respiratorii și cardiovasculare specifice perioadei perinatale*; 3) *Tulburări hemoragice și hematologice ale fătului și nou-născutului*; 4) *Traumatismele obstetricale* (fig. 2).

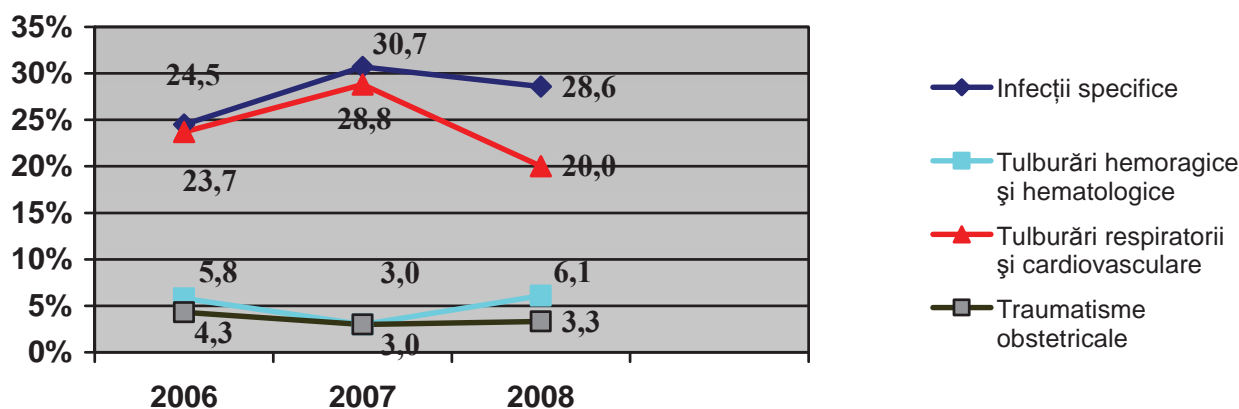


Fig. 2. Repartiția afecțiunilor determinante în perioada perinatală pe ani

Repartiția afecțiunilor patologice pe ani conform CIM-10

Indicii letalității generale	Perioada		
	2006 abs, %	2007 abs, %	2008 abs, %
Capitolul XVI. Unele afecțiuni a căror origine se situează în perioada perinatală din ele:	168	177	148
– Tulburări respiratorii și cardiovasculare specifice perioadei perinatale	66(23,7%)	76(28,8%)	49(20,0%)

– Traumatismele obstetricale	12(4,3%)	8(3,0%)	8(3,3%)
– Infecții specifice perioadei perinatale	68(24,5%)	81(30,7%)	70(28,6%)
– Tulburări hemoragice și hematologice ale fătului și nou-născutului	16(5,8%)	8(3,0%)	15(6,1%)
– Tulburări endocrine și metabolice tranzitorii specifice fătului și nou-născutului	-	2(0,8%)	3(1,2%)
– Tulburări ale aparatului digestiv al fătului și nou-născutului	1(0,4%)	-	2(0,8%)
– Alte afecțiuni a căror origine se situează în perioada perinatală	5(1,8%)	2(0,8%)	1(0,4%)
Capitolul XVII. Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale	85(30,6%)	59(22,3%)	84(34,3%)
Capitolul I. Boli infecțioase și parazitare	6(2,2%)	12(4,5%)	3(1,2%)
Capitolul II. Afecțiuni tumorale maligne și benigne	5(1,8%)	7(2,7%)	5(2,0%)
Capitolul III. Bolile sângelui, ale organelor hematopoietice și unele tulburări ale mecanismului imunitar	1(0,4%)	1(0,4%)	-
Capitolul IV. Bolile endocrine de nutriție și metabolism	2(0,7%)	2(0,8%)	-
Capitolul VI. Bolile sistemului nervos	5(1,8%)	-	-
Capitolul X. Bolile aparatului respirator	2(0,7%)	3(1,1%)	1(0,4%)
Capitolul XI. Bolile aparatului digestiv	4(1,4%)	2(0,8%)	2(0,8%)
Capitolul XIII. Bolile sistemului osteo-articular, mușchilor și țesutului conjunctiv	-	1(0,4%)	-
Capitolul XIV. Bolile sistemului genito-urinar	-	-	1(0,4%)
Capitolul XX. Cauze externe de morbiditate și mortalitate	-	-	1(0,4%)
Total	278	264	245

Totodată, letalitatea generală scoate în evidență ponderea înaltă a malformațiilor congenitale cu o tendință alarmantă spre creștere, oscilând pe parcursul ultimilor 3 ani (2006 – 30,7%, 2007 – 22,3%, 2008 – 34,3%), cu înregistrare maximă în anul 2008. Unul din factorii care condiționează nivelul sporit al incidenței malformațiilor congenitale atestate în lotul de studiu este concentrarea investigațiilor morfopatologice în secția morfopatologică de profil pediatric. În paralel cu ponderea viciilor congenitale, s-a constatat apariția în structura letalității a afecțiunilor tumorale, care au oscilat între 1,8% și 2,3%, fiind întâlnite și la examinările histologice ale țesuturilor în cadrul unor malformații congenitale prin prezența structurilor tumorale (microleiomiome, gamartroame, microadenoame, limfohemangioame, meduloblastom etc.), care au atins incidența de 0,5% și 2,1% din cazuri, ceea ce, în opinia noastră, reclamă o atenție deosebită în efectuarea unor studii mai aprofundate asupra factorului teratogen.

Afecțiunile clasate la alte capitole ale CIM-10 au oscilat între 0,4% și 4,5%, preponderent în perioada infantilă și postinfantilă, cele mai frecvente fiind *Afecțiunile infecțioase și parazitare* (1,2% și 4,5%) cu predominarea afecțiunilor septice – 80,9% (din 21 de cazuri), confirmate prin examinări bacteriologice cu depistarea florei mixte (*Kl. pneumoniae*, *Ent. agglomerans*, *Ent. cloacae*, *Ps. aeruginosa*, *Aspergheles*, *Candida albicans*) sau cu predominarea uneia în 57,1% cazuri – *Kl. pneumoniae*.

Evaluarea comparativă a ponderii afecțiunilor predominante și celor tumorale pe perioade în structura letalității perinatale și infantile a relevat repartiția expusă în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Repartiția în perioada perinatală și infantilă a celor mai frecvente patologii

<i>Incidența afecțiunilor predominante</i>	<i>Letalitatea perinatală (22 s/gest.-7 zile neonatale)</i>		<i>Letalitatea infantilă</i>
	<i>mort-născuți</i>	<i>nou-născuți</i>	
Letalitatea generală a patologiilor, cifre absolute	589		512
Malformații congenitale, deformații și anomalii cromozomiale	45 (7,7%)	133 (22,6%)	175 (34,2%)

Infecții specifice perioadei perinatale	50 (8,5%)	112 (19,0%)	169 (33,0%)
Tulburări respiratorii și cardiovasculare specifice perioadei perinatale	128 (21,7%)	56 (9,5%)	63 (12,1%)
Afecțiuni tumorale maligne și benigne	3 (0,5%)	4 (0,7%)	11 (2,6%)

Din același tabel se observă că în lotul mort-născuți al letalității perinatale prevalează *Tulburările respiratorii și cardiovasculare în perioada perinatală* cu 21,7%, urmate de *Infecțiile specifice perioadei perinatale* (8,5%). Acestea din urmă, ca indici semnificativi, se atestă și în perioada neonatală precoce, cu reflecție în letalitatea infantilă (19,0%), adesea sub formă de septicemie neonatală. Totodată, în 14% din cazuri ale letalității infantile este vorba de infecțiile specifice perioadei perinatale. Ținând cont de rata înaltă a agenților patogeni depistați în perioada infantilă cum ar fi *Kl. pneumonia* și *Ps. aeruginosa*, putem evidenția rolul infecției nozocomiale în această categorie de nozologii. În paralel, evaluarea procesului curativ-diagnostic și a rezultatelor investigațiilor efectuate ale placentelor și anexelor (577 placentă de la copii decedați din lotul de studiu) în perioada perinatală demonstrează elocvent prezența unor stări patologice cu rol determinant în tanatogeneză, nivelul de maturizare și retardul fetal, a căror pondere este reflectată în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Repartiția unor afecțiuni și stări defavorizante cu rol în tanatogeneză

Denumirea stărilor patologice	2006		2007		2008		Total
	perimaturi	maturi	perimaturi	maturi	perimaturi	maturi	
I. Patologiile extragenitale la mamă	19	1	15	4	10	5	54
II. Patologia ginecologică	4	-	2	-	3	-	9
III. Patologia sarcinii actuale (eclampsie, sindrom de transfuzie placentară, deces antenatal al unuia din duplex etc.)	10	1	5	3	20	1	40
IV. Patologia placentei	97	39	105	49	156	32	478
V. Patologia apărută în travaliu cu deces perinatal și neonatal	15	10	21	6	9	4	65
VI. Tumori placentare	3	1	2	2	7	4	19
Total	148	52	150	64	205	46	665

Unele din cele mai hotărâtoare patologii sau stări patologice care au influențat direct tanatogeneză au fost patologiile placentei evaluate în sarcini, care au contribuit la evoluția nașterilor premature și consecințelor grave la făt în perioada postnatală (*tab. 5*).

Tabelul 5

Repartiția patologiilor placentei evaluate în sarcină

Total investigați IMSP ICȘDOSMșiC	2006	2007	2008
Afecțiunile inflamatorii infecțioase intrauterine ale placentei	64 (32,0%)	63 (29,4%)	75 (32,6%)
Disfuncțiile placentare de divers grad	51 (25,5%)	55 (25,7%)	65 (27,7%)
Malformațiile de placenta și cordon	42 (13,1%)	45 (21,0%)	39 (16,6%)
Angiopatiile circuitului feto-placentar, tromboembolism	28 (10,6%)	29 (13,6%)	31 (13,2%)
Decolarea precoce parțială sau totală a placentei	3 (1,5%)	8 (3,7%)	5 (2,1%)
Alte cauze (strangularea prin circulare sau torsiune de cordon, nod veritabil sau comprimări prin prolabare etc.)	4 (2,0%)	5 (0,9%)	9 (3,8%)
Tumori placentare	7 (3,5%)	9 (4,2%)	11 (4,7%)
Total	200	214	235

Frecvența înaltă (29,4% și 32,6%) a afecțiunilor inflamatorii în placentele investigate ale mort-născuților și nou-născuților decedați în perioada neonatală precoce, morfologic manifestate prin lezi-

uni inflamatorii acute, productive, infiltrativ-sclero-cicatriceal, alterativ-distructiv și afectarea de divers grad a circulației fetale placentare, spațiilor intervulare și a cordonului ombilical, atribuie acestor patologii rolul factorului decisiv în evoluția postnatală a pneumoniilor și septicemiilor neonatale.

De menționat de asemenea rata foarte înaltă a disfuncțiilor placentare (25,5% și 27,7%). Totodată, destul de frecvent s-au atestat malformațiile placentei și anexelor cu grad divers de dereglare a circulației fetoplacentare, fapt ce indirect explică rata înaltă a malformațiilor congenitale în perioada neonatală.

Rezultatele evaluării procesului curativ-diagnostic în cadrul asistenței morfopatologice relevă în aceste perioade letalitatea determinată de malformațiile congenitale, care a înregistrat o dinamică progresivă în cadrul perioadelor evaluate: 7,7% la mort-născuți, 22,6% în lotul neonatal și 34,2% în perioada infantilă, având la bază malformații izolate, multiple și anomalii cromozomiale (fig. 3).

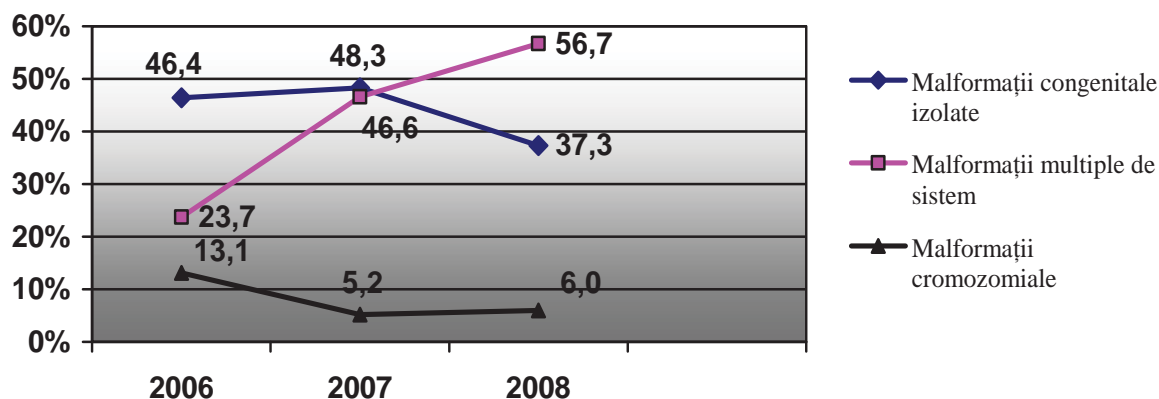
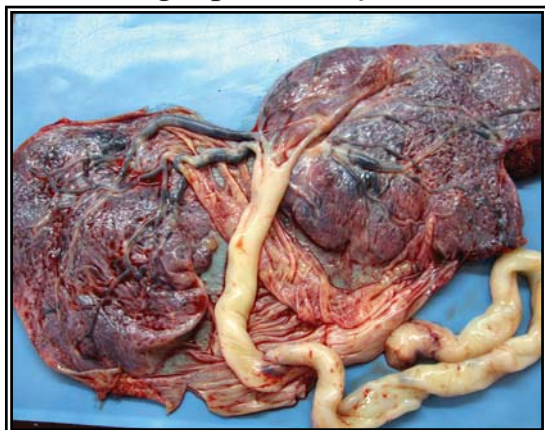


Fig. 3. Ponderea malformațiilor pe ani

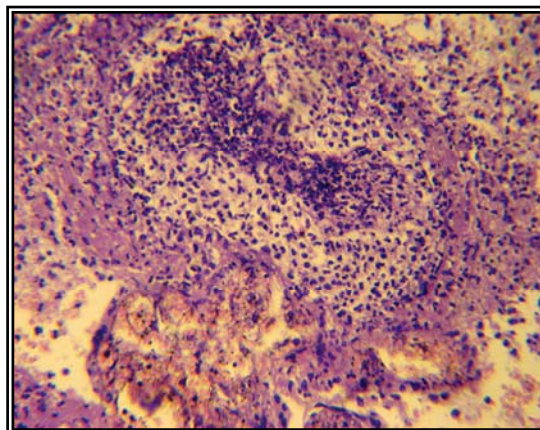
Pe lângă obiectivul de bază – evaluarea letalității prin aprecierea structurii afecțiunilor, complicațiilor decisive în tanatogeneză, evidența patologieilor rar întâlnite, evoluției noilor nozologii și dinamismului lor în structura letalității etc. – o altă sarcină a asistenței morfopatologice, conform actelor normative și recomandărilor în vigoare [2, 3], constă în aplicarea unor metode de efectuare a analizei calității procesului curativ-diagnostic, cum ar fi analiza formulării corecte a diagnosticului pe principii etiopatogenetice, evaluarea procentuală a divergențelor dintre diagnosticul clinic și cel morfopatologic, clasarea nozologiilor conform CIM-10, reflectarea categoriilor și cauzelor de divergență, inclusiv relevarea unor indici de apreciere a calității diagnosticului clinic.

Unele reflecțiuni ale patologieilor și afecțiunilor constatate în cadrul procesului clinico-diagnostic de asistență morfopatologică

a) Patologia placentei și anexelor



Malformație a placentei în sarcină 37-38 săptămâni. Placenta bilobulară cu inserție marginală la unul din lobi

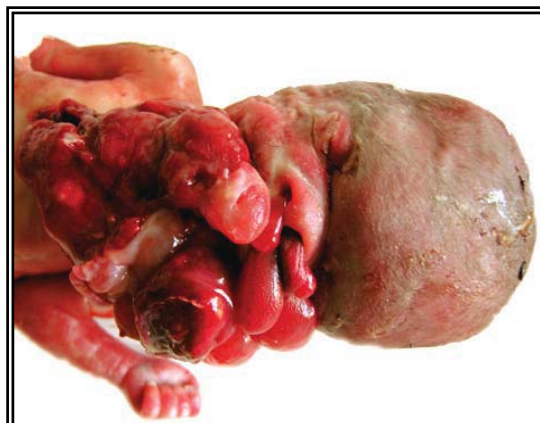


Placenta în afecțiune inflamatorie din naștere la 39-40 săptămâni a nou-născutului S., a trăit 2 zile 50 minute. Vilezită, intervileză abcedantă.

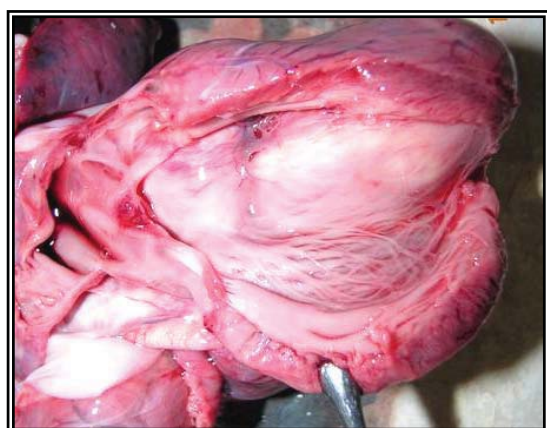
b) Malformații multiple și cromozomiale, tumori



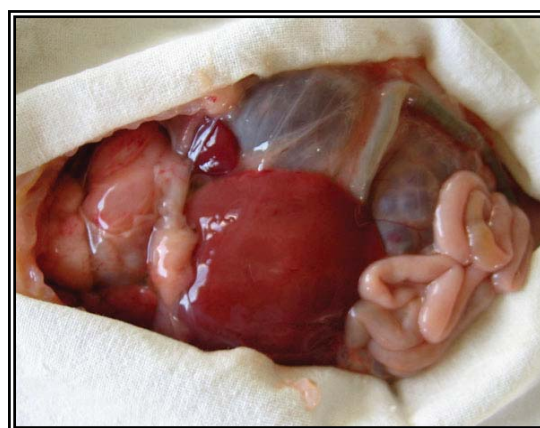
Mort-născut intranatal, M. la 32-33 săptămâni, stigmat, în malformație multiplă și cromozomială



Nou-născutul P. la 23 săptămâni, vârsta 10 minute. Teratom imatur palatonazal de dimensiuni mari



Pacientul Ch. din naștere la 40 săptămâni, vârsta 11 zile. Macropreparat: cordul. Fibrom fibrilar al septului interventricular



Mort-născut intranatal, T. la 26 săptămâni. Polichistoză renală bilaterală cu deplasarea ficatului și anșelor intestinale

Evaluarea diagnosticului clinic și morfopatologic în lotul decedaților în dependență de profilul unităților curative în cadrul asistenței morfopatologice a elucidat următoarea rată procentuală a divergențelor de diagnostic (*tab. 6*):

Tabelul 6

Repartizarea și ponderea divergențelor după profil

<i>Repartizarea după profil</i>	<i>Divergențe la rubrica bolii principale</i>					
	<i>2006</i>		<i>2007</i>		<i>2008</i>	
	<i>total</i>	<i>divergențe</i>	<i>total</i>	<i>divergențe</i>	<i>total</i>	<i>divergențe</i>
Obstetico-neonatal	62	29 (46,8%)	51	23 (45,1 %)	82	24 (29,3%)
Pediatric	48	15 (31,2%)	56	21 (37,5 %)	56	15 (26,8%)
Chirurgical	54	8 (14,8%)	33	10 (30,3 %)	41	4 (9,8%)

Incidența divergențelor (în %) a oscilat între profilurile curative, constituind 9,8% la profilul chirurgical și 46,8% la profilul obstetrico-neonatal, cu o diminuare în anul 2008. Rata majoră a divergențelor a fost constituită de cele clasate la categoria II-a (*tab. 7*). Estimarea divergențelor de diagnostic

a înregistrat cauze obiective și subiective de divergență, care direct reflectă repartizarea pe categorii a acestora și a indicelui de evaluare a calității procesului curativ-diagnostic (după Шмурун), acesta din urmă fiind < 1 (indicele < 1 reflectă o calitate satisfăcătoare a procesului curativ-diagnostic clinic, iar ≥ 1 – calitate nesatisfăcătoare) (tab. 8).

Cauzele obiective au atins cifra de 284, cu predominare în anul 2008 – 36,3%, printre cele mai frecvente fiind: dificultățile obiective în sarcină (19,4%); starea incurabilă a nou-născutului (19,4%); starea gravă a copilului la internare (19,4%); starea incurabilă a nou-născutului (21,4%).

Ponderea majoră în cauzele subiective (190) a revenit următoarelor rubrici: formularea incorectă a diagnosticului clinic (16,4% și 27,6%); investigația insuficientă (6,4% și 25,4%), fiind determinate de starea incurabilă a nou-născuților și starea gravă la internare.

Tabelul 7

Categoriile divergențelor de diagnostic

Nr.	Denumirea cauzelor	Repartizarea pe ani		
		2006	2007	2008
Categoria I	Afecțiune nedagnosticată la etapa precedentă, diagnosticare imposibilă în staționar în virtutea stării grave a pacientului, fazei avansate a afecțiunii sau a decesului rapid din cauze obiective.	15 (28,8%)	6 (10,0%)	8 (18,6%)
Categoria IIa	Diagnosticarea incorectă în instituție n-a influențat radical tanatogeneza din motivul spitalizării în stare incurabilă	33 (63,5%)	45 (75,0%)	32 (74,4%)
Categoria II-b	Diagnosticarea incorectă în instituție a condus la aplicarea unei tactici medicale neadecvate, care a avut rolul decisiv în tanatogeneza.	4 (7,7%)	9 (15,0%)	3 (7,0%)
	Total	52	60	43

Tabelul 8

Repartizarea cauzelor obiective și subiective care au influențat divergența

Denumirea cauzelor	Repartizarea pe ani		
	2006	2007	2008
Cauze obiective	93	88	103
Cauze subiective	73	58	59
Indicele de evaluare a calității diagnosticului clinic (Шмурун)	0,84	0,66	0,57

Concluzii

1. Evaluarea diagnosticului morfopatologic a relevat că ponderea majoră revine capitolului „Unele afecțiuni a căror origine se situează în perioada perinatală”. Preponderente s-au dovedit a fi infecțiile specifice perioadei perinatale (24,5% și 30,7%) și tulburările respiratorii și cardiovasculare (20,0% și 28,8%), în mare parte susținute de patologia placentară în sarcină.

2. Studiul efectuat a relevat o pondere înaltă în structura letalității generale a malformațiilor congenitale cu dinamică în creștere de la 30,7% la 34,3% și a afecțiunilor tumorale (1,8% și 2,3%), ceea ce necesită o monitorizare permanentă și studii aprofundate asupra factorului teratogen. Ponderea înaltă a malformațiilor congenitale multiple necesită o evaluare complexă în vederea stabilirii unor anomalii cromozomiale.

3. Analiza retrospectivă a 787 de procese-verbale morfopatologice a stabilit că procesul curativ-diagnostic la copii a fost satisfăcător, confirmat de indicele calității Шмурун, acesta din urmă cu dinamism pozitiv pe parcursul anilor 2006-2008.

4. Evaluarea letalității la copii în cadrul asistenței morfopatologice rămâne unul din instrumentele principale de estimare a calității procesului curativ-diagnostic cu impact substanțial în mecanismul de reducere a morbidității și letalității copiilor.

Bibliografie selectivă

1. **Fuior I.**, Eţco L., Stratulat P. și colab., *Importanța principiului patogenetic în diagnosticul clinic și cel anatopatologic în practica pediatrică*. Recomandații metodice, Chișinău, 2007, 42 p.
2. Воробьев С. Л., Чибисов В. Н., *Новые подходы к организации и клинико-анатомического анализа в лечебно-профилактических учреждениях*. Арх. патологии, 2005, т. 67. М., Медицина, с. 56-60.
3. Зайратьянц О. В., *Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000 г.г.)*. Арх. патол. Приложение. М., Медицина, 2002. 64 с.
4. Серов В. В., Пальцев М. А., *Патологическая анатомия*. М., Медицина, 1998. 640 с.

Rezumat

Prezentul articol reflectă evaluarea letalității în perioadele de dezvoltare a copilului pe parcursul anilor 2006-2008 în cadrul Asistenței Morfopatologice în Secția Anatomie Patologică Centralizată (SAPC) a IMSP ICȘDOSMșiC în baza analizei retrospective a 787 de procese-verbale ale investigațiilor morfopatologice. Rezultatele obținute au reflectat structura, patologiile predominante și dinamismul acestora, precum și ponderea divergențelor de diagnostic.

Summary

This article reflect the assessment of death in the development of the child during the years 2006-2008 in the Assistance Section morfopatology Centralized Pathological Anatomy (SAPCA) of IMSP ICȘDOSMșiC based on retrospective analysis of 787 protocols of Morfopatology investigations. The results reflected the structure and predominant dynamic conditions and frequency differences of diagnosis.

INSUFICIENȚA PLACENTARĂ CRONICĂ – UN FACTOR DE RISC MAJOR ÎN EVOLUȚIA RETARDULUI DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI

Ion Fuior, dr. h. în medicină, prof. univ., **Lilia Sinițana**, dr. în medicină, **Valeriu David**, dr. în medicină, **Vergil Petrovici**, medic morfopatolog, **Ștefan Samciuc**, medic morfopatolog, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Actualitatea problemei. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) a fătului rămâne o problemă importantă a perinatologiei, cu o tendință sporită de creștere în ultimii ani [12]. Importanța prevenirii RDIU este determinată de frecvența înaltă la acești nou-născuți a asfixiei, aspirației meconiale, dereglărilor metabolice etc., iar din primele ore de viață – a tulburărilor severe ale statusului neurolologic, dereglărilor respiratorii și celor adaptaționale etc. [4, 5]. Nu în ultimul rând, în literatura de specialitate se abordează rolul RDIU și al masei ponderale joase la naștere în dezvoltarea dereglărilor cardiovasculare, neurologice, metabolice etc. la adulți [3]. Diversele aspecte ale acestor opinii sunt reflectate în multiple studii de cercetare orientate spre soluționarea problemei în cauză [6, 10, 11].

Printre cauzele principale ale RDIU se menționează tulburările mediului ambiant, alimentația insuficientă a mamei, malformațiile și infecțiile tractului reproductiv matern, precum și disfuncția placentară [2, 7, 1]. RDIU nu este o unitate nozologică care ar putea fi plasată în diagnosticul definitiv ca maladie principală, dar în același timp retardul de dezvoltare intrauterină se atestă cu regularitate, la indici destul de înalți, în morbiditatea și letalitatea perinatală. Substratul morfologic al RDIU în majoritatea covârșitoare a cazurilor îl constituie modificările patologice în placentele acestor feteși, în special insuficiența placentară cronică. Conform relațiilor unor autori, insuficiența feto-placentară cronică în 88,2% din cazuri are rolul primordial în patologia sarcinii și progresează rapid atunci când durata gestației nu corespunde capacității funcționale a placentei de asigurare a fătului cu substanțe nutritive [12].

În acest context, evaluarea morfopatologică a retardului de dezvoltare intrauterină a fătului constituie un deziderat de actualitate continuă, ceea ce ne-a determinat să realizăm cercetări asupra

fenomenului, ale căror rezultate ar putea contribui la anticiparea efectelor fatale pentru feteși și nou-născuți.

Material și metode. Evaluării morfopatologice au fost supuse 81 de cazuri de decese ale copiilor cu termenul de gestație ≥ 37 de săptămâni și 69 de placentele acestora, ce au fost repartizate în 2 loturi : lotul I – mort-născuți (47 de cazuri și 47 de placentele) și lotul II – nou-născuți (34 de cazuri și 22 de placentele). În lotul mort-născuților, feteșii decedați au fost repartizați în 2 subloturi în funcție de perioada decesului: *sublotul I* – decese survenite în perioada antenatală (36 de cazuri) și *sublotul II* – decese survenite în perioada intranatală (11 cazuri).

De asemenea, s-au efectuat investigații morfopatologice a 74 de placentele din nașteri la termen și premature cu copii vii, care au supraviețuit, de la mame cu diverse procese patologice cum ar fi ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) cu perioada alichidiană 13-19 ore, polihidramnios, oligoamnios, gestoza, preeclampsie, vaginită, pielonefrită cronică în remisie, TBC pulmonar, hipertensiune arterială (HTA) esențială, malformații congenitale de cord și ale aparatului genital etc.

Pentru studiul histologic s-au utilizat metode uzuale de colorație cu hematoxină-eozină, van Gieson cu picrofuxină și după Gram-Weigert.

Rezultate și discuții. În cadrul studiului efectuat s-a stabilit RDIU a feteșii cu o rată de 16% din cazuri. Analiza valorilor procentuale a constatat o deficiență ponderală ce oscila între 2% și 34%. În raport de nivelul deficienței ponderale (gradul de hipotrofie congenitală), RDIU s-a repartizat în felul următor: gradul I (deficiența ponderală între 2% și 12%) relevat în 8 cazuri (61,5%), gradul II (deficiența ponderală între 15% și 20%) – 4 cazuri (30,8%) și un caz cu hipotrofie de gradul III (deficiența ponderală de 34%).

Ca rezultat al explorărilor histopatologice ale placentelor copiilor cu hipotrofie de gr.I s-a stabilit insuficiența placentară cronică (IPC), forma subcompensată, în 3 cazuri, ea fiind însoțită de procese compensator-adaptive moderate și insuficiență placentară moderată (IPM) în 2 cazuri, secundată de decolarea precoce a placentei normal inserate și tromboza venei ombilicale asociată cu displazie segmentară vasculară.

Morfologic, în cadrul hipotrofiei de gradul II, placenta a manifestat semne de IPC, forma decompensată, exprimată prin arii extinse de infarcte ischemice realizate în diverse perioade de timp, zone afuncționale și pseudoinfarcte multiple, dereglări circulatorii, imaturitate patologică a placentei, manifestată prin discronism de maturizare a corionului și patului vascular fetal, hipoplazia veridică a placentei și procese compensator-adaptive minime și/sau absente (*fig. 1, 2*). În hipotrofia de gradul III s-a stabilit IPC, forma decompensată.

Totodată, RDIU s-a stabilit în cadrul diverselor patologii de bază, a căror incidență este reflectată în *figura 3*.

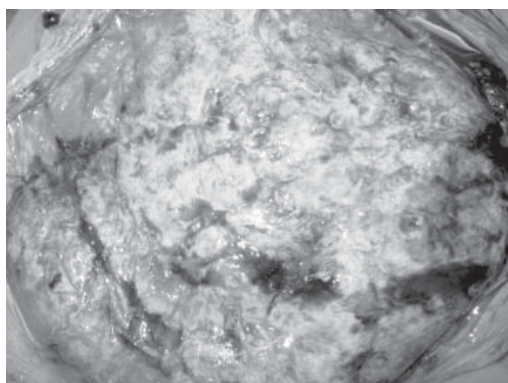


Fig. 1. Infarct ischemic placentar subtotal.
Deces perinatal al feteșii cu RDIU



Fig. 2. Tromb stratificat major al spațiului intervilar placentar. Deces perinatal al feteșii cu RDIU

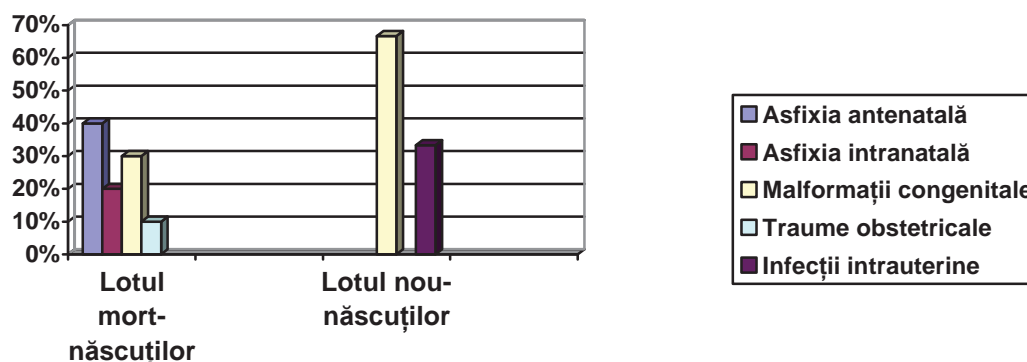


Fig. 3. Structura nozologică a patologiilor de bază asociate cu RDIU

Totodată, s-a stabilit că în lotul mort-născuților cu RDIU, asfixia intrauterină a fost atestată în 60% din cazuri, malformațiile congenitale – în 30% din cazuri și un caz cu traumatism obstetrical, iar în lotul nou-născuților, rata majoră a revenit malformațiilor congenitale – cu 66,7% cazuri și un caz de deces cu infecție intrauterină (IIU). În acest context, RDIU la prematuri, conform datelor din literatura de specialitate, se atestă mai frecvent la copii de la mame cu maladii inflamator-infecțioase ale tractului urogenital și infecții intrauterine ale fătului [8].

Așadar, studiul efectuat a stabilit că patologia placentară, în special insuficiența placentară cronică, formele sub- și decompensată, determinate de dereglări circulatorii și imaturitate patologică a placentei cu diminuarea proceselor compensator-adaptive, este unul din factorii de risc major în evoluția RDIU în lotul copiilor decedați cu termenul de gestație ≥ 37 săptămâni.

Placentele copiilor care au supraviețuit au fost repartizate pe loturi: lotul I – placentele din sarcini cu RPPA și vaginite, lotul II – patologii inflamatorii cronice extragenitale, lotul III – patologii extragenitale neinflamatorii, lotul IV – operații cezariene, lotul V – nașteri premature. Conform datelor prelevate din anamnezicul acestor sarcini, 12 copii s-au născut cu retard de dezvoltare intrauterină (RDIU), repartizați pe loturi în modul următor: din lotul cu RPPA – 2, din lotul cu patologie inflamatorie extragenitală – 1, din lotul cu patologie extragenitală neinflamatorie – 4, din nașteri premature – 4 și în operații cezariene – 1.

Studiul morfologic a relevat modificări tisulare severe inflamatorii, discirculatorii, dereglări de maturizare și un grad divers al fenomenelor compensatorii, care sunt elucidate în *tabelul 1* și *figurile 4 și 5*. Impactul leziunilor detectate în funcție de gradul de afectare și răspândire ale acestora, precum și de nivelul fenomenelor compensatorii în placentele nou-născuților este determinat de evoluția insuficienței placentare cronice cu răspuns diferit asupra fătului [9].

Tabelul 1

Modificări morfologice ale placentei în retardul fetal

<i>Modificările morfologice</i>	<i>Frecvența</i>
Leziuni inflamatorii	6
Membranită exsudativ-leucocitară	1
Corioamnionită parietală	1
Vilezită și intervilezită	1
Deciduită bazală în focar	1
Deciduită parietală zonală	2
Dereglări circulatorii	20
Calcinoză vilară și vasculară	2
Depozitări abundente de fibrinoid	2
Trombi placentari	4
Infarcte ischemice	5
Atelectazii placentare	3
Zone afuncționale	2
Muguri sincițiali necrozați pe zone extinse	2

Dereglări de maturizare	3
Vilozități monstruoase în grupuri	1
Prezența vilozităților embrionare	2
Fenomene compensatorii	5
Angiomatoză compensatorie	3
Proliferare în muguri a sincițiului	2
Fără patologii	3
Modificări involutiv-distrofice	3

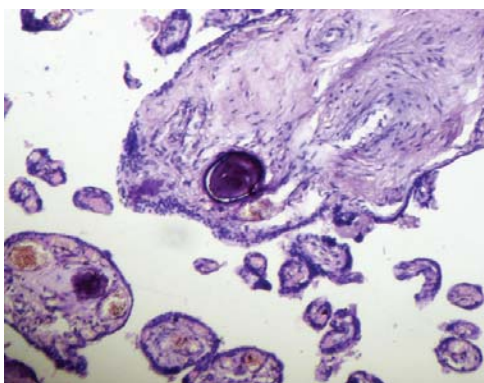


Fig. 4. Trombi intravasculari calcificați în placenta fătului cu RDIU

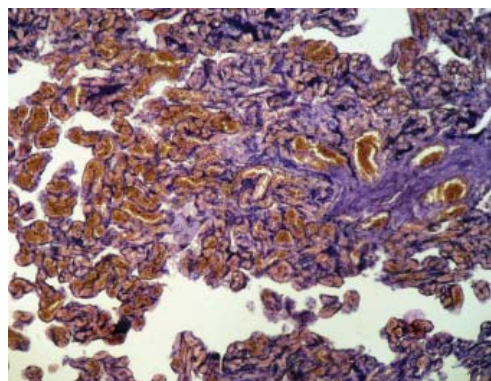


Fig. 5. Corioangiomatoză în placenta fătului cu RDIU

Leziunile morfologice atestate în aceste placentate au fost supuse analizei statistice comparative, unde 1 reprezintă leziuni inflamatorii, 2 – dereglări circulatorii, 3 – dereglări de maturizare, 4 – fenomene compensatorii, 5 – fără patologie (fig. 6).

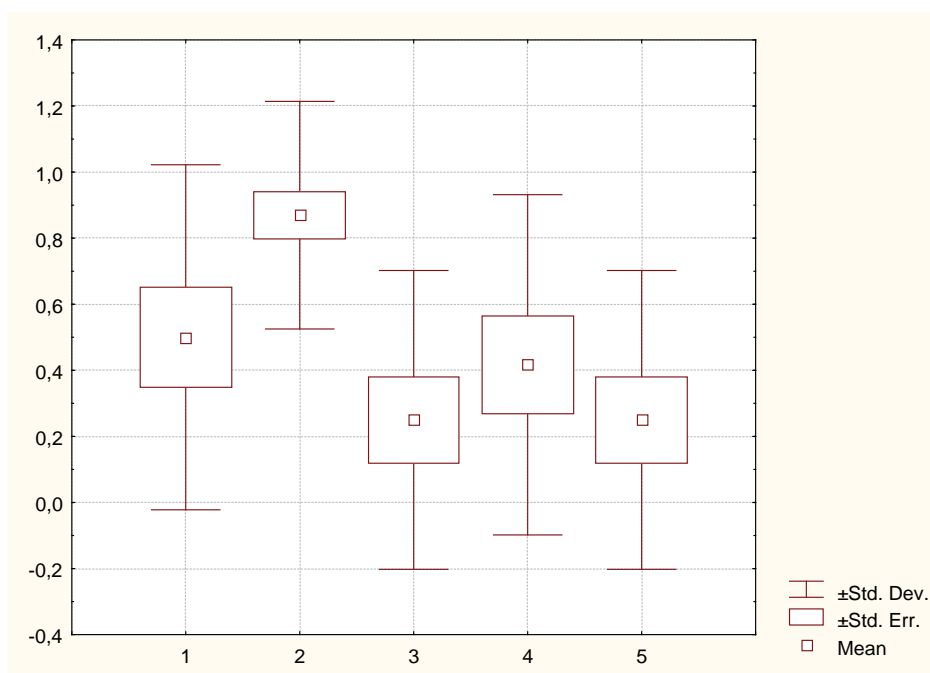


Fig. 6. Date comparative ale modificărilor morfologice în placentele cu RDIU

După cum se observă din datele prezentate în tabelul 2, leziunile inflamatorii din numărul total de afecțiuni au constituit $0,5 \pm 0,15$, dereglările circulatorii – $0,9 \pm 0,05$, dereglările de maturizare – $0,25 \pm 0,13$, fenomenele compensatorii – $0,42 \pm 0,14$, fără patologie – $0,25 \pm 0,13$.

Frecvența modificărilor morfologice în placentele cu RDIU

<i>Modificările morfologice</i>	<i>RDIU</i>	
	abs	X±Mx
Leziuni inflamatorii	6	0,5±0,15
Deregări circulatorii	20	0,87±0,05
Deregări de maturizare	3	0,25±0,13
Fenomene compensatorii	5	0,42±0,15
Fără patologice	3	0,25±0,13

Așadar, analiza comparată a leziunilor morfologice în placentele copiilor cu RDIU, efectuată în baza datelor constatate, a stabilit o deosebire a dereglărilor circulatorii comparativ cu alte leziuni, cu suport statistic de 5% ($p < 5\%$).

Astfel, anume dereglările circulatorii în placentă, care caracterizează insuficiența placentară cronică, sunt responsabile de evoluția RDIU la copii, celelalte leziuni ale placentelor neavând suport statistic în analiza comparativă. Ținând cont de ponderea sporită a fenomenelor compensatorii pronunțate în loturile unde dereglările circulatorii ating cifre înalte, se poate menționa că semnele insuficienței placentare cronice stabilite morfologic purtau un caracter compensat, ceea ce cu certitudine a condus la supraviețuirea nou-născuților.

Concluzii

1. Studiul efectuat a stabilit că patologia placentară, în special insuficiența placentară cronică, formele sub- și decompensată, determinate de dereglări circulatorii și imaturitatea patologică a placentei, însoțite de diminuarea proceselor compensator-adaptive, reprezintă unul din *factorii de risc major* în evoluția RDIU în lotul copiilor decedați cu termenul de gestație ≥ 37 săptămâni.

2. Cercetările morfopatologice ale placentelor din nașteri cu nou-născuți supraviețuitori și analiza statistică comparată au stabilit că anume dereglările circulatorii în placentă, ca urmare a insuficienței placentare cronice, sunt responsabile de evoluția RDIU la copii și pot fi considerate drept *factor de risc major* pentru nașterea unui copil sănătos.

3. Rolul primordial în diminuarea morbidității și letalității perinatale în baza RDIU revine excluderii fătului din cercul vicios al dereglărilor circulatorii placentare responsabile de evoluția insuficienței placentare cronice.

Bibliografie selectivă

- Djakovic A., Rieger L., Wirbelauer J. et al., *Severe foetal growth retardation in a patient with uterul bicornis, velamentous insertion and partial placental abruption in the 26th week of gestation/a case report*. Y Geburtshilfe Neonatol. 2007 Aug; 211(4):169-73.
- Neerhof MG-*Causes of intrauterine growth restriction*. Clin Perinatol. 1995; 22:375-85.
- Nvirenda M. J., Seckl J. R., *Intrauterine events and the programming of adulthood disease: the role of fetal glucocorticoid exposure (Review)*. Int J Mol Med. 1998 Nov; 2(5):607-14.
- Paz I., Gale R., Laor et al. *The cognitive outcome of full term small for gestational age infants at late adolescence*. Obstet. Ginecol. 1995; 85:452.
- Piper J. M., Xenakis E. M. J., McFarland M. et al., *Do growth retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriate grown premature infants?* Obstet. Ginecol. 1996; 87:169.
- Rondo P. H. C., Tomkins A. M., *Chest circumference as an indicator of intrauterine growth retardation*. Early Human Development, vol. 44. nr 2, 22 March 1996, pp.161-167(7).
- Tomkins A., Murray S., Rondo P., Filteau S., *Impact of maternal infection on foetal growth and nutrition*. SCN News. 1994; (11):18-20.
- Буштырев В. А., Лаура Н. Б., Попова Н.Е. и др., *Материнские факторы риска в формировании задержки внутриутробного развития у недоношенных новорожденных*. Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». 11-14 октября 2005 г. Москва. С. 561
- Милованов А. П., *Патология системы мать-плацента-плод*. М. «Медицина». 1999, С. 274-309.

10. Петракова В. А., Фофанова О. В., Нагаева Е. В., *Эффективность и безопасность применения растворимой формы рекомбинантного гормона роста при лечении низкорослости у детей с задержкой внутриутробного развития*. Пробл. эндокринолог. 2005; 51(4):22-3.

11. Полянский Д. А., Парусов В. Н., *Оценка соответствия физического развития новорожденных гестационному возрасту*. Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1997; 3:114-8.

12. Чернышев В. Н., Козырева Т. Е., Сависько А. А. и др., *Оценка состояния новорожденных с задержкой внутриутробного развития в зависимости от акушерской патологии матери*. Южно-Российский медицинский журнал. №4.1998.

Rezumat

Studiul morfopatologic a inclus 81 de cazuri de decese perinatale cu termenul de gestație ≥ 37 săptămâni și 74 de placentе din nașteri la termen și premature cu copii vii, care au supraviețuit, de la mame cu diverse procese patologice. Ca rezultat al studiului s-a stabilit că în placentele copiilor cu retard de dezvoltare intrauterină au loc dereglări circulatorii avansate, care stau la baza insuficienței placentare cronice și a decesului nou-născuților. Ponderea sporită a fenomenelor compensatorii pronunțate în loturile unde dereglările circulatorii ating cifre înalte, în placentele copiilor supraviețuitori, a determinat caracterul compensator al insuficienței placentare cronice, ceea ce cu certitudine a condus la supraviețuirea nou-născuților.

Summary

Morfopatologic study included 81 cases of perinatal deaths by the term ≥ 37 weeks gestation and 74 from the placenta at term births and premature children live, who survived from mothers with different pathological processes. As a result of the study established that children with intrauterine placenta retard development occurring advanced circulatory disturbances that underlie chronic placental insufficiency and death of new-borns. Increased frequency of compensatory phenomena given in the plots where circulatory disturbances reach high numbers in placenta of surviving children led compensatory nature of chronic placental insufficiency, which certainly led to the survival of new-borns.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

EXPERIENȚA UTILIZĂRII CURBELOR INDIVIDUALIZATE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI PENTRU DIAGNOSTICUL PROBLEMELOR DE CREȘTERE FETALĂ

Petru Stratulat, dr. h. în medicină, prof. univ., **Ala Curteanu**, dr. în medicină, conf. cercet.,
Tatiana Carauș, cercet. șt., IMSP ICȘOSMșiC

Evaluarea corectă a creșterii intrauterine a fătului reprezintă una din sarcinile-cheie ale îngrijirilor antenatale. Problema identificării retardului de creștere intrauterină (RDIU) este frecventă, fiind asociată cu asistența substandard [4].

Măsurarea înălțimii fundului uterin (ÎFU) are o valoare diagnostică medie în prezicerea fătului cu greutate mică pentru termenul dat de gestație (GMTG), inclusiv a celui cu RDIU. Măsurarea în serie a ÎFU cu înregistrarea ei pe gravidogramă mărește sensibilitatea și specificitatea metodei. Dacă în baza măsurării ÎFU cu înscrierea dinamicii creșterii lui pe gravidogramă este suspectată GMTG, se va indica biometria ultrasonografică.

Gravidograma folosită actualmente în republică și inclusă în Carnetul Medical Perinatal este mijlocul de bază și cel mai simplu pentru identificarea prenatală a RDIU de către medicul de familie. Gravidograma folosită este standard, și nu una individualizată. Actualmente, însă, există dovezi științifice conform cărora înscrierea în serie a măsurărilor ÎFU pe gravidograme individualizate poate ameliora semnificativ situația privind elucidarea problemelor legate de creșterea fătului și reducerea referirii inadecvate a femeilor gravide pentru alte investigații costisitoare. Curbele individualizate de creștere intrauterină a fătului sunt recomandate de Colegiul Regal al Obstetricienilor-Ginecologi [7], iar măsurările în serie ale ÎFU sunt recomandate de NICE [5].

În cadrul Anchetei Confidențiale a cazurilor de deces al feților / nou-născuților cu greutatea la naștere mai mare de 2500 g a fost stabilit că una din cauzele majore de deces perinatal în perioada antepartum a fost RDIU (37% cazuri). Acest fapt a constituit un imbold pentru elaborarea curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului pentru R. Moldova, realizate în comun cu specialiștii Institutului de Perinatologie din Birmingham, Marea Britanie.

Scopul acestui studiu a fost de a efectua auditul identificării problemelor de creștere a feților/nou-născuților cu greutatea la naștere ≥ 2500 g care au decedat în perioada perinatală și au fost incluși în Ancheta Confidențială a deceselor perinatale în baza: a) gravidogramei din Carnetul Medical Perinatal și b) curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului.

Auditul a vizat identificarea ratelor copiilor mici și mari pentru termenul dat de gestație conform acestor două abordări menționate.

Material și metode. Pentru construcția curbelor individualizate de creștere fetală a fost folosită următoarea informație de la un eșantion de 3500 femei care au născut la IMSP ICȘOSMșiC: greutatea și înălțimea femeii la termenele precoce ale sarcinii; originea etnică, numărul copiilor precedenți, sexul lor, vârsta de gestație și greutatea lor la naștere, data presupusă a nașterii calculată prin intermediul ultrasonografiei (USG). Rezultatele au fost bazate pe analiza multiplă regresivă axată pe greutatea mamei = 72 kg, înălțimea ei = 165 cm, lipsa sarcinilor precedente și greutatea copilului ca o variabilă dependentă.

Constanta standard calculată 3445,2 a fost similară cu standardul din Marea Britanie (3455), fiind aplicabilă și pentru alte baze de date internaționale centrate pe grupurile etnice din Europa. Astfel, colegii din Birmingham au dedus că curbele individualizate de creștere intrauterină a fătului pentru Marea Britanie pot fi folosite și pentru femeile din R. Moldova.

Alți coeficienți statistic semnificativi au fost: copil în antecedente 1 = +123,6; 2 și mai mulți copii = +106,4; sexul copilului: masculin = +60,3; feminin = -60,3. Greutatea mamei în kg, deviere de la 72: linear = 13,1; pătrat = -0,1.

Pentru a calcula Greutatea Optimă la Termen (GOT) a copilului, caracteristicile sarcinii au fost introduse în programul electronic. Aceasta este greutatea pe care copilul este prevăzut să o atingă în absența influențelor patologice. Calcularea GOT este centrată pe 40 de săptămâni (280 zile). Prin acest punct GOT curba de proporționalitate este rezumată să schițeze greutatea așteptată a fi atinsă într-o sarcină normală. Aceasta ne oferă o curbă ajustată individual – gestația asociată cu greutatea optimă (GAGO). În jurul acestei linii optime, se calculează variația normală și limitele cum ar fi centilele a 10-a și a 90-a. Astfel, greutatea copiilor din sarcinile precedente și măsurările ÎFU sau estimările greutății fătului în sarcina prezentă pot fi asociate cu limitele greutății optime ajustate individual.

Formula creată de specialiștii din Birmingham a descris greutatea medie a fătului la fiecare gestație ca o proporție a GOT și a definit curbele pentru centilele a 90-a și 10-a ca limite normale. Relația dintre greutate și ÎFU este descrisă de formula ce derivă dintr-un studiu de măsurări simultane ale ÎFU și greutatea estimată a fătului (GFE), arătând relația dintre ele în trimestrul trei al sarcinii: $GFE \text{ (grame)} = 226 * IFU - 5012$. Normele de greutate, ÎFU sunt individualizate. Analiza multivariată a măsurării ÎFU în 3500 de sarcini a arătat că caracteristicile mamei, cum ar fi paritatea și greutatea, au fost semnificativ asociate cu valorile ÎFU în trimestrul trei.

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 150 de cazuri de deces perinatal supuse auditului în perioada iulie 2006 – septembrie 2008 în Comitetul Național de analiză a cazurilor de deces perinatal (CNACDP). Pentru testarea eficacității curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului comparativ cu gravidograma, datele despre ÎFU obținute din Carnetele Medicale Perinatale (Formular 113e) au fost, începând cu vârsta de gestație de 26-28 săptămâni, aplicate pe curba individualizată a fiecărei femei. Astfel, toate cazurile suspecte pentru RDIU sau greutate mare pentru termenul dat de gestație din totalul celor 150 de cazuri de deces perinatal au fost trecute prin curbele individualizate (cazurile când greutatea copilului era sub 2500 g sau mai mare de 4000 g în cazul sarcinii la termen).

Pentru fiecare copil născut mort sau care a decedat în primele 0-6 zile după naștere a fost construită curba individualizată. A fost comparată incidența RDIU diagnosticat de către medicul de familie cu cea obținută în baza curbei individualizate.

Pentru stabilirea corespunderii creșterii copilului cu termenul de gestație au fost folosite următoarele două definiții. Astfel, *copilul mic pentru termenul dat de gestație* este copilul a cărui greutate este mai mică decât centila 10 pentru termenul dat de gestație și sex, iar *copilul mare pentru vârsta de gestație* este cel a cărui greutate este mai mare decât centila 90 pentru gestație și sex.

Rezultate și discuții. Cele 150 cazuri de deces perinatal supuse auditului s-au împărțit în 57 cazuri de mortinatalitate antepartum, 17 cazuri de decese intrapartum și 76 decese neonatale precoce (tabelul 1).

Tabelul 1

Compararea frecvenței identificării copiilor cu greutate mică pentru termenul dat de gestație în baza curbelor standardizate versus cele individualizate

Cazuri de deces / abordări folosite pentru stabilirea RDIU	Perioada când a survenit decesul							
	antepartum		intrapartum		neonatală precoce		total cazuri examine	
	57	38%	17	11,3%	76	50,66	150	
Cazuri de RDIU identificate de medicii de familie prin gravidogramă	5	3,33%	0	0	3	37,5%	8	5,33%
Cazuri de RDIU identificate cu ajutorul curbelor individualizate	21	61,7%	1	2,9%	12	35,1%	34**	22,7%

Notă: *p<0,001, **p<0,0001

Tabelul 1 relevă că din documentele primare primite în CNACDP, medicii de familie au identificat RDIU în baza gravidogramei din Carnetul Medical Perinatal numai în 8 (5,33%) cazuri: 5 (3,33%) cazuri de decese antepartum și 3 (2%) cazuri de decese neonatale precoce din 150 cazuri de deces perinatal analizate. Stabilirea acestui diagnostic a fost un motiv pentru referirea acestor femei la medicul imagist pentru examenul ultrasonografic.

Ca urmare a utilizării curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului pentru stabilirea RDIU folosind datele mamei și estimările ÎFU din gravidogramă am determinat că RDIU au avut 34 (22,7%) feți / nou-născuți decedați în perioada perinatală cu termenul de gestație ≥ 37 săptămâni. Din acești 34 de copii 21 (61,7%) au fost mort-născuții antepartum, 1 (2,9%) mort-născut intrapartum și 12 (35,1%) copii decedați în perioada neonatală precoce.

Pentru discuția cazurilor de deces perinatal experții Comitetului Național de Anchetă Confidențială folosesc clasificări ale cauzelor de deces, care permit determinarea nu atât a cauzei nemijlocite a lui, cât a celei care ar fi putut fi prevenită. Astfel, pentru stabilirea cauzelor de deces antepartum se folosește clasificarea ReCoDe (elaborată de specialiștii din Birmingham, Marea Britanie), iar pentru decesele intrapartum și neonatale precoce se folosește clasificarea națională elaborată de specialiștii autohtoni.

În cadrul ședințelor de audit experții Comitetului, examinând documentația primară în urma utilizării clasificărilor menționate, au determinat RDIU fiind cauza de deces în 27 (18%) cazuri: 16 (59,2%) cazuri de decese antepartum, 1 (3,7%) de deces intrapartum și 10 (37%) cazuri de decese neonatale precoce din cele 150 cazuri de deces perinatal analizate.

Folosind curbele individualizate de creștere intrauterină a fătului din cele 150 de cazuri de deces perinatal primite în Comitetul Național, am identificat 5 (3,33%) copii mari pentru vârsta de gestație care nu au fost identificați în documentația primară nici în unul din aceste cazuri. Astfel, identificarea copiilor mari pentru vârsta de gestație a crescut de la 0 la 5% cazuri.

Sarcina cu făt mare pentru vârsta de gestație poate fi primul semn al diabetului gestațional, care se poate prezenta atât prin greutate mai mare pentru vârsta de gestație, cât și polihidramnios. Prin evaluarea ultrasonografică se va determina mărimea fătului și polihidramniosul, precum și prezența malformațiilor congenitale [3].

Astfel, folosirea curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului a permis sporirea posibilităților de identificare a cazurilor de RDIU de la 8 (5,33%) în cazul folosirii gravidogramei din Carnetul Medical Perinatal la 34 (22,7%) în cazul folosirii curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului sau cu 17%. Cu siguranță, acest procent ar fi fost mult mai înalt în cazul implementării pe scară largă în Republică a măsurărilor standardizate ale ÎFU conform recomandărilor făcute de Gardosi J., Francis A. [1], care au fost incluse și în standardul național (*Ghid practic în asistența antenatală pentru medicii de familie, Chișinău, 2006*), deoarece retrospectiv nu putem fi siguri că aceste măsurări au fost efectuate adecvat. Aceasta înseamnă că detectarea RDIU ar fi putut fi și mai înaltă.

Utilizarea tabelului 2x2 pentru calculul riscului relativ ne-a permis să stabilim o creștere semnificativă ($p < 0,0001$) a depistării RDIU în baza curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului comparativ cu curba standardizată (gravidigrama) (RR 0,38; ÎI 0,20-0,72; RA 0,24, ÎI 0,11-0,53). Compararea rezultatelor evaluării creșterii intrauterine a fătului în baza gravidogramei efectuată de experții anonimi în cadrul ședințelor de audit comparativ cu rezultatele utilizării curbelor individualizate a indicat o diferență semnificativă ($p < 0,001$): RR 0,43; ÎI 0,23-0,79; RA 0,26, ÎI 0,11-0,59.

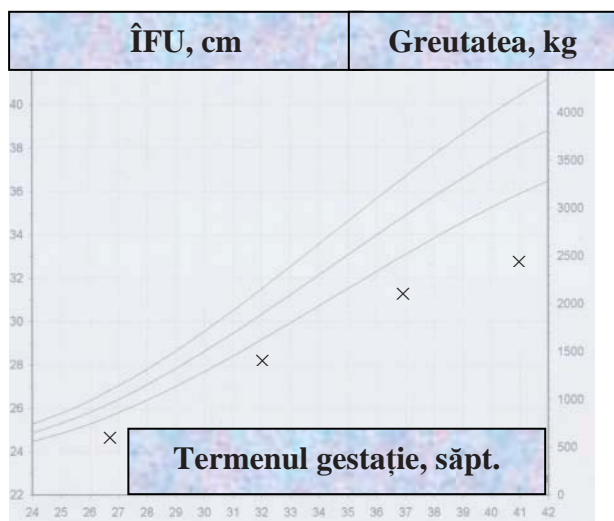
Prezentăm două cazuri de dereglare a creșterii intrauterine fetale confirmate în urma folosirii curbelor individualizate de creștere intrauterină (*tabelul 2*).

Două cazuri clinice de retard de creștere intrauterină (cazul 1) și greutate mare pentru termenul dat de gestație (cazul 2) soldate cu deces și analizate retrospectiv cu folosirea curbelor individualizate

Cazul 1. Gravida A. a fost luată în evidență la termenul de 12-13 săptămâni de gestație. Conform înscrierilor din Carnetul Perinatal, în cadrul primelor trei vizite la medicul de familie acuze nu a avut. Înscirirea ÎFU pe gravidogramă nu corespundea realității, astfel nu putea fi stabilit RDIU. În înregistrările de la vizita IV există inscripții de suspectare a RDIU, dar în text sunt corectate greutatea femeii, ÎFU și termenul de gestație. La vizita următoare (V) încă o dată se stabilește același diagnostic, dar nu se intervine conform Protocolului Național. La termenul de 39 săpt. gestație este internată pentru naștere cu diagnosticul clinic: prima sarcină la 39 săptămâni, prima naștere, RDIU, gr. II. Insuficiență fetoplacentară. Oligoamnios. Numai după două zile de la internare sarcina se termină prin operație cezariană. A fost extras un băiețel cu greutatea de 1600 g, înălțimea 43 cm, scorul Apgar 6/7 puncte, care a trăit 4 zile. Decesul a fost condiționat de imaturitatea tisulară pronunțată a organelor interne și a encefalului (copilul corespundea termenului de gestație 32 săpt.) și insuficiența poliorganică.

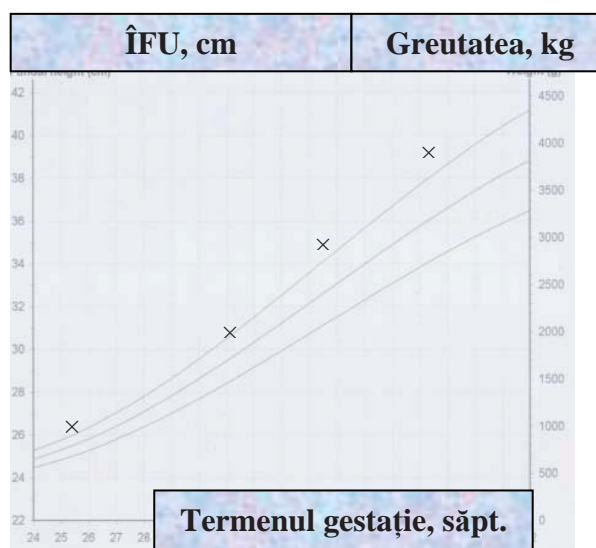
Conform concluziei experților Comitetului, decesul a fost condiționat de RDIU, declanșarea nașterii la momentul devierii ÎFU pe curbă cu 2 și mai multe devieri sigmale ar fi prevenit insuficiența poliorganică și decesul copilului.

Datele mamei au fost introduse în programul electronic: paritatea 1, înălțimea 170 cm, greutatea 80 kg, indicele pondero-satural 29, fiind obținută curba individualizată:



Cazul 2. Gravida B. a fost luată în evidență la termenul de 26-27 săptămâni. Suferea de obezitate. La termenul de 30 săptămâni (vizita a 2-a) se stabilește diagnosticul de anemie feriprivă, gr. I; se indică preparate de fier. La termenul de 37-38 săptămâni (vizita a 3-a) se stabilește diagnosticul de făt macrosom, se indică consultația ginecologului și examenul ultrasonografic. Gravidograma din Carnetul Perinatal nu a fost completată. La termenul de gestație 39 săpt. s-a născut un băiețel pe cale vaginală cu greutatea 4780 g, înălțimea 56 cm în prezentație craniană. Scorul Apgar 9/9 puncte. A decedat peste 12 ore în urma leziunii hipoxicotraumatice a creierului. Concluzia experților Comitetului a fost: managementul incorect al nașterii, necesitatea efectuării operației cezariene.

Datele mamei au fost introduse în programul electronic: paritatea 3, înălțimea 165 cm, greutatea 106 kg, indicele pondero-satural 38,5. S-a stabilit că ÎFU indica un copil mare pentru termenul dat de gestație (ce depășea percentila 90).



Cele menționate permit formularea următoarei concluzii: curbele individualizate de creștere intrauterină fetală permit prognozarea creșterii individuale a fătului pentru fiecare femeie, pornind de la indicii antropometrici ai mamei și tatălui și de la un șir de parametri ai viitorului copil. Curba de creștere individualizată a fătului este calculată pentru fiecare femeie la prima vizită antenatală. Curba poate fi anexată în Carnetul Perinatal și folosită pentru monitoringul individual al creșterii fătului. Monitorizarea creșterii fătului în baza curbei permite medicului de familie să depisteze RDIU mai exact și cu o precizie mult mai mare.

Rezultatele obținute permit recomandarea utilizării cât mai largi a curbelor individualizate pentru monitoringul creșterii fătului și depistarea devierilor de la normele individuale pentru fiecare femeie în parte.

Conform autorilor [6], frecvența RDIU este în creștere în ultimii ani în republică, constituind 3,19% în anul 1993 și 5,71% în anul 2007. Datele statistice din ultimii ani arată o dinamică alarmantă a problemei în cauză, ținând cont de faptul că pe seama acestor copii revin 56% din decesele neonatale precoce [7]. Chiar dacă frecvența RDIU nu pare a fi înaltă, retardul de creștere rămâne o prioritate majoră a sănătății publice. RDIU este asociat cu risc crescut de rezultate adverse (mortinatalitate, detresă fetală în naștere, complicații ale nașterii cu asfixie gravă, maladii ale nou-născutului sau paralizie motorie cerebrală), de aceea diagnosticul precoce prenatal al acestei patologii contribuie la reducerea ratei decesului perinatal, inclusiv antepartum și neonatal precoce, reducerea ratei asfixiei și reducerea invalidizării acestor copii.

RDIU apare în consecința anomaliilor de perfuzie ale spațiului intervilos, în urma cărora are loc îngustarea lumenului vaselor și dereglările hemodinamicii placentare. Situația la zi, având în vedere experiența acumulată în cadrul implementării auditului decesului perinatal, se caracterizează printr-un hipodiagnostic al RDIU atunci când această patologie este depistată târziu sau în cazurile când se depistează nu se iau măsurile necesare pentru a interveni la timp și a salva viața copilului [9]. Medicul de familie în calitate de persoană-cheie care monitorizează evoluția gravidității ar trebui, în cazul când suspectează RDIU în baza utilizării gravidogramei, să refere femeia gravidă la consultația obstetricianului-ginecolog, iar acest specialist să o refere la biometria ultrasonografică. O altă greșeală care se comite azi este tratamentul conservativ al insuficienței feto-placentare care, conform evidențelor științifice, s-a dovedit a fi inutil. O soluție în cazul când retardul de creștere depășește percentila a 10-a este declanșarea nașterii prin operație cezariană, dacă termenul de gestație este mai mare de 34 săptămâni [8].

Concluzii

1. Utilizarea curbelor individualizate de creștere intrauterină a fătului a contribuit la creșterea detectării cazurilor de RDIU cu 17%.

2. Curbele individualizate de creștere intrauterină a fătului au permis de a spori posibilitatea identificării cazurilor de greutate mare pentru termenul de gestație de la 0 la 5%.

Bibliografie selectivă

1. Gardosi J., Francis A. (1999), *Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 106(4):309-17.

2. De Jong C.L., Francis A., Van Geijn H.P., Gardosi J., *Fetal growth rate and adverse perinatal events*. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:86-9.

3. Jill Wright, Kate Morse, Sue Kady, Andre Francis, *Audit of fundal height measurement plotted on customised growth charts*. MIDIRS Midwifery Digest, vol 16, no 3, September 2006, pp 341-345.

4. Maternal and Child Health Consortium (2001). *Confidential Enquiry into stillbirths and deaths in infancy*. 8th annual report. London: MCHC.

5. National Institute for Clinical Excellence (2003). *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*. NICE Clinical Guideline. 6. London. NICE.

6. 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.

7. Patti J. Thureen, *The Small-for-Gestational Age Infant*. NeoReviews. 2001;2:E139-e149.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2002). *The investigations and management of the small for gestational age fetus*. Guideline no. 31. London. RCOG.
9. Jitarciuc Ala, Stratulat Petru, *Factorii de risc materno-placentari în morbiditatea neonatală la copiii cu retard de dezvoltare intrauterină*. Buletin de perinatologie. nr. 2, 2008. p. 105-110.

Rezumat

În cadrul auditului a 150 cazuri de deces perinatal la feții / nou-născuții cu greutatea la naștere mai mare de 2500 g a fost depistat că retardul de creștere a fătului este a doua cauză a decesului lui. Folosind curbele individualizate de creștere a fătului elaborate în comun cu Institutul de Perinatologie din Birmingham, Marea Britanie, am sporit detectarea cazurilor de RDIU cu 17% comparativ cu utilizarea gravidogramei din Carnetul Medical Perinatal.

Summary

In the framework of the implementation of perinatal audit were analysed 150 cases of perinatal deaths with birth weight more than 2500 g. The IUGR was established as a second cause of perinatal death. The use of customised growth charts elaborated in collaboration with Perinatal Institute from Birmingham, UK have allowed to rise the detection of IURG with 17% in comparison with the use of standard gravidogram from Perinatal Medical Card.

MATERIAL DIDACTIC

SEPSISUL CHIRURGICAL

Constantin Țâbârnă, academician, dr. h. în medicină, prof. univ., USMF
„Nicolae Testemițanu”

Motivație: Sepsisul chirurgical rămâne a fi una din principalele cauze ale letalității pacienților chirurgicali. În USA în fiecare an sunt înregistrate circa 500 mii cazuri de sepsis. În Franța frecvența sepsisului constituie 6 cazuri la 1000 de bolnavi spitalizați în secțiile de chirurgie și 119 la 1000 spitalizați în secțiile de terapie intensivă. Cheltuielile medii pentru tratarea și reabilitarea unui caz de sepsis în țările Uniunii Europene pe anul trecut au constituit aproximativ 75 mii euro, iar în USA 150 mii \$. Conform datelor proiectului *Protect* (inițiat în 1999), care include 89 de centre medicale din 26 de țări, letalitatea determinată de sepsis pe parcursul ultimilor 75 de ani a scăzut doar cu 20% și la începutul mileniului trei constituie circa 40%. Aceasta plasează sepsisul pe locul 13 în structura mortalității generale a populației.

Cu toate îmbunătățirile aduse îngrijirilor paleative, mortalitatea spitalicească prin stări septicice și șoc septic (30% și, respectiv, peste 60%) nu s-a modificat mult în ultimele decenii.

Istoric. În cărțile lui Hippocrates găsim descrierea sepsisului ca o descompunere biologică, caracterizată printr-un proces de putrefacție, care produce miros urât. Noțiunea de *septicemie* a fost propusă în 1847 de către Piorry, termenul provine de la grecescul „sepo” – putrefacție. În 1845 Virchow propune termenul de „piemie” pentru o formă supurativă de septicemie cu focare purulente de diverse localizări. Pasteur a precizat că sepsisul este provocat de bacterii aerobe și anaerobe, iar în sânge în septicemii este prezent agentul patogen.

Definiție. Pe parcursul ultimilor 20 de ani noțiunea de *infecție generalizată* a suportat mai multe schimbări, care au avut ca scop standardizarea definițiilor. În august 1991 la Conferința de Consens a Colegiului American al Pulmonologilor (ACCP) și a Societății SCCM, sub conducerea prof. R. Bone, au fost adoptate următoarele definiții:

- **Infecție** – fenomen clinico-microbiologic care se caracterizează printr-o reacție inflamatorie locală ori generalizată ca răspuns la prezența microorganismelor patogene în țesuturile biologice ale macroorganismului.

- **Bacteriemie** – prezența permanentă ori tranzitorie a bacteriilor în sânge.

- **Sindromul Răspunsului Inflamator Sistemic (SIRS)** – reacție inflamatorie universală ca răspuns la un excitant extrem: traumatism, invazie microbială, pancreatită, combustie etc. Substratul clinic se manifestă prin 2 sau mai multe din următoarele criterii:

- temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ sau $< 36^{\circ}\text{C}$;
- frecvența contracțiilor cardiace $> 90/\text{min}$;
- frecvența respirației $> 20/\text{min}$ sau $p_a\text{CO}_2 < 32$ (< 413 kPa);
- leucocitoza $> 12000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$ sau $> 10\%$ forme imature.

- **Sepsis** – sindromul de răspuns inflamator sistemic în prezența unui focar evident de infecție.

- Sepsis grav (sepsis-sindrom) – sepsisul complicat cu insuficiența multiplă de organe (MOFS).

- Șoc septic – sepsis grav complicat cu o instabilitate a hemodinamicii manifestată prin hipotonie refractară.

Raportul dintre bacteriemie, sepsis și SIRS

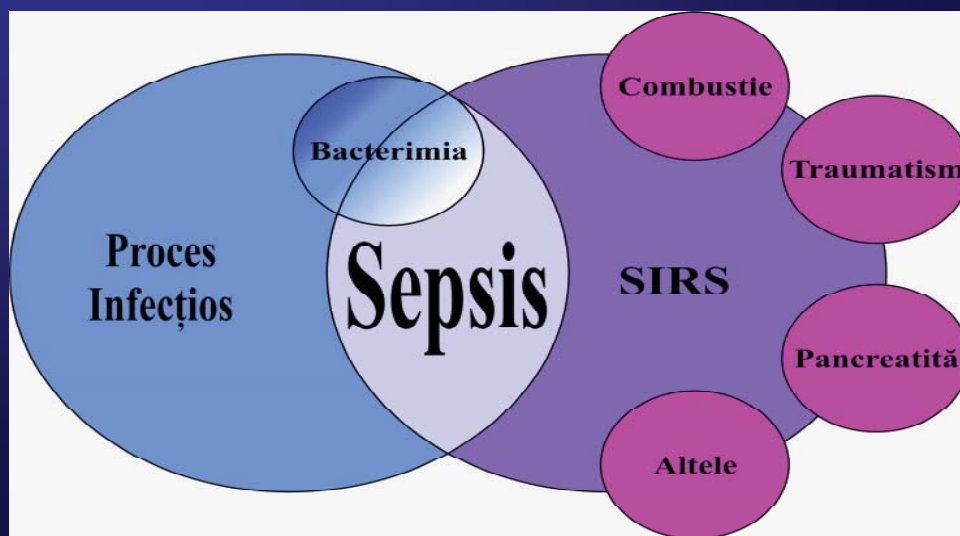


Fig. 1. Raportul dintre bacteriemie, sepsis și SIRS

Etiologie. Totalitatea microorganismelor virulente ori condiționat virulente invadează macroorganismul fie din sursă exogenă, fie endogenă.

Tabelul 1

Microorganismele cauzale în sepsis

Tipul microbului	Mai frecvent întâlniți în sepsisul chirurgical
Coci gram-pozitivi aerobi	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus β-haemolyticus</i> Grupa D streptococilor <i>Enterococcus</i> – <i>Str. faecalis</i> și <i>Str. faecium</i> , <i>Str. viridans</i> , <i>Str. pneumoniae</i>
Coci gram-pozitivi anaerobi	<i>Peptococcus</i> și <i>Peptostreptococcus</i>
Coci gram-negativi aerobi	<i>N. meningitidis</i> <i>N. gonorrhoeae</i>
Coci gram-negativi anaerobi	<i>Veillonella alcaliscens</i>
Bacili gram-pozitivi aerobi	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Bacillus anthracis</i>
Bacili gram-pozitivi anaerobi	<i>Clostridia</i> <i>Propionibacterium</i>
Bacili gram-negativi aerobi sau facultativi	<i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.morgagni</i>
Bacili gram-negativi anaerobi	<i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroides: B. fragilis</i> și <i>B. melaninogenicus</i>

Patogeneză. Este evident că nu orice invazie microbiană evoluează în sepsis. Pentru declanșarea sepsisului este necesar ca bariera biologică să fie penetrabilă pentru agresiunea microbiană.

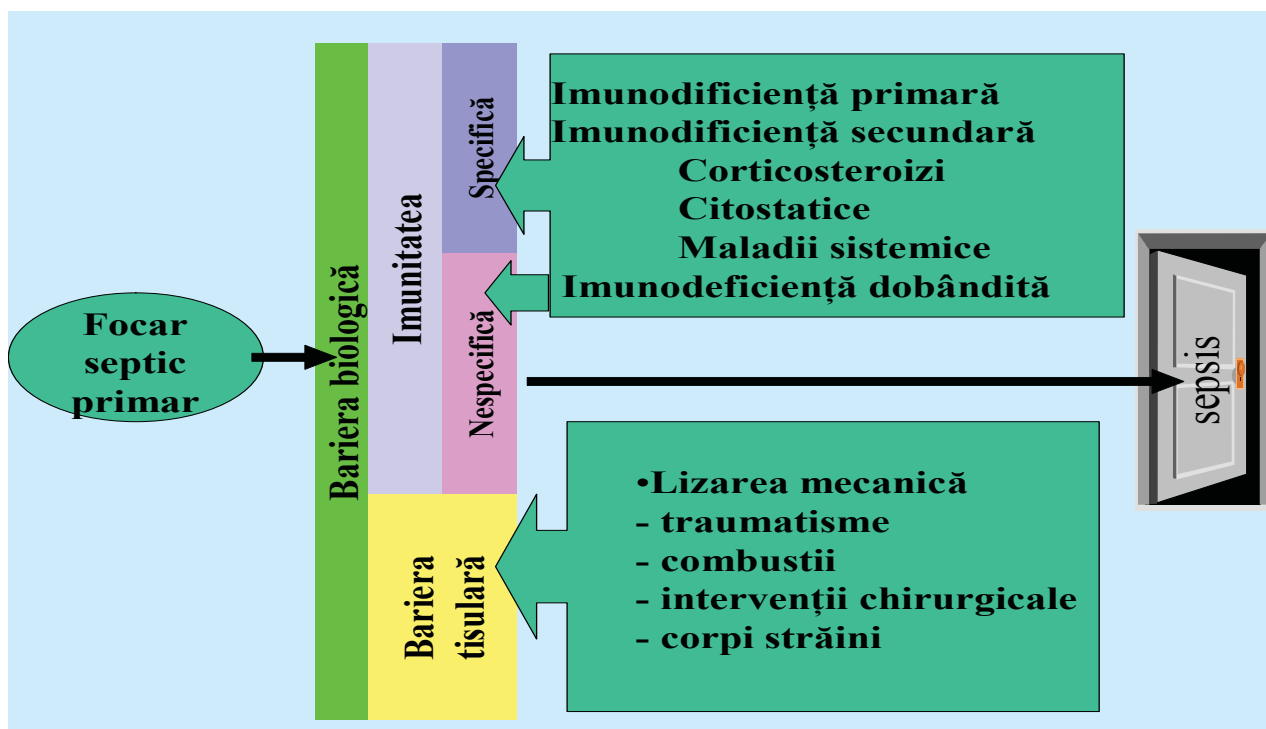


Fig. 2. Schema de generalizare a infecției chirurgicale

Actualmente, patogeneza sepsisului este privită prin prisma răspunsului sistemic către prezența infecției generalizate, mediat prin citokinemie.

Citokinele reprezintă metaboliți proteici ai celulelor imunocompetente activate, care determină interacțiunea intercelulară.

Cele mai studiate citokine sunt: $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 și interferonul- γ (IFN- γ).

Citokinele și mecanismele de acțiune:

➤ $TNF\alpha$ – influențează neutrofilii, monocitele, limfocitele, eozinofilele. Crește activitatea procoagulantă la suprafața celulei endoteliale și crește permeabilitatea vasculară; induce glicoliza anaerobă în țesuturile somatice; crește lipoliza celulară. Secreția acută exagerată de TNF poate fi responsabilă de colapsul cardiovascular, șocul septic, acidoza lactică întâlnite în infecțiile umane severe.

➤ IL-1 – efectele acestei citokine sunt similare cu cele ale TNF în ceea ce privește activitățile imunologice (eliberarea rapidă a granulocitelor din măduva osoasă și promovarea migrării granulocitelor spre locul inflamației; sinteza prelungită a IL-1 produce sindromul clinic de cașexie întâlnit în infecțiile severe cu evoluție îndelungată).

➤ IL-2 – este predominant un imunostimulator: induce proliferarea celulelor-T și crește efectele citotoxice ale acestora. Doze mari de IL-2 induc hipotensia, febra, creșterea permeabilității vasculare.

➤ IL-6 – are două acțiuni biologice demonstrate:

a. imunostimulatorie – prin creșterea diferențierii limfocitelor, stimularea proliferării celulelor-B și producției imunoglobulinelor de către aceste celule, activarea celulelor-T;

b. creșterea producerii proteinelor de fază acută – proteina C-reactivă, amiloidul seric A, fibrinogenul, haptoglobulina, α_1 -antitripsina și α_1 -antichimotripsina.

IL-6 este un pirogen endogen cu acțiune prin producerea prostaglandinelor.

➤ IL-8 – este hemotactic pentru neutrofile și limfocite. Induce infiltrația țesuturilor. Inhibă adesiunea între leucocite și endoteliu.

➤ IL-10 – una din principalele citokine antiinflamatorii.

➤ IFN- γ – crește activitatea de killer a monocitelor circulante și macrofagilor tisulari, produce febră, mialgii, hipertrigliceridemie și disfuncție hepatică.

Citokinele au un mecanism de acțiune autocatalitic (principiul de estafetă – acțiunea citokinelor asupra celulei imunocompetente declanșează sinteza de noi citokine – cascadă citokinică).

Sunt descrise următoarele stadii ale sepsisului:

Stadiul I – reacția locală. (Eliberarea citokinelor în focarul primar).

Stadiul II – răspunsul sistemic inițial. (Pătrunderea unei cantități limitate de citokine în circuitul sistemic).

Stadiul III – inflamație sistemică masivă.

Trebuie de menționat că în patogeneza sepsisului apare nu numai o hiperproducere a citokinelor, ci sunt activate toate sistemele reglatoare cum ar fi sistemul apoptozei, de coagulare, expulzării hormonale – se declanșează un fel de „haos mediator”. Această reacție devine autonomă, necontrolabilă, puțin dependentă de factorul declanșator.

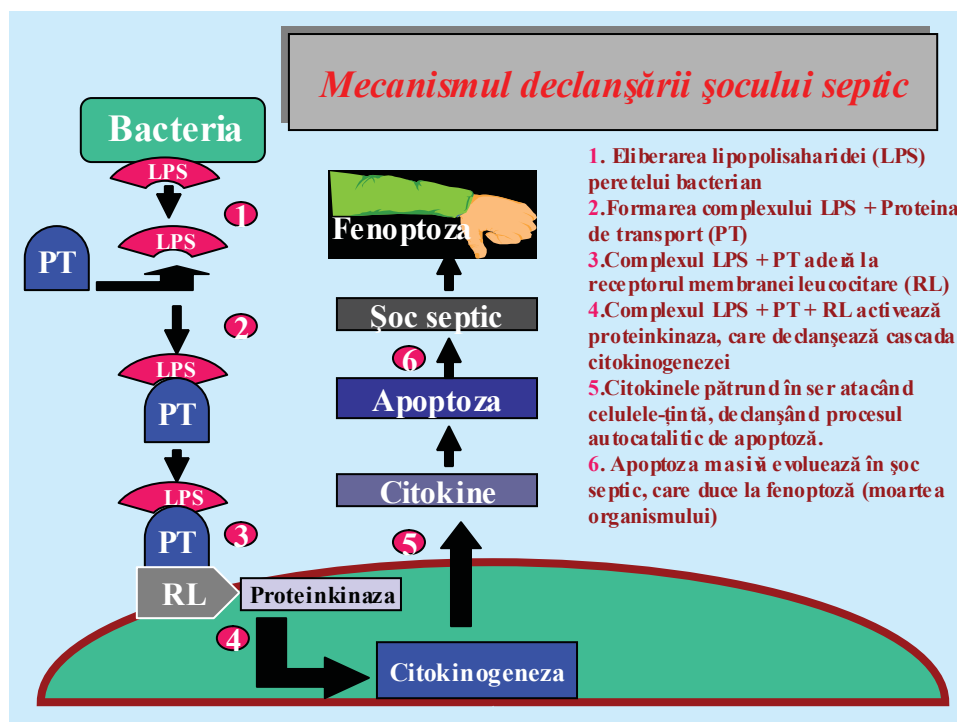


Fig. 3. Mecanismul declanșării șocului septic

Clasificările sepsisului chirurgical.

După principiul etiologic:

- sepsis gram-pozitiv;
- sepsis gram-negativ.

După localizarea focarului primar:

- sepsis chirurgical;
- sepsis odontogen;
- sepsis otogen;
- sepsis obstetrical;
- sepsis urologic etc.

După gravitatea tabloului clinic:

- gravitate medie;

- grav;
- foarte grav.

După evoluția clinică:

- fulminant (1-2 zile);
- acut (5-7 zile);
- subacut (7-14 zile);
- cronic.

Manifestări clinice. În tabloul clinic sunt prezentate următoarele simptome de septicemie.

Tabelul 2

Simptomatologia clinică a septicemiei și frecvența acesteia

<i>Semne clinice</i>	<i>Frecvență (%)</i>	<i>Indici de laborator</i>	<i>Frecvență</i>
Febră	88	Hiperbilirubinemie	65
Frisoane	75	Anemie hipocromă	82
Tahicardie	100	Accelerarea VSH	100
Tahipnoe	100	Creșterea γ -globulinelor	88
Dereglarea conștiinței	45	Leucocitoză cu deviere spre stânga	90
Hepatomegalie	56	Leucopenie	45
Splenomegalie	65	Dereglări electrolitice	85
Oligurie	35	Uremie	72
Hipotonie	40	Hipoproteinemie	95

Tratament:

Prioritățile tratamentului chirurgical:

1. Sanarea simultană a tuturor focarelor septice.
2. Drenarea activă a cavităților restante.
3. Plastia în termene optime (cât mai rapid posibil) a plăgilor asanate.

Metodele prioritare ale terapiei intensive în sepsisul chirurgical:

1. Antibioterapia.
2. Terapia infuzională.
3. Suportul respirator.
4. Restabilirea perfuziei organice și tisulare adecvate.
5. Suport nutritiv adecvat.

Metodele auxiliare ale terapiei intensive în sepsisul chirurgical:

1. Detoxicarea extracorporală.
2. Administrarea corticosteroidilor.
3. Administrarea imunomodulatorilor.
4. Administrarea inhibitorilor radicalilor liberi.

Strategia antibioterapiei în infecția chirurgicală generalizată este determinată de:

- probabilitatea asociației microbiene cauzale;
- sensibilitatea microorganismelor la antibioterapie;
- gradul de afectare a homeostazei macroorganismului;
- starea funcțională a sistemelor de epurare (rinichi, ficat, pulmoni etc.);
- farmacocinetica preparatelor utilizate în antibioterapie;
- pronosticul schimbării schemei antibioterapie;
- raționalitatea raportului cost/efect.

Antibioterapia de „acoperire bacteriologică”, în conformitate cu postulatele înaintate de către K. Hell (1991), prevede:

1. Spectru larg de acțiune antimicrobiană.
2. Efect bactericid obligatoriu.
3. Eficacitate înaltă, confirmată clinic.
4. Lipsa prejudiciilor pentru macroorganism la utilizare de lungă durată.
5. Posibilitatea administrării pe cale parenterală.

Obiectivul terapiei infuzionale:

1. Restabilirea și menținerea perfuziei adecvate a țesuturilor.
2. Corecția dereglărilor homeostatice.
3. Micșorarea concentrației toxinelor și a mediatorilor proinflamatorii.

Metodele detoxicației extracorporale:

1. Hemofiltrația prelungită.
2. Hemosorbția.
3. Limfosorbția.
4. Plasmoforeza discretă.
5. Iradierea ultravioletă a sângelui.
6. Ozonarea sângelui.
7. Hiperbarooxigenarea.

Cât privește direcțiile noi experimentale de tratament al sepsisului, îndreptate spre blocada și legarea toxinelor bacteriilor, citokinelor și a altor mediatori proinflamatorii, nu sunt relatate deocamdată date convingătoare cu referire la influența lor efectivă asupra letalității în cazul sepsisului. Este vorba nu numai de faptul că reacția inflamatorie humorală datorită competenței și direcționării sale multiple, a lăbilității sale seamănă cu o șaradă chinezească. Sepsisul este un proces mult mai complex și dificil de perceput decât suma simplă a componentelor lui. Structura calitativă a componentei cascadei mediatorice cunoscute la moment pare a fi doar partea supraacvatică a aisbergului, „sub apă” rămânând multe necunoscute. Polimorfismul genetic al citokinogenezei, dependența lui de specia microorganismului nu oferă un marker bine determinat pentru o influențare curativă țintită la nivelul mediatorilor.

Notă: la alcătuirea acestui studiu și-au adus contribuția Oleg Crudu, dr. în medicină, Gheorghe Anghelici, dr. h. în medicină, Gheorghe Strajesco, dr. în medicină.

Bibliografie selectivă

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. *Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Chest 1992; 101:1644–55.
2. Dellinger R. P. *Current Therapy for sepsis*. Infect Dis Clin N Am 1999;13(2):495–509.
3. Extermann M, Regamey C, Humair L et al. *Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone vs «best guess» combined antibiotic therapy*. Chemotherapy 1995; 41: 306-15.
4. Hoeffel D. P., Hinrichts S. H., Garvin K. L., *Molekular diagnostics for the detection of musculoskeletal infection*. Clin Orthopaed Red Res 1999;360:37–47.
5. Hotineanu V., *Chirurgie. curs selectiv*, Chișinău 2002.
6. Marik P. E., Varon J., *Sepsis. Ch. 189b in intensiv care medicine*. Eds. R. S. Irvin et al. Philadelphia 1999;2031–47.
7. Michie H. R., Wilmore D. W., *Sepsis, signal and surgical sequel*. Arch Surg 1990;125:531–6.
8. Mouton Y., Deboscker Y., Bazin C. et al., *Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin vs cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units*. Presse Med 1990; 19: 607-12.
9. Sanderesan R., Sheagren J. N., *Current understanding and treatment of sepsis*. Infect Med 1995; 274, 12(6):261–8.

10. Shanson D. C., *Blood culture technique: current controversies*. J Antimic Chem 1990; 25 (Suppl):17–29.
11. *Sulperazon (cefoperazone/sulbactam): synopsis of the Japanese experience*. Pfizer data file.
12. Wheeler A. P., Bernard G. A., *Treating patients with severe sepsis*. N Engl J Med 1999; 340(3):207–14.
13. Wolf S. M., *Monoclonal antibodies and the treatment of gram-negative bacteremia and shock*. New Engl J Med 1991;324(7):486–8.
14. Гельфанд Е.Б., *Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии*: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 199.
15. *Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей*. Под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. М., 1990.
16. Светухин А. М. *Клиника, диагностика и лечение хирургического сепсиса*. Автореф. дис. докт. мед. наук М., 1989.

Rezumat

În articol sunt expuse aspectele contemporane în etiologia, patogeniza și tratamentul chirurgical al sepsisului chirurgical. Este prezentată prognoza evoluției acestei patologii în dependență de gravitate și forma focarului chirurgical.

Summary

The article is exposed to contemporary issues in etiology, pathogenesis and surgical treatment of Surgical Sepsis. It presented the forecast evolution pathologies depending on the severity and surgical outbreak.

IN MEMORIAM



ION FUIOR

19.02.1944 – 08. 04.2008

La 8 aprilie 2008, la vârsta de 64 de ani, a plecat în eternitate doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar Ion Fuior.

Ion Fuior s-a născut la 19.02.1944 în satul Alexandreni, raionul Edineț. În anul 1961 absolvește școala medie nr. 1 din or. Edineț. Hotărât să facă studii la medicină, cu certitudine, face o alegere în consonanță cu esența sa umană, marcată de clarviziune, profunzime analitică și rafinament spiritual, ce caracterizează și înobilează adevărații medici. După absolvirea cu eminentă, în anul 1967, a Facultății de Medicină Generală a prestigiosului Institut de Stat de Medicină din or. Chișinău, își continuă studiile postuniversitare prin aspiratură la Catedra de Anatomie Patologică a aceluiași Institut, activând în calitate de asistent pe parcursul anilor 1970 – 1975.

În anul 1972 susține cu succes teza de doctor în medicină cu tema „Caracteristica unor aminoacizi ai peretelui aortei în caz de ateroscleroză” sub conducerea profesorului universitar, dr. hab. în medicină, academicianului AȘ RM V. Anestiadi.

Pe parcursul anilor 1975-1988 activează în funcția de colaborator științific superior în Laboratorul Științific de Pediatrie al Institutului de Stat de Medicină. Din februarie 1975 suplinește postul de specialist principal netitular al Serviciului Anatomie Patologică de profil Pediatric. În același timp, Doctorul Ion Fuior este numit în calitate de consultant în proiectura orășenească de copii. În anul 1976 organizează, în cadrul Institutului de Stat de Medicină, primul modul de perfecționare a medicilor la tema „Morfopatologia patologiilor frecvent întâlnite la copii” cu concursul șefului Catedrei Anatomie Patologică profil pediatric, profesorul universitar al Institutului de Pediatrie din Federația Rusă, or. Leningrad, A. V. Ținzerling.

În perioada 1976-1991, Dr. Ion Fuior își perfecționează cunoștințele la Catedrele de Anatomie Patologică de profil pediatric în orașele Moscova, Leningrad, Tver, Saratov, Rostov-pe-Don, Ivanovo, Kiev, Harkov, Riga, Tașkent, Tbilisi. În anii 1987 și 1990, cu concursul său, se organizează colaborări cu Catedra de Anatomie Patologică a Universității de Stat și a Institutului de Genetică Umană din Minsk, Republica Belarusi, în problemele viciilor congenitale la copii. Cu participarea Secției Genetice Umană din Moldova se organizează seminare la care au prezentat comunicări savanți cu renume: dr. hab. în medicină Cerstvoi, I. Lurie, G. Țukerman, Irina Kirilova, academicianul Gh. Laziuk. Profesorul Fuior inițiază studierea problemei patologiilor obstetricale și ginecologice cu implicații în tanatogeneza letalității perioadei perinatale și letalității materne.

În 1984 este fondat Centrul Republican al Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (CROSMȘiC). Profesorul Ion Fuior ia parte activă la organizarea Secției Centralizate de Anatomie Patologică (SCAP) la baza CROSMȘiC, prin transferarea proiecturii republicane de profil pediatric din Spitalul Clinic Republican de Copii și implementează în compartimentul anatomopatologic problemele din obstetrică și ginecologie. În 1988 are loc reprofilarea CROSMȘiC în Clinica Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (ICȘDOSMȘiC). În cadrul SCAP a ICȘDOSMȘiC I. Fuior organizează Laboratorul Științific Morfopatologie, pe care îl conduce

pe parcursul anilor 1988-2008. De-a lungul activității sale profesorul Ion Fuior abordează probleme științifice privind studierea diverselor patologii la copii, în special, a malformațiilor congenitale, infecțiilor intrauterine, imunodeficiențelor congenitale, infecțiilor parazitare, patologiei placentei și a uterului cicatriceal. În 1995 Dr. Fuior își conține și elaborează teza de doctor habilitat în medicină, intitulată „Infecția intrauterină în patologia perinatală (concepții morfofiziopatologice contemporane ale patogenezei și bazelor de tratament)”, consultanți V. Anestiadi, academician al AȘ RM, laureat al Premiului de Stat, dr. hab. în medicină, profesor universitar, și E. Gladun, academician al AȘ RM, dr. hab. în medicină, profesor universitar.

Cunoștințele vaste în direcțiile enumerate i-au permis să elaboreze un șir de concepții cu obținerea unor date valoroase nu numai pentru morfopatologia practică, dar și pentru medicina teoretică la hotarul de confluență a mai multor discipline. Bazându-se pe experiența bogată proprie și pe analiza profundă a literaturii de specialitate, a dezvăluit într-un șir de articole științifice aspecte noi și originale ale etiopatogenezei infecției intrauterine, pneumopatiei, sindromului CID intrauterin, efectului VAP etc.

În 1989-1990, sub conducerea profesorului Ion Fuior, la baza Secției de Anatomie Patologică se organizează Laboratorul histologic de diagnostic intraoperator cu aplicarea criotomiei, se implementează un șir de metode de investigații histologice și histochimice. Prin eforturile sale este fondată Filiala de Anatomie Patologică Pediatrică în cadrul SCAP, or. Bălți.

În anul 1998, la baza SCAP și Laboratorului științific de Morfopatologie al ICȘDOSMșiC, este fondat Centrul Republican Științifico-Consultativ și Organizatoric-Metodic de profil Pediatric, Obstetrică și Ginecologie, condus de profesorul Ion Fuior.

Pe parcursul activității sale a manifestat cele mai frumoase calități de savant, pedagog, organizator și diriguitor. Sub îndrumarea profesorului Ion Fuior au fost elaborate și susținute mai multe teze de doctor habilitat și de doctor în medicină din diverse ramuri ale medicinei. A fost conducător sau consultant științific al competitorilor Tatiana Steclari, Svetlana Dumitraș, Gheorghe Vicol, Valeriu David, Lilia Sinișna. Tezele de doctor habilitat și de doctor în medicină ale dlor G. Boian și Vergil Petrovici, elaborate sub conducerea profesorului Ion Fuior, sunt în curs de realizare.

Sunt pe larg cunoscute lucrările semnate de profesorul Ion Fuior având ca temă patologia infecțioasă în perioada perinatală, malformațiile congenitale, imunodeficiențele congenitale etc. Este autor a peste 200 de lucrări științifice, elaborări metodice, brevete de invenție și inovații științifice. Toate acestea i-au adus un frumos renume atât în țară, cât și peste hotarele ei.

Exemplu strălucit de savant, pedagog, medic, un soț, tată și bunel exemplar, a fost totodată un om de o uimitoare modestie, înzestrat cu căldură sufletească. În cercetările științifice, în cazurile de litigiu și în activitatea sa în calitate de membru al Prezidiului Ligii Medicilor din Republica Moldova și președinte al Ligii Medicilor a IMSP ICȘDOSMșiC dădea dovadă de multă principialitate.

Meritele și calitățile remarcabile ale savantului Ion Fuior au fost apreciate la justa lor valoare de nenumărate ori de conducerea statului și a instituției în care a activat, fiind decorat cu numeroase diplome ministeriale, guvernamentale și cu medalia „Medic eminent”.

Bunăvoința, grija față de toți cei apropiați, onestitatea, principialitatea – cele mai de preț calități omenești pe care le-a avut – i-au adus recunoștința discipolilor, colegilor, rudelor, care vor păstra cu sfințenie amintirea acestui Om, care s-a numit Ion Fuior.

*Colectivul Instituției Medico-sanitare Publice
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul
Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului*



**TAMARA AVXENTIEV –
PROMOTOR AL ASISTENȚEI FEMEII ȘI COPILULUI
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

La 26 mai anul curent **Tamara Avxentiev**, Medic Emerit, medicul-șef al Maternității Republicane în anii 1964-1983, ar fi împlinit 80 de ani.

Absența celor plecați în eternitate se compensează prin aducere-aminte. Chipul Tamarei Avxentiev reappare din memoriile foștilor colegi, în graiul laconic, dar foarte exact și incontestabil al documentelor timpului.

...A văzut lumina zilei la 26 mai 1929, în orașelul Camenca din stânga Nistrului, într-o familie de moldoveni băștinași. În 1936, Tamara Avxentiev trecu prima dată pragul școlii medii ruse din Camenca.

În anii 1941-1944 familia Avxentiev a fost evacuată în Kzâl-Orda, un orașel din Kazahstan. Acolo Tamara și-a continuat studiile în școala medie rusă. În vara anului 1944, familia Avxentiev s-a reîntors la Camenca. Tatăl, ostașul Avraam Avxentiev, a căzut în bătălia sfântă cu dușmanul, în primul an de război. Poate că tocmai acel tablou postbelic, mohorât și apăsător, avea să o influențeze pe Tamara Avxentiev în alegerea profesiei. Mult mai târziu, va mărturisi că în tinerețe nu s-a gândit să se facă medic. Dar tocmai spre această profesie nobilă și-a îndreptat sufletul, apoi și pașii, în acel îndepărtat an 1946.

În 1946, după absolvirea școlii din Camenca, se înscrie la Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, pe care-l absolvește în 1951 – o promoție din cele mai vestite. Din rândurile acestei promoții 19 persoane au ajuns profesori, 49 – doctori în medicină, 3 – academicieni, 4 – laureați ai Premiului de Stat în domeniul științei și tehnicii, 12 – savanți emeriti. Împreună cu doamna Avxentiev au absolvit institutul Nicolae Testemițanu, D. Gherman, Gh. Paladi, P. Bâtcă, E. Maloman, N. Cherdivarenco, A. Nacu, M. Sandul, T. Chiticari, V. Ghețeu, G. Coșciug, I. Serpunovitin și alții.

După absolvire, Tamara Avxentiev s-a încadrat în activitatea practică în calitate de obstetrician-ginecolog, manifestându-se ca un specialist competent. Mai apoi, dând dovadă de calități și aptitudini de organizator, a ocupat mai multe posturi de conducere în instituțiile medicale.

La 2 iulie 1951, prin decizia Comisiei de Examinare de Stat, Tamarei Avxentiev i se conferă calificarea de medic și i se înmânează diploma, iar peste câteva zile este numită în postul de șefă a stației antimalarie din Orhei. Când, peste un timp, activitatea stației antimalarie a fost pusă la punct, Tamara Avxentiev a fost chemată la Chișinău, unde i s-a propus, iar dânsa a acceptat să facă secundariatul clinic la specialitatea obstetrică și ginecologie la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Termină secundariatul și, în octombrie 1954, se încadrează în calitate de obstetrician-ginecolog la Spitalul Clinic nr. 4 din Chișinău.

În august 1956, Tamara Avxentiev este invitată la Catedra Obstetrică și Ginecologie, în calitate de asistent. A activat în funcția respectivă până în 1961.

Tamara Avxentiev a activat în calitate de deputat al sovietului raional de deputați ai oamenilor muncii, fiind realeasă în trei rânduri, începând din 1955. Posedând toate calitățile necesare unui conducător – competență profesională, experiență de lucru cu oamenii, activism pe tărâmul obștesc – în ianuarie 1961, este numită în postul de medic-șef al Maternității nr. 1 din orașul Chișinău, iar exact peste 3 ani – în cea de medic-șef al Maternității Republicane, funcție deținută până la 3 ianuarie 1983, când a fost transferată în postul de medic-șef adjunct al Spitalului Clinic Republican nr. 2 (Centrul de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului).

Despre activitatea ei în această perioadă ne vorbesc multiplele ordine de mulțumire și distincții de stat. Pentru munca fructuoasă și merite deosebite pe parcursul anilor, în 1966, Tamara Avxentiev a fost decorată cu ordinul URSS „Drapelul Roșu de Muncă”, în 1971 i s-a conferit titlul onorific „Medic Emerit al RSSM”.

Tamara Avxentiev a fost un organizator experimentat, care a îmbinat reușit activitățile curativă, administrativă și obștească. A fost membru al comitetului de conducere al Asociației Femeilor din Moldova, medic de categorie superioară, care a efectuat toate tipurile de operații obstetrico-ginecologice, a acordat asistență de urgență atât la Maternitate, cât și în republică, a publicat 12 lucrări științifice.

Tamara Avxentiev a condus Instituția Maternității mai bine de 20 de ani, fiind considerată drept unul dintre fondatorii serviciului obstetrical-ginecologic din Republica Moldova. Dumneaei a realizat ideile ilustrului savant și organizator al asistenței medicale Nicolae Testemițanu. În această perioadă Tamara Avxentiev implementează în organizarea asistenței mamelor lucrul organizatoric-metodic și patronarea serviciului în raioanele și orașele republicii. Maternitatea republicană condusă de Tamara Avxentiev este prezentată la Expoziția Realizărilor Economiei Naționale (EREN) din Moscova și este decorată în 1967 cu Diplomă și medalia de argint a EREN a URSS.

Fiind un organizator neostenit, Tamara Avxentiev inițiază și apoi realizează constituirea Centrului Republican de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului, care a oferit posibilitatea să avem în prezent IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Vastele capacități organizatorice, nivelul profesional superior, energia, principialitatea, sânguința, disciplina – iată doar câteva din calitățile cu care a fost înzestrată. Și-a consacrat toate cunoștințele și puterile cauzei slujirii femeii-mamă. Tamara Avxentiev a trăit o viață interesantă și plină de abnegație. Consacrându-și viața medicinei, dumneaei a salvat viața a mii de femei, le-a ajutat miilor de copilași să apară pe această lume.

Apreciind optimismul și sacrificiul dumneaei întru binele tuturor, multe generații de medici pe care i-a îndrumat păstrează în suflet profunda recunoștință și stima nemărginită față de această personalitate marcantă.

La 21 septembrie 2005, după o boală grea și îndelungată, inima acestei femei curajoase a încetat să mai bată.

Noi, prietenii și colegii, cunoșteam suferințele Tamarei Avxentiev. Am fost martorii fermității sufletești, optimismului și tăriei de spirit de care dădea dovadă. În pofida tuturor suferințelor, ea până în ultima zi s-a interesat de starea de lucruri în serviciul ocrotirii sănătății mamei și copilului.

Plecarea din viață a Tamarei Avxentiev ne-a întristat pe noi, colegii și prietenii, care o vom purta în amintire ca un exemplu de specialist devotat cauzei, luptătoare înflăcărată pentru sănătatea mamelor și copiilor.

Frumoasă și adâncă e urma lăsată de Tamara Avxentiev pe pământul pe care l-a iubit. Și acest edificiu al ICȘDOSMșiC va compensa, prin aduceri-aminte, absența ei fizică printre cei vii. Amintirea despre Tamara Avxentiev va dăinui în inimile noastre pentru totdeauna.

*Colectivul
Instituției Medico-sanitare Publice
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul
Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului*

Recomandări pentru autori

1. Revista “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

**Lista fondatorilor
Publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe ale Naturii și Vieții.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1.
Furdui Teodor, academician,
coordonator al Secției de Științe ale Naturii și Vieții
a A.Ș.M.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.** Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
Ababii Ion, academician, rector
- 3. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.** Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
Ețco Ludmila, profesor universitar, director
- 4. IMPS Institutul de Cardiologie.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
Popovici Mihai, academician, director
- 5. IMPS Institutul Oncologic.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
Cernat Victor, profesor cercetător, director
- 6. IMPS Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
Iavorschii Constantin, profesor universitar, director
- 7. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.** Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2.
Rusu Ozea, director
- 8. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă.** Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.
Beneș Oleg, director
- 9. Centrul Național de Management în Sănătate.** Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.
Ciocanu Mihai, doctor habilitat în medicină, director
- 10. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.** Adresa juridică: MD 2060, Chișinău, str. Burebista, 82.
Moșin Veaceslav, profesor universitar, director
- 11. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.** Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.
Ciobanu Gheorghe, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

“Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei în scopul popularizării activității lor, realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Bun de tipar 07.04.2009

Coli de tipar 31,73

Format 60x84/8

Tiraj 250

Comanda 18

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8