

Academia de Științe a Moldovei  
Ministerul Sănătății al Republicii Moldova  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

## **Conferință națională cu participare internațională**

*Copilul prematur – realități și  
perspective în conduita medicală  
multidisciplinară*

**28 noiembrie 2024**

Chișinău-2024

CZU 616-053.32-08(082)

C 70

**Editori:**

**prof. Svetlana Sciuca, prof. Jana Bernic**

---

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova**

"Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară", conferință națională cu participare internațională (2024 ; Chișinău). Conferință națională cu participare internațională "Copilul prematur – realități și perspective în conduita medicală multidisciplinară", 28 noiembrie 2024, [Chișinău] / – Chișinău : [S. n.], 2024 (Print-Caro). – 123 p. : fig., tab.

Antetit.: Academia de Științe a Moldovei, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Rez.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – [60] ex.

ISBN 978-5-85748-085-4.

---

Tipar: Print Caro, mun. Chișinău, str. Columna, 170

<b>Cuprins</b>		Pag.
1.	Programul Conferinței	4
2.	Managementul apneei postoperatorii la copiii născuți prematur cu multiple anomalii congenitale, <i>Catrinescu Aliona, Jana Bernic, Lidia Dolghier</i>	11
3.	Managementul pieloectaziei detectate antenatal, <i>Jana Bernic, Victor Roller, Lilia Fuior, Angela Ciuntu, Tatiana Bălușel, Elena Țarcă</i>	16
4.	Displazia renală multichistică la nou-născutul prematur asociată cu alte anomalii renale. Cine dintre ei necesită nefrectomie? <i>Adrian Revenco, Jana Bernic, Elena Hanganu</i>	18
5.	Chistul ovarian fetal și nou-născutului, <i>Irina Livșiș, Jana Bernic</i>	24
6.	Malformații pulmonare la copiii prematuri – riscuri și soluții – <i>Eva Gudumac, Alina Danila, Iana Coropceanu, Svetlana Șciuca</i>	30
7.	Genetic aspects of pregnancy loss, <i>Victoria Sacara, I. Opalco, S. Gladun</i>	36
8.	Tulburările cognitive în contextual prematurității în rândul copiilor de vârstă preșcolară, <i>Cornelia Călcă, Svetlana Hadjiu, Stanislav Groppa</i>	41
9.	Displazia bronhopulmonară la copilul prematur - abordări clinico-imagistice, <i>Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca</i>	43
10.	Erorile înnăscute ale sistemului imun la copii, <i>Șciuca Svetlana, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschii, Mihaela Bataneanț</i>	50
11.	Ileusul meconial în fibroza chistică, <i>Ludmila Rusu</i>	53
12.	Prematuritatea și boala cronică de rinichi, <i>A. Ciuntu, T. Bălușel, J. Bernic</i>	61
13.	Rolul sistemului prooxidant în afectarea pulmonară a prematurilor, <i>M.Filimon-Ceahlău, S. Șciuca, O.Tagadiuc, R. Selevestru</i>	66
14.	Infecția COVID-19 la copiii născuți prematur, <i>S.Șciuca, C Conica, N.Buga</i>	74
15.	Prematuritatea în contextul diabetului zaharat la gravide, <i>Daniela Roșca, Victor Petrov, Antonela Rusnac</i>	79
16.	Prematuritatea și greutatea mică la naștere – factori de risc pentru bolile cronice, <i>Tatiana Carauș</i>	88
17.	Impactul complicațiilor perioadei perinatale asupra riscului dezvoltării neurologice a nou-născutului, <i>Ala Curteanu, Carolina Calugăreanu, Victoria Sisoiev</i>	93
18.	Manifestările clinice ale infecțiilor intrauterine la nou-născuții prematuri, <i>Carolina Călugăreanu</i>	99
19.	Infecția cu <i>Aspergillus Fumigatus</i> la copiii cu fibroza chistică: factori de risc și provocări diagnostice, <i>Nelea Buga, Ludmila Rusu, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca</i>	106
20.	Diversitatea clinico-imagistică a displaziei bronhopulmonare la copii prematuri din triplex, <i>Aliona Cotoman, Ana Țurcan, Carolina Mighic, Iana Coropceanu, Carolina Azizov, Alexandra Avram, Arina Gaina, Svetlana Șciuca</i>	10
21.	Wheezing-ul recurent post-COVID la copilul sugar, <i>Selevestru Rodica, Gaina Arina, Conica Corina, Azizov Carolina, Țurcan Ana, Coropceanu Iana, Tomacinschii Cristina, Buga Nelea, Lupu Victoria, ȘciucaSvetlana</i>	115

**Conferință națională cu participare internațională  
„Copilul prematur - realități și perspective în  
conduita medicală multidisciplinară”**

**28 noiembrie 2024, 09.30-18.30**

**Sala Azurie, Academia de Științe a Moldovei**  
*Ordinul Ministerului Sănătății nr. 941 din 21 noiembrie 2024,*  
*10 credite EMC*

**Program**

**9.30-10.00 Deschiderea conferinței**

**Mesaje de salut**

- **Ion Tighineanu** – Președintele Academiei de Științe a Moldovei, academician
- **Eva Gudumac** – Vice-președinte al Academiei de Științe a Moldovei, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Emil Ceban** – Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, dr.hab.șt.med, prof. univ., membru corespondent al Academiei de Științe din Moldova
- **Sebastian Ionescu** - Membru de Onoare a Academiei de Științe a Republicii Moldova, Membru al Academiei de Științe Medicale din România. Doctor în medicină, Profesor universitar, Șef Disciplină chirurgie și ortopedie pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Șef Clinică chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, București, România.
- **Ciongradi Carmen Iulia**, dr. șt. med., conf. univ., Disciplina Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.

## I sesiune 10:00-12:30

### Patologia chirurgicală în perioada neonatală

#### Moderatori:

- **Eva Gudumac** – academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
  - **Sebastian Ionescu** - Membru de Onoare a Academiei de Științe a Republicii Moldova, Membru al Academiei de Științe Medicale din România. Doctor în medicină, Profesor universitar, Șef Disciplină chirurgie și ortopedie pediatrică, Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila”, Șef Clinică chirurgie și ortopedie pediatrică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, Bucuresti, România.
  - **Ciongradi Carmen Iulia**, dr. șt. med., conf. univ., Disciplina Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.
1. Stabilizarea nou-născutului cu anomalii chirurgicale majore ale aparatului respirator (emfizemul lobar congenital, anomalia adenomatoasă chistică pulmonare) – **Chiriac Ludmila**, medic reanimatolog, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”.
  2. Gastroschizisul la nou-născutul prematur - abordare științifică – **Pisarenco Aliona**, dr. șt. med., Șef secție Chirurgie nou- născuți, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
  3. Bilanțul preoperator la copilul prematur cu anomalii ale tractului digestiv – **Revenco Ina**, dr. șt. med., chirurg pediatru, Chirurgie nou- născuți, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
  4. Managementul apneei postoperatorii la copiii născuți prematur cu multiple anomalii congenitale – **Catrinescu Aliona**, doctorand, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.

5. Anestezia la nou-născutul prematur. Particularitățile anesteziei – **Maniuc Angela**, medic anesteziolog, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Neamțu Valeriu**, medic anesteziolog, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
6. Inducția și menținerea anesteziei la nou-născutul prematur cu hernie diafragmatică. Factorii implicați în selectarea tehnicii anestezice – **Maniuc Angela**, medic anesteziolog, IMSP IMȘC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Neamțu Valeriu**, medic anesteziolog, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
7. Managementul pieloectaziei detectate antenatal. Rolul infecției la nou-născutul prematur. **Bernic Jana**, dr. hab. șt. med., prof.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”, **Roller Victor**, asistent universitar, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”, **Fuior Lilia**, dr. șt. med., asist. univ., IMC, **Ciuntu Angela**, dr.hab. șt. med., conf.univ., Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Baluțel Tatiana**, doctorand, Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” **Țarcă Elena**, dr. șt. med., conf. univ. Departamentul Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa”, Iași, România
8. Displazia renală multichistică la nou-născutul prematur asociată cu alte anomalii renale. Cine dintre ei necesită nefrectomie? – **Revenco Adrian**, dr. șt.med., IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, **Bernic Jana**, dr. hab. șt. med., prof.univ., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”, **Hanganu Elena**, dr. șt. med., conf. univ. Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România

9. Teratomul sacrococcigian la nou-născutul prematur. Există risc de malignizare? – **Haidarlî Doina**, chirurg pediatru, Chirurgie nou-născuți, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”.
10. Chistul ovarian fetal la copilul născut prematur. Complicațiile prenatale – **Livșiț Irina**, dr. șt.med., cercet. șt. Laboratorul Infecții Chirurgicale la copii, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”.

## II sesiune 13:00-15:30

### Morbiditatea copilului născut prematur – caracteristici neonatale și repercusiuni evolutive

#### Moderatori:

- **Stanislav Groppa**, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Șef Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”  
**Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ., dr.hab.șt.med.
  - **Jana Bernic** profesor universitar, dr.hab.șt.med. Șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”.
  - **Țarcă Elena**, dr. șt. med., conf. univ. Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.
1. Malformații pulmonare la copiii prematuri – riscuri și soluții – **Eva Gudumac**, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med., Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, **Alina Danila**, asistent univ., dr.șt.med., Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, **Iana Coropceanu**, medic resident, **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
  2. Aspecte genetice ale copilului prematur – **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.biol., conf. cercet., Centrul de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală, Institutul Mamei și Copilului

3. Displazia bronhopulmonară la copilul prematur – abordări clinico-imagistice – **Cotoman Aliona**, doctorand, Departamentul Pediatrie, pediateru pneumolog, Institutul Mamei și Copilului, **Șciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
4. Afectarea sistemului nervos la copiii prematuri – conf. univ., dr.șt.med. **Cornelia Călcii**, prof.univ., dr.hab.șt.med. **Svetlana Hadjiu**, Departamentul Pediatrie, **Stanislav Groppa**, academician, prof. Univ., dr.hab.șt.med. Șef Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
5. Erorile înăscute ale sistemului imun la copii – **Șciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, **Cristina Tomacinschi**, doctorand Departamentul Pediatrie, **Rodica Selevestru**, dr.șt.med., conf. univ., Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu", **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România
6. Ileusul meconial în perioada neonatală și fibroza chistică – **Ludmila Rusu**, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, România
7. Prematuritatea și boala cronică de rinichi - **Angela Ciuntu**, prof. univ., dr.hab.șt.med., prof.univ., Departamentul Pediatrie, **Tatiana Băluțel**, doctorand, Departamentul de Pediatrie, **Jana Bernic** profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheoghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
8. Rolul sistemului prooxidant în afectarea pulmonară a prematurilor – **Mariana Filimon-Ceahlău**, dr.șt.med., **Șciuca Svetlana**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, **Olga Tagadiuc**, prof.univ., Șef Catedră Biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”
9. Infecția COVID-19 la copiii născuți prematur – **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, **Corina Conica**—doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
10. Hernia diafragmatică congenitală – management terapeutic actual – **Hanganu Elena**, dr. șt. med., conf. univ. Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.



### III sesiune 16:00-18:30

## Asistența copilului prematur la diferite niveluri de supraveghere medicală din perspectiva prevenirii bolilor netransmisibile

#### Moderatori:

- **Eva Gudumac** academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”
  - **Ala Curteanu** –conf.cercet., dr.hab.șt.med, Șef laborator perinatologie, Institutul Mamei și Copilului
  - **Hanganu Elena**, dr. șt. med., conf. univ. Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România.
  - **Godovanets O.I.**, prof. univ., dr.hab.șt.med, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
1. Supravegherea antenatală – un program important în diminuarea riscurilor perinatale – **Natalia Bursacovscaia**, dr.șt.med., cercetător științific, Laboratorul de obstetrică, **V. Petrov**, conf. cercet., dr.șt.med., Șef Laborator de obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului
  2. Prematuritatea în contextul diabetului zaharat la gravide - **Daniela Roșca**, dr.șt.med, cercetător științific, Laboratorul de obstetrică, **V. Petrov**, conf. cercet., dr.șt.med, Șef Laborator de obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului
  3. Impactul patologiei materne asupra fenomenului de prematuritate - **Valeriu Pădure**, cercetător științific, Laboratorul de obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului
  4. Congenital pathology of the maxillofacial area in children of Bukovyna - **Godovanets O.I.**, prof. univ., dr.hab.șt.med, **Kitsak T.S.**, conf. univ., dr.șt.med, **Kuzyk I.M.**, dr.șt.med., Department of Pediatric, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

5. Features of cellular energy balance and aEEG in preterm newborns with multiple organ dysfunction syndrome - **Babintseva A.G.**, prof. univ., dr.hab.șt.med, **Godovanets O.S.**, prof. univ., dr.hab.șt.med., **Petrov V.A.**, dr.șt.med, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
6. Prematuritatea și greutatea mică la naștere – factori de risc pentru bolile cronice – **Tatiana Carauș**, dr.șt.med, cercet. șt.superior, Laboratorul perinatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
7. Impactul patologiei perinatale asupra sănătății, dezvoltării neurologice și creșterii nou-născuților – **Ala Curteanu**, conf. cercet., dr.hab.șt.med, Șef Laboratorul de perinatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
8. Consecințele restricției de creștere intrauterină asupra dezvoltării neurologice a nou-născutului – **Ala Jitarciuc**, dr.șt.med, cercetător științific superior, Laboratorul de perinatologie, Șefa serviciului de intervenție timpurie, Departamentul asistența medicală specializată de ambulator, IMSP Institutul Mamei și Copilului
9. Infecția materno-fetală la nou-născutul prematur – **Călugăreanu Carolina**, doctorand IMSP IMC, Spitalul Județean Călărași, Spitalul Municipal Oltenița, România

# MANAGEMENTUL APNEII POSTOPERATORII LA COPILUL NĂSCUT PREMATUR CU MULTIPLE ANOMALII CONGENTALE

*Catrinescu Aliona*, doctorand

*Bernic Jana*, dr. hab. șt. med., prof. univ.

*Lidia Dolghier*, dr. în șt. med., conf.univ.

*Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anestezilogie Pediatrică "Natalia  
Gheorghiu", USMF „Nicolae Testemițanu”*

**Rezumat:** Particularitățile anatomo-funcționale a nou-născuților prematuri, multiplele anomalii congenitale cât și anemia cresc riscul de apnee.

**Cuvinte cheie:** prematuritate, anomalii congenitale, unitatea de terapie intensivă pediatrică

**Introducere.** *Definiție:* apneea la nou-născuții prematuri reprezintă o dereglare a respirației, ca rezultat la imaturitatea anatomică și funcțională a sistemului respirator și se caracterizează prin episoade de apnee cu o durată de 20 de secunde sau mai mult .Episoadele pot fi asociate cu bradicardie sau desaturare, destul de frecventă la nou-născuții prematuri.

**Clasificarea apneii:** *centrală* - încetarea efortului respirator , apnee cauzată *de obstrucția fluxului de aer* preponderent la nivel faringian și *mixtă*. Incidența apneei la pacienții prematuri este invers proporțională cu vârsta gestațională.Toți nou-născuții cu vârstă mai mică de 28 de săptămâni vârsta gestațională, pot prezenta apnee de prematuritate .Este demonstrat că doar la aproximativ 20% poate apărea la 34 de săptămâni, și mult mai rar de 10% peste de 34 de săptămâni de gestație.

**Dezvoltarea aparatului respirator.** Săptămâna 17-24 de gestație este faza canaliculară caracterizată prin:formarea unităților respiratorii terminale ,a bronhiolilor respiratorii, a sacilor alveolari rudimentari cât și primii acini pulmonari.Debutează diferențierea epiteliului cuboid în celule de tip I și II și sinteza surfactantului. Săptămâna 24-37 de gestație este faza de sac terminal ce se caracterizează prin:reducerea țesutului conjunctiv de susținere, formarea de alveole, maturarea surfactantului și suprafața de schimburi gazoase alveolo-capilară crește exponențial .

Sinteza surfactantului începe în 20-a săptămână de sarcină → se accelerează treptat după 24 săptămână → secretat după săptămânile 28-30 de gestație .

Nivelul optim al secreției de surfactant matur este atins după 35 săptămâni gestaționale → ceea ce corespunde unui raport lecitină/sfingomielină de 2:1 date caracteristice unui plămân matur.

**Tabelul 1. Particularitățile sistemului respirator la nou-născutul prematur**

	Nou-născut prematur	Copil	Implicații clinice
<b>Traheea</b>	- mai puțin rigidă și mai mobilă - scurtă (4 cm la termen) - îngustă (4 mm la termen) - formă de pălăie - unghiul de bifurcare mai larg, aliniat la nivelul T3	- rigidă, - fermă - lungă - largă - unghiul de bifurcare la nivelul T4	- dificultăți de poziționare a SET - consumarea căilor respiratorii (colabare)
<b>Bronhiile principale</b>	teut cartilajino redus, sunt complicate	rigide, necompliante	colabare
<b>Alveolele pulmonare</b>	- număr mai redus - dimensiuni mai mici - peretii alveolari și capilari sunt mai groși - teut de susținere mai abundent - distanța alveole-capilare mai mare mai ales la prematur	normale	difuzia este mai dificilă
<b>Peretele toracic</b>	torace cilindric, coaste orizontale, cartilajinoase, flexibile - unghi de emergență al coastelor din CV – aproape 90° - mușchii intercostali hipertrofici	unghi de emergență al coastelor din CV - 45°	instabilitatea cutiei toracice - complianță crescută a cutiei toracice - respirații ineficiente - respirație de tip abdominal
<b>Diaphragmul</b>	inserție orizontală - cupola mai puțin pronunțată - coastele inferioare se deplasează înăuntru în loc să ascensioneze	inserție oblică cupola pronunțată	Activaii Wind Accesați Setări pa

**Rolul surfactantului** :previne colabarea alveolelor → reduce astfel efortul necesar pentru destinderea plămânului în timpul inspirației, permițând astfel schimburile gazoase, ameliorează circulația capilară → normalizează raportul ventilație/perfuzie, protejează țesutul alveolar în caz de barotraumă, contribuie la evacuarea lichidului pulmonar → ameliorând clearance-ul bronșic , acționează ca o barieră față de agenți inhalatori , stabilizează căile respiratorii și prezintă proprietăți imunomodulatoare.

**Particularități fiziologice ale nou- născutului prematur** :Activitatea redusă chemoreceptorilor centrali și periferici asupra controlului neuromuscular al permeabilității căilor respiratorii superioare. Imaturitatea trunchiului cerebral de control duce la respirație periodică, care se caracterizează prin oscilații între episoadele scurte de tahipnee, provocând hipocarbă.

Nou-născutul prematur este vulnerabil la oboseala musculară fapt ce duce la asocierea rapidă a insuficienței respiratorii. Mușchii intercostali imaturi pot participa numai la stabilizarea peretelui toracic la nou-născutul prematur , dar nu pot fi utilizați eficient pentru a suplimenta ventilația fiind vulnerabil la oboseala musculară cu apariția rapidă a insuficienței respiratorii .

## **Mecanismele apneei prematurului:**

*Mecanisme centrale:* chemosensibilitate centrală redusă, depresie ventilatoare hipoxică, supraexprimarea neurotransmitatorilor inhibitori,dezvoltarea întârziată a sistemului nervos central.

*Căi reflexe periferice:* imaturitatea reflexului baroreceptor al sinusului carotidian asupra respirației, imaturitatea chemoreflexului laringian, imaturitatea sistemului parasimpatic cu răspuns excesiv prin bradicardie.

**Factorii de risc pentru apneea la nou-născutul prematur:** anemia, dezechilibre hidro-electrolitice și acido-bazice, nivelului glucozei, persistența canalului arterial cu șunt mare, medicamente, inclusiv analgezice opioide și sulfat de magneziu, reflux gastroesofagian, hipertermia corpului

## **Rezultate și discuții.**

Evaluarea clinică: *simptome:* stoparea actului de respirație, bradicardie, cianoză.

*Diagnostic:* monitorizarea continuă a saturației cu oxigen dar și a frecvenței cardiace.

*Evaluarea preoperatorie:* ar trebui să identifice factorii de risc specifici pentru fiecare nou-născut prematur, un examen anamnetic cu evaluarea stării pacientului, fapt ce va permite elaborarea unui protocol anestezic cât și a îngrijirea postoperatorie corespunzătoare.

*Monitorizare:* postoperator vor fi evaluați continuu parametrii vitali la nou-născuții prematuri. *Planul de îngrijire:* necesitatea conlucrării în echipă multidisciplinară.

**Managementul apneei:** *Intervenții imediate:* resuscitare, stimulare tactilă. *Tratament medicamentos:* Metilxantină (ex. cafeină) cu acțiune asupra stimulării respiratorii. *Ventilație mecanică:* în cazurile severe.

**Monitorizarea postanestezică** continuă a parametrilor vitali (FR,FCC, Sp.O<sub>2</sub>,TA ș.a) în UTI. Cea mai frecventă complicație postoperatorie este obstrucția căilor aeriene superioare ,cu asociere imediată a hipoxemiei cu desaturare și bradicardie. Capnographya reprezintă cel mai rapid predictor în a decela obstrucția survenită.Cele mai frecvente tulburari de ritm în UTI este bradicardia cauzată de hipoxemie. Alte cauze de bradicardie este de origine vagală ca răspuns la introducerea sondei nazo-gastrice, în laringoscopie directă, dar și unele droguri ca neostigmină, beta-adrenergici blocada alfa-2-agoniști, opioide, cum ar fi fentanil, dar și în cazul creșterii presiunii intracraniene.

**Tratament:** Este demonstrat că inițial episoadele de apnee ar trebui să fie tratate cu o simplă *stimulare tactilă* și prin manevre de *poziționare a căilor respiratorii* la prematurul dat. Mai multe studii relatează date concludente precum că, poziționarea corectă reduce apneea prematurului, prin îmbunătățirea sincronizării toraco-abdominale dar și stabilizarea peretelui toracic fără a afecta tipul de respirație sau SpO<sub>2</sub>. *Masca de ventilație* va fi rezervată doar pentru episoade prelungite de apnee. În scop *profilactic tratamentul farmacologic* în apneea prematurului postoperator rămâne utilizarea metilxantinelor :cofeina și teofilina pot fi folosite, dar cofeina este de preferat, deoarece posedă timp de înjumătățire mai lung și mai mare efect terapeutic. Standard se va administra o doză de încărcare de 20 mg/kg, urmată de 5-10 mg/kg/zi doza de întreținere. Teofilina necesită un nivel de monitorizare mai precaut. Metilxantinele blochează receptorii adenozeinei , fapt ce duce la excitarea respiratorie neuronale de ieșire .Efecte adverse include: tahicardia, vărsăturile, și nervozitate etc. Instituirea *presiunii pozitive continue prin CPAP nazal în caile respiratorii (NCPAP)* la o presiune de 4-6 cm H<sub>2</sub>O ceea ce permite reducerea severității și a frecvenței de apnee la nou-născutul prematur mai ales atunci când este utilizat în combinație cu metilxantine. *Transfuziile de sânge* au următoarele efecte: creșterea capacității de transport a oxigenului, și a oxigenării tisulare, fapt ce permite o creștere a debitului respirator. Totodată studiile retrospective și prospective care sunt contradictorii privind transfuziile de sânge .

*Tratarea refluxului gastroesofagian* ajută la scăderea incidenței și severității apneei la prematuri datorită hiperreactivității chemoreflex laringian , a fost demonstrat prin precipitarea apneei atunci cand este stimulat.

**Concluzii:** Managementului adecvat a apneei la prematuri are ca scop reducerea complicațiilor postoperatorii .Gestionarea eficientă a apneei postoperatorii la nou-născutul prematur cu anomalii congenitale, implică o abordare complexă care include o evaluare preoperatorie conform unui protocol bine determinat, intervenții farmacologice, selectarea optimă a tehnicilor de anestezie, monitorizarea perioperatorie riguroasă poate reduce semnificativ riscurile asociate apneei postoperatorii la nou-născutul prematur.

## **Bibliografie:**

1. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361. Epub 2019 11. PMID: 30974433
2. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GH, Halliday HL. *Neonatology*. 2017;111(2):107-125. doi: 10.1159/000448985. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27649091
3. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL. *European Association of Perinatal Medicine. Neonatology*. 2013;103(4):353-68. doi: 10.1159/000349928. Epub 2013 May 31. PMID: 23736015
4. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68. doi: 10.1159/000349928. Epub 2013 May 31. PMID: 23736015
5. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-I-Soler A, Halliday H; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine. *J Perinat Med*. 2007;35(3):175-86. doi: 10.1515/JPM.2007.048. PMID: 17480144
6. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003063. doi: 10.1002/14651858.CD003063.pub3. PMID: 15266470 Review.

# MANAGEMENTUL PIELOECTAZIEI DETECTATE ANTENATAL.

## ROLUL INFECȚIEI LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR

**Bernic Jana**<sup>1</sup>, dr.hab.șt.med., prof.univ., **Roller Victor**<sup>1,2</sup>, asistent universitar,

**Fuior Lilia**<sup>1,2</sup>, dr.șt.med., asist.univ., **Ciuntu Angela**<sup>3</sup>, dr.hab.șt.med.,  
conf.univ., **Băluțel Tatiana**<sup>3</sup>, doctorand, **Țarcă Elena**<sup>4</sup>, dr.șt.med., conf.univ.

<sup>1</sup>*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia  
Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”,*

<sup>2</sup>*CNȘP de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, Institutul  
Mamei și Copilului*

<sup>3</sup>*Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,*

<sup>4</sup>*Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de  
Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România*

### Introducere.

Incidența crescută a anomaliilor congenitale renourinare la copii este cauzată de decurgerea asimptomatică a patologiei date, diagnosticul fiind stabilit, atunci când apar complicațiile sub formă de leucociturie, febră acauzală etc. Ecografia uterului gravid fiind o procedură inofensivă, permite de a depista anomalia congenitală renourinară în fazele inițiale a bolii. În această perioadă se poate înregistra o pieloectazie care poartă caracter îndoielnic după datele literaturii postnatal [1] ea poate regresa.

Pentru a reduce frecvența și gravitatea anomaliilor congenitale și restricția de creștere fetală, se stabilește diagnosticul prenatal precoce – parte integrantă a supravegherii evoluției sarcinii, care are drept scop identificarea anomaliilor fetale structurale, managementul corect al sarcinii – în prima intenție ameliorarea severității defectului prin tratament intrauterin/neonatal; în a doua intenție - prevenirea nașterilor copiilor cu defect fetal prevalența întreruperii sarcinii pentru anomalia fetală după 23 săptămâni de gestație (TOPFA) [2].

### Scopul studiului.

Analiza literaturii de specialitate cu referire la pieloectazia detectată antenatal.

### Material și metode.

Studiul este bazat pe cercetarea lucrărilor științifice din bazele PubMed, Cochrane Library, publicate în perioada 2020-2024.



## **Rezultate.**

Studiile recente de specialitate raportează, că pieloectazia fetală poate fi o constatare relativ frecventă la ecografiile prenatale, fiind adesea detectată în trimestrul 2 de sarcină, în aproximativ 2 % cu o predilecție la sexul masculin [3]. Pieloectazia poate rezulta dintr-o serie de factori. Astfel, în majoritatea cazurilor este fiziologică și se rezolvă spontan. Cu toate acestea se poate manifesta prin progresie cu dezvoltarea refluxului vezico-ureteral, obstrucția joncțiunii pieloureterale, valve de uretră posterioară, rinichi dublu. Pieloectazia fetală este evaluată cu o măsurare antero-posterioară a pelvisului renal pe o imagine în plan axial. Conform consensului Societății de Urologie Fetală, pieloectazia fetală este considerată prezentă dacă diametrul anterior spre posterior al pelvisului renal constituie 4 mm până la 28 săptămâni, 7 sau mai mult de 7mm după 28 săptămâni de gestație [3]. În 96 % din cazuri pieloectazia ușoară se rezolvă în al doilea trimestru fie în timpul nașterii, fie postnatal. Riscul postnatal al patologiei renale este în creștere în caz de afectare bilaterală, dilatarea progresivă a pelvisului postnatal [4].

## **Concluzii.**

Diagnosticul precoce al pieloectaziei în primele 12-22 săptămâni de gestație este cheia succesului în prevenirea complicațiilor. Implicarea factorilor de mediu pot stimula terenul predispus genetic.

**Cuvinte cheie:** prematuri, ecografie, pieloectazie.

## **Bibliografie**

1. Dremsek P.A., Giml K., Voitl P., et al. Renal pyelectasis in fetus and neonates: diagnostic value of renal pelvis diameter in pre- and postnatal sonographic screening AJR Am J Roentgenol. 1997, Apr; 168(4):1017-9. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124107.
2. Gudumac E., Bernic J., Ciuntu A., Curajos B., și al. Diagnosticul antenatal al malformațiilor congenitale reno-urinare la copil. Compendiu, Chișinău 2018, 34 p.
3. Arlen Campos. Fetal pyelectasis. August 2024.
4. Gustavo de Paula Pereira, Victor Bunduki, Eliane Azeka Hase et al. Prenatal natural history of isolated fetal mild pyelectasis. Clinics (Sao Paulo, 2016, Sep., 71(9):511-516. Doi: 10.6061/clinics/2016(09)05.

# **DISPLAZIA RENALĂ MULTICHISTICĂ LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR ASOCIATĂ CU ALTE ANOMALII RENALE. CINE DINTRE EI NECESITĂ NEFRECTOMIE?**

**Adrian Revenco**<sup>1</sup>, dr. șt. med., **Jana Bernic**<sup>2</sup>, dr. hab. șt. med. prof. univ.,  
**Hanganu Elena**<sup>3</sup>, dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>*Centru Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului*

<sup>2</sup>*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu*

<sup>3</sup>*Departamentul de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România*

## **Summary**

### **Multicystic renal dysplasia in the premature newborn associated with other renal anomalies. Who among them requires nephrectomy?**

Congenital anomalies and urinary disorders in children are the most common pathologies of the growing organism and, through the complications they associate, represent a major medico-social problem. Statistics reveal that from the total of congenital anomalies of the child, the urinary tract accounts for 10% to 50%, also constituting a high rate of morbidity, disabilities, and deaths of the pediatric child. The causes that can generate this multitude of malformative uropathy are congenital disorders of the embryo and fetus, but also those acquired or genetically transmitted (chromosomal aberrations) with a dominant or recessive character.

### **Actualitate.**

Anomaliile congenitale și afecțiunile renourinare la copil sunt cele mai frecvente patologii ale organismului în creștere și prin complicațiile pe care le asociază reprezintă o problemă medico-socială majoră. Statisticile relevă că din totalul anomaliilor congenitale ale copilului, tractului urinar îi revine de la 10 % până la 50 %, constituind totodată și o rată înaltă a morbidității, dezabilităților, deceselor a copilului pediatric. Cauzele care pot genera această multitudine de uropatii malformative sunt afecțiunile congenitale ale embrionului și fătului, dar și cele dobândite sau transmise genetic (*aberații cromosomiale*) cu caracter dominant sau recisiv [1].

### **Epidemiologie.**

Displazia multichistică renală (multichistoza renală) prezintă o anomalie congenitală de dezvoltare, caracterizată printr-o transformare chistică a întregului parenchim a unui rinichi neexistând nici o comunicare între chisturi. Procesul malformativ poate fi uni- sau bilateral. Atunci, când este afectat rinichiul unic congenital sau este un proces bilateral la acești pacienți displazia multichistică renală este incompatibilă cu viața.

Displazia multichistică de rinichi prezintă o masă tumorală lobulată, mobilă, transiluminabilă, ecotransparentă, situată în flanc. Anomalia are ca factor cauzal insuficiența de dezvoltare a mugurelui ureteral, proces care are loc în viața fetală timpurie, fiind de regulă unilateral. În cazul dat rinichiul este înlocuit în totalitate de formațiuni chistice de diferite dimensiuni, alcătuind o masă nereglată, care nu prezintă nici formă, dar nici aspect de țesut renal.

Chisturile prezintă diferite dimensiuni și forme, la unii pacienți sunt majore, dar pot fi cu un număr mai mic ca sediu în medulară, cu localizare uni - sau bilateral în parenchimul rinichiului afectat. Între chisturi se decelează atât țesut fibros, cât și cartilagos și chiar osos și conțin lichid transparent sau galben-deschis. De regulă bazinetul lipsește, ureterul este rudimentar și nu ajunge până la rinichi. La unii pacienți ureterul este atreziat sau chiar în întregime absent. Vasele rinichiului afectat sunt rudimentare, de calibru mic. Statisticile denotă că displazia renală multichistică reprezintă o anomalie congenitală rară, constituind la copii 1,1% din totalitatea anomaliilor renourinare și reprezintă totodată cea mai frecventă anomalie chistică renală la nou-născuți și prematuri.

Conform OMS prevalența globală este de 4,12 la 10 000 de nașteri, dar cu variații regionale. Marea majoritate (92%) din copiii diagnosticați cu displazie renală unilaterală se nasc vii, comparativ cu 33% în displazia multichistică renală bilaterală. În pofida cercetărilor din domeniu chiar și până în prezent, nu se cunoaște etiologia acestor anomalii. Totodată există unele ipoteze care explică această patologie ca un eșec de inducție între mugurele ureterale și blastemul metanefric, fie printr-o obstrucție ureterală severă, apărută în etapele timpurii de dezvoltare intrauterină [2].

Incidența displaziei renale multichistice variază între 1:3500 și 1:4000 de nou-născuți vii. Procesele unilaterale sunt estimate la 1:2500-4000, pe când cele bilaterale - de 1:3600 nou-născuți. În peste 55% din cazuri este afectat rinichiul stâng, în 45% – rinichiul drept. Datele screening-ului antenatal, comparativ cu cel neonatal, relevă displazia multichistică renală ca o maladie vicioasă a sistemului renoureteral întâlnită la feteși, care poate fi prezentă atât

unilateral, cât și bilateral, iar în ultimul caz fiind incompatibilă cu viața. În funcție de sexe, displazia renală multichistică se consideră a avea o preponderență mai mare la sexul masculin - 2:1 [3].

În baza utilizării obligatorii a metodelor screening prin ecografie a uterului gravid în perioada perinatală, inclusiv și a sistemului urinar, actualmente diagnosticul ecografic perinatal a permis decelarea anomaliei date în perioade cu mult mai precoce. Din punct de vedere ecografic, displazia multichistică renală este descrisă ca o anomalie de rinichi, care este lipsită de parenchimul renal, prezentând multiple formațiuni chistice, de diferite dimensiuni și număr, umplute cu lichid, care nu comunică între ele, alcătuind o pseudotumoră chistică cu contururi neregulate [4]. Cercetările din domeniu arată, că afectarea bilaterală este incompatibilă cu viața, și destul de frecvent are loc decesul antenatal sau chiar imediat după naștere. Displazia multichistică renală este de obicei asimptomatică, dar se poate manifesta prin: sindrom algic, periodic stări febrile, cât și valori ridicate ale tensiunii arteriale, agitație, neliniște. În formele unilaterale displazia renală multichistică se atestă ca un complex reno-ureteral displazic prezentând un ureter atreziat, iar complexul controlateral prezintă un sistem renoureteral funcțional. Unele studii relevă, că în displaziile renale multichistice, cu un ureter hipoplazic, atreziat, deseori se asociază refluxul vezico-ureteral, iar la unii pacienți RVU poate fi prezent și în rinichiul controlateral, stări patologice întâlnite la 15-30% dintre pacienți [5]. Studiile morfopatologice relevă, că structurile chistice sunt tapetate cu epiteliu cuboid, conțin lichid transparent, uneori maroniu sau cafeniu, iar pereții lor conțin și țesut fibros, deseori cu arii de hialinoză dar și cu insulițe de calcinate. Embriologic, se dezvoltă o anomalie în cursul fuziunii burjonului ureteral și a tubilor contorți distali, iar la unii pacienți ureterul poate rămâne obstruat pe o mare parte din lungimea sa. Un mare număr de anomalii ale tractului urinar pot fi asociate cu rinichiul displazic multichistic, ca obstrucția joncțiunii pieloureterale la cca 15% pacienți, dar rar întâlnim obstrucția joncțiunii ureterovezicale, ureterocelul și ectopia ureterală.

Abordarea ideală de diagnostic a refluxului vezicoureteral asimptomatic la pacientul pediatric cu rinichi displazic multichistic rămâne și în prezent controversată. Incidența înaltă a RVU atât pe rinichiul displazic multichistic, cât și pe cel controlateral, dar și riscul potențial de cicatrizare indusă de infecție și leziunea renală a celulelor solitare, necesită din punct de vedere diagnostic efectuarea cistoureterografiei micționale în evaluarea nou-născutului prematur [6].

În literatura de specialitate este raportată o formă destul de rară a displaziei renale multichistice - cea hidronefrotică, caracterizată prin prezența unor chisturi periferice care comunică cu un chist de dimensiuni mari, localizat central, dar care nu se deschide în pelvisul foarte dilatat [7]. Etiopatogenia displaziei renale multichistice rămâne și în prezent într-o discuție continuă, fiind considerată ca o embrio-fetopatie, dar și ca un sindrom familial, prezentând aspect ereditar. Până în prezent, nu este pe deplin cunoscută etiopatogenia displaziei renale multichistice, cât și incidența ei reală, a complicațiilor, dar și a degenerării maligne. Chiar și abordarea terapeutică în afecțiunea congenitală dată este încă în dezbatere.

**Clasificare.** L.R. Feldenberg și N.J. Siegel clasifică displazia multichistică în 3 forme.

**Forma simplă** – afectarea este unilaterală, nu asociază alte anomalii ale sistemului urogenital. Forma unilaterală prezintă un prognostic favorabil, cât și un nivel scăzut de malignizare (*tumoră Wilms, carcinom*), prezentând și o frecvență înaltă de involuție a rinichiului afectat. La pacienții afectați are loc o hipertrofie compensatorie a rinichiului controlateral. Este confirmat că destul de rar, patologia se poate complica cu hipertensiune arterială, cât și cu infecția căilor urinare, cu proteinurie izolată.

**Forma complicată** – displazia multichistică renală unilaterală este asociată cu alte anomalii congenitale ale sistemului urogenital, iar la cei cu forme complicate în 50% cazuri se dezvoltă Boala Cronică de Rinichi.

**Forma bilaterală** – afectarea renală bilaterală, este asociată cu alte anomalii de dezvoltare a sistemului urogenital, sau lipsa lor [8].

#### **Screeningul displaziei multichistice renale.**

Diagnosticul displaziei multichistice renale este decelat prin examene imagistice ca ecografia prenatală a uterului gravid sau RMN, cât și ecografia postnatală. USG gravidelor și USG sistemului urinar la copiii practic sănătoși se va efectua la vârsta de 1 lună și repetat la vârsta de 1 an [9].

**Simptomele generale.** La marea majoritate a copiilor nou-născuți prematuri cu anomalia dată, tabloul clinic decurge asimptomatic, dar pot fi prezente uneori: febră acuzală, neliniște, agitație, scăderea în greutate, edeme infraorbitale, semnele Bolii Cronice de Rinichi (*vomă, agitație, neliniște*).

**Examenul clinic.** Obiectiv la nou-născuții prematuri la palparea abdomenului se poate depista o formațiune tumorală lobulată, indoloră, mobilă localizată în flanc cu contact lombar.

**Investigații paraclinice:** hemoleucograma, sumarul urinei, proba Niciporenko, analiza biochimică a sângelui (*markeri ai afectării funcției renale*), cât și biomarkerii fazei acute a inflamației (a-fetoproteina, procalcitonina, feritina, fibrinogenul, proteina c- reactivă, IL-6), indicii normali sau majorarea indicilor creatininei și ureei.

**Investigații imagistice:** ecografia sistemului urinar (formațiune chistică), urografia intravenoasă (absența funcției renale pe partea afectată), uretrocistografia micțională atestă lipsa refluxului vezicoureteral. Dar în prezența ureterului poate să fie prezent refluxul vezicoureteral în ureterul hipoplazic ce se termină orb dar și în rinichiul contralateral. Scintigrafia renală – absența funcției renale pe partea afectată, tomografia computerizată, rezonanța magneticonucleară – decelează formațiuni chistice la nivelul rinichiului afectat.

**Diagnosticul diferențial:** hidronefroza congenitală, polichistoza renală, tumora renală Wilms.

**Tratament.** Tratamentul displaziei multichistice renale este exclusiv chirurgical: nefruretrectomia, care se efectuează la vârsta de 18-24 luni, utilizând tehnici chirurgicale deschise sau abord laparoscopic. Dar necesitatea și momentul intervenției chirurgicale în prezența unui rinichi multichistic sunt rezolvate individual. Dacă rinichiul multichistic este de dimensiuni mici, atunci, în majoritatea cazurilor, chisturile pot regresa de la sine fără a fi necesară intervenția chirurgicală. Cu toate acestea, pot apărea situații când poate fi necesară nefruretrectomia în perioada neonatală. Indicațiile pentru nefrectomie în perioada neonatală sunt: dimensiunile mari a complexului multichistic (dimensiunea totală a complexului depășește dimensiunea unui rinichi sănătos sau diametrul maxim al chistului depășește 30 mm); semnele clinice și ecografice ale supurației chistului [10].

**Criterii de externare și supraveghere:** ameliorarea stării generale, lipsa febrei, cicatrizarea primară a plăgii postoperatorii, lipsa complicațiilor postoperatorii. Pacientul postoperator va fi la evidență și monitorizare periodică la medicul specialist la 3, 6 luni, 1 an și apoi 1 dată la 2 ani.

### **Concluzii.**

1. Opțiunile terapeutice în displazia multichistică renală se bazează pe predictorii imagistici: ecografia uterului gravid, predictorii clinici, care vor preciza topografia rinichiului afectat, starea rinichiului contralateral, cât și raporturile anatomice, evoluția și monitorizarea clinică, ecografică, dar și prezența complicațiilor, terenul biologic al pacientului.

2. Displazia multichistică renală are indicație operatorie individuală pe un teren biologic compensat.
3. Soluția chirurgicală de elecție rămâne nefrectomia (lipsa ureterului) sau nefrurctectomia când se asociază RVU în ureterul orb.
4. Rata complicațiilor prin infecție urinară în displazia multichistică renală este încă sporită, datorată diagnosticului și tratamentului efectuat la etapele tardive ale bolii.

#### **Bibliografie.**

1. Gudumac Eva, et al. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. In: *Arta Medica*, 2019, vol. 70, no. 1, p. 73-74. „Nicolae Testemitanu” University of Medicine and Pharmacy.
2. Renal multicystic displazia in child. National clinical protocol. (1st edition). [Rom]. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2022/06/PCN-Displazia-multichistica-renala-la-copil.pdf>
3. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Nijman J.M., Silay M.S., Stein R., Tekgul S. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology 2020, 159 p.
4. Ashe RG, Campbell N., Dornan JC. Antenatal detection of renal abnormalities. // *Irish Journal of Medical Science*. -1992. -V.161(11). -p.626-629.
5. Brown C Mcleod D Ching C Knowledge of vesicoureteral reflux obtained by screening voiding cystourethrogram in children with multicystic dysplastic kidney does not change patient management or prevent febrile urinary tract infection. *Journal of Pediatric Urology* . 2019;15:267–267.
6. Erlich T Lipsky AM Braga LH A meta-analysis of the incidence and fate of contralateral vesicoureteral reflux in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Journal of Pediatric Urology*. 2019;15:77.
7. Абдуллин, А.К. Гидронефротическая форма мультикистозной дисплазии почки / А.К. Абдуллин, С.Е. Строчкова, Т.В. Даугалинова, Г.С. Нургалиева, А.Б. Абакаева, Г.С. Увайдельдинова// *REJR*. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 90–95
8. Radmayr C, Bogaert G, Dogan H.S., Nijman J.M., Silay M.S., Stein R., Tekgul S. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology 2020, 159 p.
9. Yulia A, Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. *Early Hum Dev*. 2018 Nov;126:38-46. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.017. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30213573.

# CHIST OVARIAN FETAL ȘI NOU-NĂSCUTULUI

*Irina Livșiț, Jana Bernic*

*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF “Nicolae Testemițanu”*

**Rezumat.** În articolul dat sunt prezentate date din literatura de specialitate privind tacticii conduitei medico-chirurgicale a fătului și nou-născutului cu chist ovarian. Sunt prezentate date clinice proprii pe o perioadă de 5 ani.

**Summary.** This article presents data from the specialized literature regarding the tactics of medical and surgical management of the fetus and newborn with ovarian cyst. Own clinical data over a period of 5 years are presented.

## **Introducere.**

La etapele dezvoltării medicinei bazate pe dovezi sunt necesare noi abordări a mecanismelor patofiziologice, a tehnicilor de diagnostic, tratament, prognostic, în special, ale pacientului pediatric. Cercetările recente arată că afecțiunile date la copii sunt rezolvate nu numai diferit, dar preponderent în funcție a multor factori care țin de pacient, de faza clinico-evolutivă a bolii, a complicațiilor asociate, de caracterul comorbidităților, de experiența echipei chirurgicale, a anesteziologului, medicului din serviciul de terapie intensivă.

Reeșind din aceste criterii și chirurgia afecțiunilor tumorale necesită studii speciale țintite organului afectat. Este confirmat că și chistul ovarian fetal prezintă o afecțiune cu un impact major în asocierea complicațiilor, iar diagnosticul și tratamentul precoce rămân esențiale în chistele de dimensiuni mari. Chiar dacă există în literatură numeroase lucrări referitor la tehnicile de diagnostic și tratament totuși conduita ideală prezintă subiect controversat.

## **Material și metode.**

Studiul dat reflectă rezultatele cercetărilor afectuate în perioada ultimilor 5 ani pe un eșantion de 22 de copii, de sex feminin diagnosticați cu chist ovarian în Centrul Național Științifico-Practic de chirurgie, ortopedia, urologia și anesteziologia pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP IMȘIC. Pentru realizarea studiului dat au fost utilizate următorii predictorii ca cei epidemiologici, clinici, imagistici, bioumorali, bacteriologice, histopatologice, imunohistochimice, etc. Cercetările arată că nivel global, dar și în Republica Moldova sănătatea mamei și copilului este influențată atât de modificările globale ale biosferei, dar și de cele regionale, geobiofizice ca dezechilibrul mineralelor, prezență înaltă de nitrați în apă potabilă, cât și dezechilibre ontropogene, de poluarea exagerată a



mediului înconjurător cu produse agrochimicale cu o perioadă lungă de semidezintegrare, etc.

### **Rezultate.**

Am demonstrat că copiii din zonele ecologic nefavorabile au prezentat cele mai frecvente afecțiuni congenitale și ereditare, fapt ce confirmă efectele genotoxice și teratogene.

Cercetările efectuate au demonstrat că stările ecologice nefavorabile contribuie la epuizarea sau chiar la afectarea totală a mecanismelor de adaptare a organismelor în creștere, ceea ce afectează și duce la dezechilibre metabolice importante la nivel celular, de organe, sisteme, care clinic duc la creșterea exagerată a anomaliilor congenitale, ereditare, cronicizare, dar și la sindroame de dezadatură ecologică. Drept confirmare a profesării în timp a copiilor cu anomalii congenitale, a nașterii copii prematuri, cu masa corporală mică, cu dereglări metabolice, cu retard fizic, mental, insuficiența imună, cu sindroame alergice, anemii, etc. sunt și afecțiuni prezentate în studiul dat. Conform OMS, în majoritatea țărilor dezvoltate economic, letalitatea din cauza anomaliilor congenitale sunt importante și tratamentul lor se soldează cu cheltuieli economice majore.

În cadrul cercetării prospective au fost incluși 22 copii de sex feminin. În baza predictorilor clinici s-a stabilit că 7 copii au prezentat distensia abdominală și/sau asimetria abdomenului, la 12 copii s-a decelat formațiune abdominală palpabilă. Marea majoritatea a paacienților (14 copii) au fost internați în serviciul de chirurgie neonatală în primile ore după naștere, unul – în 24 ore, 5 – în primile 7 zile, altul – la a 8-a zi și 1 nou-născut la vârsta de 2 săptămâni. La examenul ecografic a uterului gravid la 27-36 săptămâni de gestație la 10 a fost suspectată prezența unei formațiuni chistice abdominale în timpul. Este necesar de remarcat că 21 copii s-au născut la termen pe calea naturală, iar unul – prin operație cezareană la care antenatal a fost prezent hidroamnios, un copil s-a născut prematur de gr II. Postnatal toți nou-născuți au fost examenați prin ecografie abdominală și 11 au fost evaluați prin CT abdominală, care a confirmat prezența chistului ovarian. Din cei 22 nou-născuți 19 au fost rezolvați chirurgical chirurgical sub anestezie orotraheală. La 11 dintre ei a fost prezentă afectarea ovarului stâng, iar la 8 chist al ovarului drept. Intraoperator, dar și confirmare histopatologică la 4 nou-născuția fost decelat chist ovarian torsionat și cu autoamputare, la 5 - torsia chistului ovarian, la unul - hemoragie intrachistică, la altul - torsia congenitală a ovarului, la 11 - chistul

ovarian siplu prezenta dimensiuni mare și provoca atât ocluzie intestinală parțială, cât și ascita.

### **Discuții.**

Sistematizând și analizând datele din literatura de specialitate, s-a constatat că pentru prima dată în anul 1889 chistul ovarian a fost descris la autopsia unui prematur născut mort. Ulterior Valenti și coaut. în 1975 au raportat primul caz de chist ovarian decelat ocazional la un făt prin ecografia uterului gravid. Bulfamonte (1942) a descris alt caz de chist ovarian rezolvat cu succes în perioada neonatală. Statisticile vin să accentueze câteva aspecte: etiologice numeroase a bolii (criptogenica), că chisturile mici cele foliculare prezintă o frecvență de 90%, iar cele de dimensiuni mai mare sunt raportate la 20-34% dintre nou născuți. Statisticile relevă că chisturile ovariene constituie 5% dintre toate formațiunile tumorale abdominale la copii în primile luni de viață. Chistul ovarian este cea mai frecventă anomalie congenitală întâlnită printre patologiile cavității abdominale la făt și nou-născut de sex feminin. Totodată a 19-a săptămâna de gestație este vârstă cea mai timpurie la care a fost depistat chistul ovarian, dar totuși cel mai frecvent sunt decelate în trimestrul trei a sarcinii (24-37 săptămâni de gestație). Incidența chisturilor ovariene la făt constituie 1:2500. Preponderent chisturile ovariene sunt unilaterale. O regresie spontană prenatală sau postnatală a chistelor într-o perioadă de 2-10 luni are loc în 25-50% din cazuri.

Printre cauzele dezvoltării chisturilor ovariene la făt sunt raportate: Nivelul înalt a gonadotropinei și estrogenului în sângele mamei, Diabetul zaharat, Nivelul înalt al HGC, Preeclampsia, Rh-conflict. Anomaliile vasculare ovariene ale fătului. Marea majoritate a chisturilor ovariene sunt izolate și sporadice, dar pot fi asociate cu: agenezia renală, rinichiul polichistic, atrezia esofagului, atrezia duodenului, anusul neperforat, cât și cu McKusick-Kaufman syndrom ( polidactilia, hidrometrocolpos, MCC)

### **Clasifierea chisturilor ovariene ale fătului după Nussbaum:**

1. Simple, funcționale, foliculare cu localizarea intrapelvină, anecogene, unicamerale, sferice, cât și cu pereții subțiri, cu diametrul sub 2 cm
2. Complexe fiind prezente nivele lichidiene, conținut neuniform, anecogen cu conținut hiperecogen cu septuri, pereți îngroșați, și poate conține substanțe care plutesc

**Diagnostic diferențial se va efectua cu:** Hidronefroza, Ureterocelul, Hidrocolpos, Chist al mezoului, Dedublarea chistică a intestinului subțire, Chist

al urahusului, Chist al omentului, Pseudochist meconal, Chist renal, Rinichi multichistic, Chist al coledohusului, Teratom sacrococcigian intern.

Printre complicațiile care pot surveni pe parcursul dezvoltării chistului ovarian la făt și nou-născut sunt: Torsia intrauterină (40-78%), Hemoragie intrachistică (apoplexia), care poate fi izolată, dar destul de frecvent, pe fondal de torsie, Ruperea chistului, Distoție la naștere, Compresia țesuturilor adiacente, Transformarea neoplazică, Proces aderențial, Ascita, Edeme ale organelor genitale externe, Autoamputarea ovarului afectat, Hipoplazia pulmonară secundară.

Menționăm că torsia chistului asociază complicații în mod cascader ca: hemoragie intrachistică (11%) – formarea chistului hemoragic, infarct, hemoperitoneum, ascita, calcificarea peretelui chistului, formarea aderenților, necrotizarea cu autoamputare.

Pe când compresia organelor și țesuturilor adiacente asociază ocluzie intestinală parțială și a tractului renourinar, compresia v.cava inferioară, dereglări funcționale hemodinamice intercardiace, agenezia pulmonară secundară (în prezența chistului ovarian de dimensiuni majore), etc.

Torsia chistului ovarian la făt și nou-născut are la bază particularitățile aparatului ligamentar, care este nedevelopat ca urmare al sintezei insuficiente a colagenului și extensibilitatea mai mare și ca rezultat al efectului estrogenic placentar și matern dar și al particularităților anatomice ca pelvisul mic în volum iar anexele uterine localizate în cavitatea abdominală. Destul de frecvent sunt torsionate anexele pe dreapta, ca urmare a localizării mai intime a ovarului stâng și colonului sigmoid. La făt pot fi prezente și unele semne indirecte ca tahicardia, ca urmare al anemiei în hemoragia masivă intrachistică sau compresiei vaselor ovariene în cazul torsiei, care duc la dereglări ale hemodinamicii și totodată asociază hipoxie la făt sau polihidroamnios, rezultat al ocluziei intestinale deoarece are loc compresia mecanică a intestinului de către chistul ovarian. Nou născuții pot prezenta dureri abdominale, distensia abdominală, frisoane, vome repetate, cât și manifeste clinice ale crizei hormonale ca îngurgitarea sânelor, hemoragie vaginală, etc. Chisturile ovariene mici depistate intrauterin nu modifică nașterea, fiind indicată nașterea pe calea naturală, pe când în chistele ovariene cu diametrul mai mari de 10 cm va fi recomandată nașterea prin operația cezariană, fapt ce permite de a evita dezvoltarea complicațiilor - ruperea și torsia chistului

Tradițional se consideră că rezolvarea chirurgicală este indicată în chisturile ovariene cu dimensiuni mari sau în prezența complicațiilor .

Actualmente se afirmă că managementul chisturilor ovariene la făt este următorul:

1. în prezența chistului ovarian simplu mic și asimptomatic este indicată evaluarea clinic-imagistică în dinamica
2. în prezența chistului ovarian simplu dar de dimensiuni mari și cu semne clinice suspecte este indicat tratamentul chirurgical
3. în prezența chistului ovarian complex depistat intrauterin va fi indicată nașterea prenatală prin operație cezareană și ulterior - tratament chirurgical
4. în prezența chistului ovarian complex depistat la un nou-născut este indicat tratament chirurgical.

Ca și concluzie s-ar putea spune că:

- Chisturile ovariene la făt sunt prezente doar în 5% din totalitatea formațiunilor tumorale abdominale, iar afecțiunea este cu atât mai severă cu cât complicațiile lor sunt decelate la etapele tardive
- Chisturile ovariene de dimensiuni mici și necomplicate necesită supraveghere în dinamica pe o perioadă până la 6 luni
- Chisturile ovariene cu dimensiunile mai mari de 5 cm destul de frecvent dezvoltă complicații
- Managementul medico-chirurgical al pacienților cu chiste ale ovarelor depinde de dimensiunile, de prezența complicațiilor
- Chisturile ovariene la făt se pot decela în ultimele 2-6 săptămâni de gestație ceea ce permite diagnosticul diferențial cu alte formațiunile chistice intraabdominale
- Tratamentul chirurgical urmărește profilaxia complicațiilor

### **Bibliografia:**

1. Akın MA, Akın L, Özbek S, Tireli G, Kavuncuoğlu S, Sander S, Akçakuş M, Güneş T, Öztürk MA, Kurtoğlu S. Fetal-neonatal ovarian cysts--their monitoring and management: retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(1):28-33.
2. Carlson DH, Griscom TN Ovarian cysts in the newborn *Am J Roentgenol* 1972; 111:664-672
3. Melinte-Popescu A-S, Popa R-F, Harabor V, Nechita A et al Managing fetal ovarian cysts: clinical experience with a rare disorder. *Medicina*, 2023; 59(4):715
4. Rotar IC, Tudorache S, Stăicu A, Popa-Stanila R, Constantin R, Surcel M, Zaharie GC, Mureșan D Fetal Ovarian Cysts: Prenatal Diagnosis Using Ultrasound and MRI. Management and Postnatal Outcome-our Centers Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2021, dec. 31;12(1):89

5. Sibirskaya E.V., Karachentsova I.V., Minazhetdinova A.R., Chernysheva M.Yu., Khairullina A.A. Prenatal and Postnatal Diagnosis of Intrauterine Ovarian Torsion. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023; 22(3):241–245
6. Yvonne Cheng Ovarina cysts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, V225, 15 november 2021, p.1323-1325
7. Демидов В.Н., Машинец Н.В. Осложнённое течение кист яичников у плода и их ультразвуковая диагностика. *Акушерство и гинекология* №8-2, 2012
8. Иваницкая ОН, Одегова НО, Андреева ЕН. Киста яичников у плода. Особенности пренатальной диагностики и постнатальный исход. *Российский вестник акушерф-гинеколога*. Т20, №1, 2020, с 73-80

## **MALFORMAȚII BRONHOPULMONARE LA COPIII PREMATURI – RISCURI ȘI SOLUȚII**

*Eva Gudumac*<sup>1,3</sup>, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med.,  
*Alina Danila*<sup>1,3</sup>, asistent universitar, dr.șt.med., *Iana Coropceanu*<sup>2</sup>, medic  
rezident, *Svetlana Șciuca*<sup>2</sup>, m.c. al AȘM, prof.univ., dr.hab.șt.med.

<sup>1</sup>*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică  
„Natalia Gheorghiu”*,

<sup>2</sup>*Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

<sup>3</sup>*IMSP IMC, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică  
„Natalia Gheorghiu”*

### **Abstract**

#### **Bronchopulmonary Malformations in Preterm Children – Risks and Solutions**

Congenital bronchial malformations are rare anomalies of the respiratory tract that arise during embryogenesis. These malformations can impair respiratory function from birth or remain asymptomatic until later in life. The severity ranges from minor forms, incidentally discovered, to complex malformations requiring surgical intervention. Bronchopulmonary malformations may be associated with genetic abnormalities, including mutations in genes involved in airway development. Genetic factors, such as mutations and chromosomal anomalies, play a critical role in the etiology of bronchial tree malformations. Pathophysiologically, bronchial malformations cause airflow obstruction and hypoventilation, leading to hypoxia and recurrent pulmonary infections. Prenatal exposure to teratogenic substances is a key factor in the development of bronchopulmonary malformations. Major teratogenic factors include smoking and alcohol, both associated with pulmonary hypoplasia and bronchial branching defects. Teratogenic medications, such as thalidomide and anticonvulsants, can impair lung development, while vitamin A deficiency is linked to severe respiratory tract malformations.

#### **Actualitate.**

Malformațiile bronșice congenitale sunt anomalii rare ale căilor respiratorii, care apar în perioada embriogenezei. Acestea pot afecta funcția respiratorie încă de la naștere sau pot rămâne asimptomatice până la o vârstă mai mare. Severitatea variază de la forme minore, descoperite accidental, până

la malformații complexe, care necesită intervenție chirurgicală. Detectarea și tratamentul precoce sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor și optimizarea prognosticului [5, 6]. Malformațiile bronhopulmonare pot fi asociate cu anomalii genetice, inclusiv mutații ale genelor implicate în dezvoltarea căilor respiratorii, cum ar fi genele FGF (fibroblast growth factor) și SHH (Sonic Hedgehog). Anomaliile cromozomiale, inclusiv sindroamele genetice complexe precum sindromul Down și sindromul VACTERL, sunt frecvent asociate cu malformații pulmonare. Studiile genetice au identificat mutații specifice care afectează ramificarea bronșică și diferențierea celulelor epiteliale, contribuind astfel la dezvoltarea anormală a parenchimului pulmonar [8]. Factorii genetici, cum ar fi mutațiile și anomaliile cromozomiale, joacă un rol esențial în etiologia malformațiilor arborelui bronșic. Fiziopatologic, malformațiile bronșice determină obstrucția fluxului de aer și hipoventilația, ceea ce duce la hipoxie și infecții pulmonare recurente [1, 12].

Expunerea prenatală la substanțe teratogene joacă un rol esențial în dezvoltarea malformațiilor bronhopulmonare. Principalii factori teratogeni includ: fumatul și alcoolul ce sunt asociate cu hipoplazie pulmonară și defecte de ramificare bronșică. Medicamentele teratogene cum ar fi talidomida și anticonvulsivantele, pot afecta dezvoltarea pulmonară, iar deficitul de vitamina A ce este esențial pentru diferențierea celulară, asociat cu malformații severe ale căilor respiratorii. Expunerea prenatală la substanțe teratogene și deficitul de vitamina A contribuie, de asemenea, la apariția anomaliilor bronhopulmonare [2, 4].

Epidemiologie, factori de risc genetic și teratogen. Epidemiologia malformațiilor bronșice congenitale este complexă, reflectând diversitatea acestor anomalii rare. Aceste malformații reprezintă între 5% și 18% din totalul anomaliilor congenitale pulmonare, cu o incidență estimată la 30–42 de cazuri la 100.000 de nașteri [12, 14, 15]. Clasificarea malformațiilor bronșice se bazează pe tipul și localizarea lor. Agenzia bronșică, caracterizată prin absența unui bronh principal, este asociată cu colaps pulmonar sever. Hipoplazia bronșică implică o dezvoltare incompletă a bronhului, ceea ce reduce eficiența ventilației. Traheobronhomegalia reprezintă o dilatare exagerată a căilor respiratorii, cauzată de slăbiciunea peretelui bronșic. Fistulele bronho-esofagiene permit trecerea conținutului esofagian în căile respiratorii, predispunând la infecții. Bronșiectaziile congenitale sunt dilatări patologice ale bronhiilor, predispușe la acumularea de mucus și infecții recurente [12, 14, 15].

Agenzia bronșică este adesea asociată cu anomalii genetice, inclusiv sindromul VACTERL și sindromul Klippel-Feil. Studiile genetice au identificat mutații în genele implicate în dezvoltarea pulmonară, cum ar fi SHH (Sonic Hedgehog) și FGF10, care influențează ramificarea bronșică și dezvoltarea plămânilor. Prevalența agenției bronșice este estimată la 34 cazuri la 1000000 născuți vii și 1 caz la 10000-15000 de autopsii cu predominanță la genul feminin. Apare mai frecvent pe partea dreaptă și este asociată cu alte anomalii congenitale, în special cardiovasculare [4, 16].

Hipoplazia bronșică poate fi asociată cu sindromul Potter, determinat de anomalii renale și oligohidramnios. Genele implicate în procesul de dezvoltare includ GATA6 și HNF1B, care influențează diferențierea celulară și morfogeneza pulmonară. În populația generală, incidența hipoplaziei pulmonare variază de la 0,9 la 1,1 la 1000 de născuți vii, cu o valoare aproximativă de 1,4 la 1000 de născuți [9].

Traheobronhomegalia se constată deseori în context familia, astfel se suspectează o componentă genetică în patogenia aștei anomalii, deși mecanismele genetice nu sunt complet înțelese. Sunt implicate mutații care afectează sinteza elastinei și a colagenului, esențiale pentru structura peretelui bronșic. Prevalența este rară și predominantă la genul masculin. În pediatrie, este diagnosticată mai frecvent după infecții recurente. Cazurile sunt subraportate, ceea ce complică estimările precise ale incidenței [6].

Fistulele bronho-esofagiene sunt asociate cu sindroame genetice complexe, cum ar fi VACTERL, care implică mutații în genele FOXC2 și ZIC3, responsabile pentru dezvoltarea corectă a tractului respirator și digestiv. Incidența este estimată la 1 caz la 2.500 de nașteri, fiind mai frecventă la băieți. Asocierea cu atrezia esofagiană este comună, iar prematurii sunt mai predispuși la complicații [7, 11].

Bronșiectaziile congenitale pot apărea ca parte a unor sindroame genetice, inclusiv fibroza chistică (CFTR) și sindromul Kartagener. Mutațiile în genele implicate în motilitatea cililor sunt frecvente, conducând la clearance-ul defectuos al secrețiilor. Este o patologie rară, dar frecvent asociate cu imunodeficiențe și boli ciliare. Estimările privind prevalența bronșiectaziei sunt limitate, iar datele disponibile sugerează o variabilitate semnificativă a acesteia, cu valori care pot varia de la 0,2 la 735,0 cazuri la 100.000 de copii. Această disparitate indică dificultatea obținerii unor estimări precise și poate reflecta diferențe în diagnosticare și raportare în diverse regiuni [3].



Diagnosticul clinic. Tabloul clinic al malformațiilor bronșice este variabil și depinde de tipul și severitatea anomaliilor. Copiii pot prezenta dispnee progresivă și wheezing persistent, manifestări comune în obstrucțiile căilor respiratorii. Tusea cronică, frecvent asociată cu infecții respiratorii recurente, cum ar fi bronșitele și pneumoniile, necesită tratamente repetate cu antibiotice. În cazurile severe, cianoza indică hipoxie severă, iar deformările toracice, precum asimetria, sunt evidente, apărând ca urmare a compensării mecanice a hemitoracelui afectat. De asemenea, pacienții pot experimenta oboseală și intoleranță la efort, reflectând limitările funcției pulmonare [12, 14, 15, 17].

Diagnosticul malformațiilor bronșice la copii necesită o abordare complexă, bazată pe investigații imagistice și teste funcționale. Radiografia toracică reprezintă prima linie de investigare, oferind indicii despre atelectazii, hiperinflamare sau deviația structurilor mediastinale. Pentru o evaluare mai detaliată, tomografia computerizată este considerată standardul de aur, permițând vizualizarea exactă a anomaliilor bronșice. Rezonanța magnetică este utilizată în cazurile complexe, în special pentru a evalua structurile adiacente fără expunere la radiații. Bronhoscopia permite vizualizarea directă a arborelui bronșic și prelevarea de biopsii în scop diagnostic sau terapeutic. Teste funcționale pulmonare, cum ar fi spirometria, sunt importante pentru a determina gradul de afectare a funcției respiratorii. Acestea pot evidenția restricții sau obstrucții ale fluxului de aer, orientând astfel tratamentul [5, 13, 12, 15, 17].

Tratamentul multidisciplinar. Tratamentul malformațiilor bronșice este individualizat în funcție de tipul și severitatea acestora, implicând atât măsuri conservative, cât și intervenții chirurgicale. Managementul conservativ cuprinde kinetoterapia respiratorie, care facilitează mobilizarea secrețiilor și îmbunătățește ventilația, alături de antibioterapie adaptată sensibilității bacteriene pentru tratarea infecțiilor recurente. Bronhodilatatoarele și corticosteroizii inhalatori sunt folosiți pentru reducerea inflamației și ameliorarea obstrucției bronșice. În cazurile severe, intervențiile chirurgicale, precum rezecția segmentară sau lobară, devin esențiale pentru îndepărtarea segmentelor afectate. Corecția fistulelor bronho-esofagiene este crucială pentru prevenirea aspirației și a complicațiilor pulmonare asociate. Supravegherea pe termen lung este indispensabilă, necesitând implicarea unei echipe multidisciplinare formată din pneumologi, chirurghi toracici, kinetoterapeuți și pediatri, pentru a monitoriza complicațiile și a ajusta tratamentul conform evoluției clinice [1, 5, 13].

Malformațiile bronhopulmonare constituie în continuare un domeniu complex în chirurgia pediatrică, datorită diversității manifestărilor clinice, dificultăților de diagnostic și provocărilor legate de tratamentul medico-chirurgical oportun. Morbiditatea asociată cu patologii pulmonare congenitale variază între 1,4-40% și reprezintă aproximativ 3,6% din spitalizările în chirurgia toracică, respectiv 18,4% din totalul spitalizărilor pentru patologii pulmonare cronice.

Evoluție și prognostic. Pacienții cu malformații bronhopulmonare prezintă adesea o evoluție clinică lentă sau asimptomatică, mai ales în perioada sugarului, iar simptomele apar sub forma unui proces inflamator, care complică examenul clinic detaliat și întârzie stabilirea unui diagnostic corect și în timp util. În alte cazuri, manifestările clinice sunt mai evidente și impun o intervenție chirurgicală de urgență.

Complicațiile multiple care pot apărea pe parcursul evoluției bolii subliniază necesitatea studierii aspectelor patogenetice ale malformațiilor, care pot surveni atât în perioada intrauterină, cât și postnatal. De multe ori, semnele clinice sunt tardive și se manifestă doar după apariția unor complicații inflamator-infecțioase sau sunt descoperite ocazional, în contextul unor malformații asociate ale altor sisteme. Absența simptomelor clinico-funcționale poate fi explicată prin mecanismele compensatorii ale organismului în creștere, iar anomaliile morfologice sunt frecvent însoțite de un proces inflamator persistent, ceea ce face dificil diagnosticarea malformațiilor preexistente. Un grup special de risc în evoluția MBP și diagnosticul tardiv al acestora îl constituie nou-născuții, în special prematurii, care prezintă imaturitate tisulară pulmonară și malformații asociate ale altor organe și sisteme.

### **Concluzii.**

Abordarea actuală în stabilirea unui diagnostic cert de malformație bronhopulmonară și rezolvarea medicală a acestor cazuri impune un studiu complex al particularităților morfologice ale anomaliilor bronhopulmonare, în raport cu vârsta pacientului, în special în perioada neonatală la copiii prematuri. În acest context, malformațiile bronșice congenitale necesită o abordare diagnostică și terapeutică complexă. Progresele în imagistica medicală și tehnicile minim invazive au îmbunătățit semnificativ rezultatele tratamentului. Diagnosticul precoce și intervențiile chirurgicale corecte sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor. Colaborarea multidisciplinară este esențială în managementul acestor pacienți.

## **Bibliografie**

1. Alice King, et all. Surgical Management of Congenital Lung Malformations in Neoreviews, 2023
2. Amir Sarayani, et all. Prenatal exposure to teratogenic medications in the era of Risk Evaluation and Mitigation Strategies. In: American Journal of Obstetrics, Gynecology, 2022.
3. Bourama Kané, et all. Isolated Right Pulmonary Agenesis in a 2-Month-Old Infant in the Pediatric Ward of Hospital of Mali. Open Journal of Pediatrics, 2020.
4. Brittany N Hegde, KuoJen Tsao, Shinjiro Hirose. Management of Congenital Lung Malformations. Clinics in perinatology, 2022.
5. Eduards Krustins, Zaiga Kravale, Atis Buls. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: A literature review. Respiratory Medicine, 2013.
6. Calaras D., Sciuca S., Selevestru R., David A., Coropceanu I., Buga N., Bernic J., Gudumac E. Bronchial malformations in children: anatomical diversity and clinical-imaging features In: European Respiratory Journal. Annual Congress European Respiratory Society. 2024, Vol. 64, Issue Suppl. 68, <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA547>
7. Giovanna Cancemi, et all. Congenital Lung Malformations: A Pictorial Review of Imaging Findings and a Practical Guide for Diagnosis. Children, 2024.
8. Naramreddy Sudheesh Reddy, et all. Complex Congenital Anomalies: A Case Report of Left Pulmonary Hypoplasia, Absent Left Pulmonary Artery, and Congenital Heart Disease in an 11-Month-Old Male Child. Cureus, 2024.
9. Paula Vanessa Valverde Dinamarca and Cesar Cilento Ponce. Pulmonary agenesis and respiratory failure in childhood. Autopsy Case Reports, 2015.
10. Paul Costin Pariza, et all. VACTERL association in a fetus with multiple congenital malformations – Case report. Journal of Medicine and Life, 2021.
11. Rossella Lamberti, et all.. Congenital pulmonary airways malformation: state of the art review. Pediatric Respiratory Journal, 2023.
12. Shaun M. Kunisaki, Robert, Jane Meyerhoff, Johns Hopkins. Narrative review of congenital lung lesions. Translational Pediatrics, 2021.
13. Şciuca S., Petrovici V., Selevestru R., Neamţu L., Adam I., Balaneţchi L., Tomacinschi C. Bronşiectaziile la copii. Chişinău, Tipografia Centrală, 2018, 360p.
14. David A., Coropceanu I., Mighic C., Gudumac E., Şciuca S. Unilateral lung agenesis – rare congenital malformation diagnosed in infants. In: Romanian Journal of Pediatrics. Vol. 73, N 2, 2024, p.83-87. doi: 10.37897/RJP.2024.2.4

## GENETIC ASPECTS OF PREGNANCY LOSS

*Victoria Sacara, I. Opalco, S. Gladun*

*Institute of Mother and Child,*

*Centre of Reproductive Health and Medical Genetics,*

*Chisinau, Republic of Moldova*

Pregnancy loss, often referred to as miscarriage or fetal loss, is a complex and multifactorial phenomenon influenced by genetic, environmental, immunological, and anatomical factors. Understanding the genetic aspects that contribute to pregnancy loss is crucial, as it can provide insights into prevention and management strategies. This discussion will focus on chromosomal abnormalities, gene mutations, polygenic risk factors, and epigenetic influences related to pregnancy loss.

One of the most significant genetic factors contributing to pregnancy loss is chromosomal abnormalities. These abnormalities can occur in several forms, including aneuploidy, structural rearrangements, and translocations:

1. *Aneuploidy* refers to an abnormal number of chromosomes, which can lead to developmental issues in the embryo. The most common aneuploidies are trisomies, such as Trisomy 21 (Down syndrome), and monosomies, such as Turner syndrome (45,X). Current estimates indicate that approximately 50-60% of early pregnancy losses are attributable to chromosomal abnormalities, primarily aneuploidies [1]
2. *Structural Chromosomal Abnormalities*, such as deletions and duplications of chromosomal segments, can also lead to pregnancy loss. These abnormalities may arise from errors during meiosis or can be inherited from one or both parents. Parent-of-origin effects have been observed in some cases, where an imbalance leads to different clinical outcomes depending on whether the mutation is inherited from the mother or father [2].

Understanding gene mutations that contribute to pregnancy loss involves exploring how specific changes in DNA can affect various physiological processes critical for maintaining pregnancy. Different types of gene mutations may lead to hormonal imbalances, immune dysfunctions, and coagulation disorders that negatively affect pregnancy outcomes.

*Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)* are variations at a single nucleotide position in the DNA sequence among individuals. Some SNPs are benign, while others can influence gene function and increase the risk of pregnancy loss:

1. Hormonal Receptors: Variants in progesterone (PGR) and estrogen (ESR) receptor genes can lead to altered sensitivity to these hormones, affecting uterine lining receptivity and progesterone's role in maintaining pregnancy [3].

2. Insertions and Deletions (Indels) Indels are mutations where nucleotides are added or removed from the DNA sequence. These can lead to frameshifts and significantly alter protein function: Mutations in genes such as F5 (Factor V) and F2 (Prothrombin) can disrupt blood clotting mechanisms. For example, the Factor V Leiden mutation (an important G1691A SNP) increases the risk of thrombosis, which can in turn lead to placental insufficiency and recurrent miscarriages [4].

3. Copy Number Variants (CNVs) are large segments of the genome that are duplicated or deleted. These mutations can disrupt multiple genes simultaneously, leading to a range of developmental issues: CNVs affecting genes involved in endometrial receptivity and placentation can lead to implantation failure. Research has suggested that certain CNVs contribute to variations in human chorionic gonadotropin (hCG) production, which is critical for signaling pregnancy [6].

4. Mitochondrial Mutations. Mitochondria are the powerhouses of the cell, and mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) can impair energy production, which is particularly critical during early embryogenesis. Mitochondrial dysfunction due to mutations can lead to poor embryonic development. Maternal mitochondrial genetics can affect the viability of the embryo, and specific mutations have been associated with recurrent miscarriages [7].

5. Polygenic Risk Factors. Recent studies have highlighted the role of polygenic risk factors in pregnancy loss, where multiple genes contribute to the risk collectively rather than relying on single mutations. This polygenic approach acknowledges the multifactorial nature of pregnancy maintenance. Genome-Wide Association Studies (GWAS) have identified certain loci associated with recurrent miscarriages. For instance, variations in areas of the genome linked to inflammatory pathways and uterine receptivity have been associated with higher rates of pregnancy loss [8].

Folate (vitamin B9) is crucial for DNA synthesis, repair, and methylation, making it essential for proper embryonic development. Genetic variations in folate metabolism may impact pregnancy outcomes. Gene MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase) is vital for converting dietary folate into

its active form. Variants (such as C677T) can lead to reduced enzyme activity, affecting folate levels in the body. Reduced folate availability may compromise DNA synthesis and methylation processes, potentially increasing the risk of miscarriage by affecting fetal development and placentation [9, 10]. MTR (Methionine Synthase) and MTRR (Methionine Synthase Reductase). These genes are involved in the remethylation of homocysteine to methionine and are critical for the folate cycle. Variants can lead to elevated homocysteine levels, which have been linked to adverse pregnancy outcomes, including miscarriage.

Endothelial cells line blood vessels and are crucial for maintaining vascular health, which is essential for adequate blood supply to the placenta. NOS3 (Endothelial Nitric Oxide Synthase). This gene produces nitric oxide (NO), a molecule that regulates blood flow and vascular tone. Dysfunctional NO production due to genetic variants can lead to impaired uteroplacental blood flow, increasing the risk of pregnancy complications, including miscarriage.

ACE (Angiotensin-Converting Enzyme). This gene is part of the renin-angiotensin system and influences vascular tone and fluid balance. Certain polymorphisms may predispose individuals to hypertension and vascular complications, potentially affecting placental perfusion and fetal development.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). VEGF is crucial for angiogenesis and maintaining endothelial function. Genetic variations can influence placental blood vessel formation and function, impacting nutrient and oxygen delivery to the developing fetus.

Genes for Chorionic and Placental Growth Factors play a critical role in the development and function of the placenta, which is essential for a successful pregnancy. PLGF (Placental Growth Factor) gene promotes angiogenesis and is critical for placental development. Variants may disrupt normal placental growth and vascularization, compromising placental function and increasing miscarriage risk.

FGF (Fibroblast Growth Factor) Family. FGFs are involved in cell proliferation, differentiation, and angiogenesis. Imbalances in FGF signaling can affect embryonic development and placental function, leading to an increased risk of pregnancy loss. HGF (Hepatocyte Growth Factor) known for its role in liver regeneration, HGF also has functions in angiogenesis and cell growth. Alterations in HGF signaling pathways may impair placental development and function, thus impacting pregnancy viability.

The interaction between these genetic factors and environmental influences (like nutrition, smoking, or pre-existing health conditions) can significantly

modulate miscarriage risk. For example, adequate folate intake can help mitigate risks associated with MTHFR mutations. Understanding these genetic factors can guide prenatal care and interventions. For instance, ensuring sufficient folate levels before and during pregnancy may help reduce risks for those.

Epigenetics refers to heritable changes in gene expression that do not involve alterations to the underlying DNA sequence. Epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modification, can significantly affect the development and outcome of pregnancy. DNA Methylation patterns in genes associated with endometrial receptivity and placentation can impact implantation success and fetal development. Altered methylation can lead to abnormal gene expression, contributing to pregnancy loss [11]. Maternal epigenetics also plays a crucial role in pregnancy outcomes. Conditions like obesity, diabetes, and advanced maternal age can lead to epigenetic changes that affect placental function and fetal development.

**Immune Response Dysregulation.** The immune system's role in pregnancy is crucial, as it must balance tolerance toward the developing fetus with the ability to defend against pathogens. Certain gene mutations can lead to an inappropriate immune response: Cytokine Polymorphisms: Mutations in inflammatory cytokine genes (e.g., TNF- $\alpha$ ) may cause an imbalance in the immune environment, leading to conditions such as recurrent pregnancy loss due to increased inflammation at the maternal-fetal interface [12].

**Conclusion:** Genetic factors significantly contribute to pregnancy loss through various mechanisms, including chromosomal abnormalities, gene mutations, polygenic influences, and epigenetic changes. Understanding these genetic contributions is essential for developing effective strategies for prevention and management of pregnancies at risk for loss. Ongoing research is crucial to unravel the complex genetic landscape associated with pregnancy outcomes, which will ultimately improve clinical practices and enhance understanding of reproductive health.

## Reference:

1. 1.Jouan, L., et al. (2018). "Aneuploidy in Human Preimplantation Embryos: Impacts on Clinical Outcomes". *Human Reproduction Update*, 24(5), 663-677.
2. 2.Kearney, H. M., et al. (2011). "Diagnostic Findings from the Chromosomal Microarray Evaluation of Prenatal Diagnostic Samples". *Genetics in Medicine*, 13(6), 502-510.
3. 3.Harlow, J., et al. (2019). "Single Nucleotide Polymorphisms in the Progesterone Receptor Gene and Risk of Pregnancy Loss". *American Journal of Reproductive Immunology*, 81(4), e13100.
4. 4.Reilly, M. P., et al. (2020). "Genetic Factors Contributing to Recurrent Pregnancy Loss: The Role of Thrombophilia". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(1), 214-229.
5. 5.Zhang, X., & Hu, Y. (2019). "Copy Number Variants in Human Reproduction: A Review". *Human Reproduction Update*, 25(5), 683-697.
6. Wang, Y., et al. (2020). "Mitochondrial DNA Mutations in Human Health and Diseases". *Nature Reviews Genetics*, 21(5), 291-306.
7. Duffy, D. L., et al. (2018). "A Genetic Basis for Miscarriage". *European Journal of Human Genetics*, 26(3), 386-393.
8. Haddad E, Hoening M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019 Nov 19;7:481. doi: 10.3389/fped.2019.00481. PMID: 31803700; PMCID: PMC6877719.
9. Hlistun, Victoria, Vitalie Scurtu, Constantin Boiciuc, Natalia Uşurelu, Victoria Sacară. (2014). Dereglări la nivelul genelor ciclului folat și metioninic la femei cu pierderi reproductive. In: *Buletin de perinatologie* 63 (3), 39-43.
10. Aghajanova, L., et al. (2010). "Epigenetics of Human Reproduction: The Role of DNA Methylation". *Reproductive BioMedicine Online*, 20(3), 353-361.
11. Gapp, K., et al. (2014). "Implications of Transgenerational Epigenetic Inheritance for Human Health". *Nature Reviews Genetics*, 15(9), 493-504.
12. Elhence, P., et al. (2019). "The Role of Cytokines in Pregnancy Loss: A Review". *International Journal of Reproductive Medicine*, 2019, Article ID 7386741.



# TULBURĂRILR COGNITIVE ÎN CONTEXTUL PREMATURITĂȚII ÎN RÂNDUL COPILOR DE VÂRSTĂ PREȘCOLARĂ

*Calcîi Cornelia <sup>1</sup>, Hadjiu Svetlana <sup>1</sup>, Groppa Stanislav <sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie*

*<sup>2</sup>Catedra de Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

## **Introducere**

Se cunoaște că prematurii cu greutate mică și foarte mică la naștere prezintă un risc înalt pentru tulburări de dezvoltare, printre care se numără și tulburările cognitive. Astfel monitorizarea acestora pe parcursul anilor ne poate ajuta la depistarea precoce ale acestora, în vederea optimizării managementului terapeutic și psihopedagogic.

**Scopul:** determinarea tulburărilor cognitive la copiii născuți prematur, cu greutate mică și foarte mică, pe parcursul primilor 7 ani de viață.

## **Metode**

În incinta Institutului Mamei și Copilului au fost urmăriți 25 copii născuți prematur, spitalizați în secțiile de Neurologie, pe parcursul anilor 2019-2024, în vederea determinării eventualelor tulburări cognitive, prin utilizarea testelor standartizate.

## **Rezultate**

Pe parcursul anilor copiii au fost testați la vârstele de 1 an, 3 ani, 5 ani și 7 ani. Nivelul de funcționare cognitivă deficicientă a fost similară la același copil la vârsta de 1 an și la vârsta de 7 ani, întâlnindu-se în 80% cazuri. Deficiența cognitivă ușoară a fost remarcată în 40 % cazuri, medie-30 % , iar cea severă la 30% copii. Fetițele au avut un nivel cognitiv mai sporit comparativ cu băieții (în mediu 60 puncte), pe parcursul celor patru testări. Printre factorii asociați prognosticului cognitiv nefavorabil au fost hemoragia intraventriculară, ventilația mecanică de durată, convulsiile neonatale, care au fost determinate în respectiv 6 cazuri, 8 cazuri și 5 cazuri.

## **Concluzii**

Nivelul cognitiv scăzut este frecvent întâlnit în rândul copiilor născuți prematur, cu predilecție în rândul băieților, iar nivelul acestuia la vârsta de 1 an este un factor de prognostic nefavorabil pentru vârsta de 7 ani, unde se întâlnește în aceeași frecvență.

# COGNITIVE DISORDERS IN THE CONTEXT OF PREMATURITY AMONG CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

*Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Groppa Stanislav*

**Introduction:** low and very low birth weight preterm infants are known to be a high risk for developmental disorders, including cognitive impairment. Thus, monitoring them over the years can help us to detect early cognitive problems, in order to optimize the therapeutic and psychological management.

**Aim:** to determine cognitive impairment in children born prematurely, with low and very low weight, during the first 7 years of life.

**Methods:** in the Hospital of Mother and Child Health Care were followed 25 premature babies, hospitalized in Neurology Departments, during 2019-2024, in order to determine possible cognitive disorders, by using standardized tests.

**Results:** during a period of time the children were tested at the ages of 1 Year, 3 years, 5 years and 7 years. The level of impaired cognitive functioning was similar in the same child at the age of 1 year and at the age of 7 years, occurring in 80% of cases. Mild cognitive impairment was noted in 40% cases, moderate -30 % and severe in 30% children. Girls had a higher cognitive level compared to boys (in average 60 p) . Among the factors associated with unfavorable cognitive prognosis were intraventricular hemorrhage, long-term mechanical ventilation, neonatal seizures, which were determined in respectively 6 cases, 8 cases and 5 cases.

**Conclusions:** low cognitive level is common among children born prematurely, with predilection among boys, and its level at the age of 1 year is an unfavorable prognostic factor for the age of 7 years, where it occurs in the same frequency.

# DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR – ABORDĂRI CLINICO-IMAGISTICE

*Aliona Cotoman*<sup>2</sup>, pediatru pneumolog, *Rodica Selevestru*<sup>1</sup>, dr. șt. med., conf. univ. *Svetlana Șciuca*<sup>1</sup>, dr. hab. șt. med., prof. univer., membru cor. AȘM,

<sup>1</sup>*Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău,*

<sup>2</sup>*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

## Rezumat

**Întroducere.** Displazia bronhopulmonară (DBP) – este definită ca boala pulmonară cronică a prematurilor care dezvoltă detresă respiratorie postnatal și necesită aport suplimentar prelungit de oxigen. DBP este o complicație frecventă pe termen lung a nașterii premature. Aspectul radiografiei toracice și capacitatea de supraviețuire au evoluat de la prima descriere a DBP în 1967, datorită perfecționării tehnicilor ventilației pulmonare, strategiilor clinice și a introducerii surfactantului la sfârșitul secolului trecut. Explorările imagistice contemporane au o mare influență asupra rezultatelor ce duc la un management optim și terapeutic.

**Scopul studiului** a fost de a analiza datele clinico-imagistice la prematurii diagnosticați cu displazie bronhopulmonară.

**Metode.** Studiul reprezintă o analiză a unei cohorte de 105 prematuri, cu antecedente de naștere prematură și sindrom de detresă respiratorie confirmat în perioada neonatală, evaluați la Clinica de Pneumologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Eșantionul de studiu a inclus 53 de copii diagnosticați cu DBP, iar grupul de control a fost format din 52 de copii născuți prematur, care nu au dezvoltat DBP. Toți copiii au fost supuși unei evaluări anamnestice și clinico-paraclinice, care a inclus și examene imagistice pulmonare. Datele analizate statistic folosind programul SPSS, versiunea 20.

**Rezultate.** Au fost analizate imagini radiologice care au evidențiat modificări specifice, cum ar fi atelectazia discoidă la pacienții cu DBP ( $\chi^2=15,431$ ;  $p<0,0001$ ), atelectazia subsegmentară ( $\chi^2=5,586$ ;  $p=0,018$ ), zone de emfizem pulmonar ( $\chi^2=37,182$ ;  $p<0,0001$ ), sectoare opace de fibroză ( $\chi^2=18,911$ ;  $p<0,0001$ ), semne de hipertransparentă pulmonară ( $\chi^2=28,843$ ;  $p<0,0001$ ) și formațiuni microchistice ( $\chi^2=18,482$ ;  $p<0,0001$ ), care au fost asociate cu dezvoltarea DBP.

**Concluzii.** Factorii neonatali (vârsta gestațională la naștere, greutatea la naștere) și modificările radiologice (atelectazie discoidă, atelectazie subsegmentară, zone de emfizem pulmonar, sectoare opace de fibroză, semne de hipertransparență pulmonară, formațiuni microchistice) oferă informații relevante care susțin confirmarea diagnosticului de DBP.

**Cuvinte cheie:** displazie bronhopulmonară, examen radiologic, prematur.

## Summary

**Introduction.** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) – chronic lung disease of premature infants who develop postnatal respiratory distress and require prolonged supplemental oxygen. BPD is a common long-term complication of preterm birth. Chest radiographic appearance and survival have evolved since the first description of DBP in 1967, due to improved ventilation and clinical strategies and the introduction of surfactant in the early 1990. Contemporary imaging care has a great influence on outcomes leading to a management optimal therapeutic

**The aim of the study** was to analyze clinical-imaging data in preterm infants diagnosed with bronchopulmonary dysplasia.

**Methods.** The study represents an analysis of a cohort of 105 premature babies, with a history of premature birth and respiratory distress syndrome confirmed in the neonatal period, evaluated at the Pulmonology Clinic of the Mother and Child Institute. The study group included 53 children diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, and the control group consisted of 52 children who did not develop DBP. All participants underwent anamnestic and clinical-paraclinical evaluation, which also included pulmonary imaging examinations. Data were statistical analysis was performed using SPSS, vers.20.

**Results.** Radiological images were analyzed that revealed specific changes, such as discoid atelectasis in patients with DBP ( $\chi^2=15.431$ ;  $p<0.0001$ ), subsegmental atelectasis ( $\chi^2=5.586$ ;  $p=0.018$ ), areas of emphysema pulmonary ( $\chi^2=37.182$ ;  $p<0.0001$ ), opaque sectors of fibrosis ( $\chi^2=18.911$ ;  $p<0.0001$ ), signs of lung hypertransparency ( $\chi^2=28.843$ ;  $p<0.0001$ ) and microcystic formations ( $\chi^2=18.482$ ;  $p<0.0001$ ), which were associated with the BPD .

**Conclusions.** The changes observed in the radiological examination - discoid atelectasis, subsegmental atelectasis, areas of pulmonary emphysema, opaque sectors of fibrosis, signs of lung hypertransparency, microcystic formations, provides relevant information that supports confirmation of the diagnosis DBP.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, radiological examination, premature.

## Introducere

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o afecțiune pulmonară cronică ce poate apărea la copiii prematuri care au avut dificultăți respiratorii severe și au fost tratați cu oxigen suplimentar în perioada neonatală. Semnele clinice ale DBP sunt adesea caracterizate de simptome bronhoobstructive recurente, care se manifestă de obicei în primele luni de viață, incluzând dificultăți respiratorii, tulburări obstructive din cauza afectării bronșiolilor și modificări imagistice specifice, precum pneumofibroza, fibroatelectaziile, pneumatocelul, hiperinflamația pulmonară și anomalii ale formării alveolare [1,2,9]. Prematurii cu oxigenoterapie prelungită care au prezentat detresă respiratorie severă sunt predispuși să dezvolte simptome respiratorii (tuse, wheezing), iar în primii ani de viață pot necesita internări repetate pentru bronșiolite severe sau pneumonii, indicând riscuri pentru DBP.

Incidența DBP variază semnificativ între diferite țări și medii. Conform unor cercetări, în țările scandinave, 39% dintre copiii prematuri dezvoltă DBP, în SUA, numărul cazurilor raportate anual este 10.000-12.000 [7]. Relatările din literatură menționează, că incidența DBP la sugarii prematuri cu greutate foarte mică la naștere este de la 6,7% până la 49% [8], iar alte publicații indică cifre între 6% și 70% dintre copiii prematuri [3]. De asemenea, prevalența DBP depinde de factori precum vârsta gestațională, greutatea la naștere, tipul de tratament aplicat și durata ventilației asistate. Studiile epidemiologice au demonstrat că incidența DBP scade pe măsură ce crește vârsta gestațională și greutatea la naștere. DBP este cel mai frecvent întâlnit la copiii născuți înainte de 32 de săptămâni de gestație. În SUA, 35-67% dintre sugarii cu greutate la naștere 501-750 g dezvoltă DBP, și doar 1-3,6% nou-născuți cu greutatea 1251-1500 g sunt afectați. În alte publicații se relatează, că 80% copiii cu greutate la naștere sub 800 g, 29,7% cu greutatea 1001-1250 g și 10% dintre copiii cu greutate la naștere >1251 g vor dezvolta DBP [5]. Datele oferite de Ministerul Sănătății RM (2012) indică rata de 4,68% a nașterilor premature la 22 s.g., iar un studiu global realizat în 184 țări arată, că rata nașterilor premature în Republica Moldova este 11,0% [4].

Tabloul clinic în DBP este caracterizat prin dificultăți de respirație, respirație accelerată, wheezing, tuse, semne de insuficiență respiratorie, tiraj intercostal și costal, activitatea mușchilor accesorii în procesul respirator, oboseală la supt, tulburări de creștere. Frecvența respiratorie este esențială în evaluarea clinică inițială a copiilor cu afecțiuni bronhopulmonare [6,10].

Examinările radiologice de primă intenție, cum ar fi radiografia pulmonară este utilă în determinarea severității displaziei bronhopulmonare, diferențierea acesteia de atelectazie, pneumonie și sindromul de pierdere de aer. Pentru a demonstra scăderea volumelor pulmonare, zone de atelectazie și hiperinflație, edem pulmonar și emfizem interstițial pulmonar. Constatările la examenul radiologic variază de la semne de hiperinflație pulmonară cu îngroșarea bronhiilor și atelectazia până la prezența imaginilor radioopace de fibroză pulmonară, chisturi mari aerice și emfizem interstițial. Trunchiul arterei pulmonare la acești copii poate fi evidențiat din cauza hipertensiunii pulmonare asociate, iar în cazurile extrem de severe a DBP, poate fi observată cardiomegalia [9].

Examenul imagistic este informativ prin identificarea criteriilor radiologice majore: distensie toracică importantă predominant în zonele bazale, opacități cu contur șters, slab delimitate în regiunile medii și superioare al pulmonilor, atelectazii subsegmentare, sectoare opace fibrotice, zone de emfizem, opacități liniare sau rotunde [13, 14].

**Scopul studiului** este de a analiza datele clinico-imagistice la prematurii diagnosticați cu displazie bronhopulmonară.

**Materiale și metode.** A fost realizat un studiu analitic de tip caz-control pe un eșantion reprezentativ de copii suspectați de displazie bronhopulmonară, care au fost repartizați în două loturi: 53 de copii care au dezvoltat DBP (lotul de studiu) și 52 de copii fără DBP (lotul de control). Vârsta medie a copiilor cu DBP a fost de  $1,2 \pm 0,79$  ani, în timp ce vârsta medie a copiilor fără DBP a fost de  $1,28 \pm 0,93$  ani ( $F=0,048$ ;  $T=0,22$ ;  $p>0,05$ ), cu diferențele nesemnificative între loturi.

Copiii din studiu au fost evaluați conform unui protocol standardizat, care a inclus chestionare și evaluări ale informațiilor din fișele medicale de ambulatoriu (F025/e), carnetul de dezvoltare al copilului (F112/e), fișa medicală de staționar (F003/e) și chestionarul „Chestionarul copilului cu DBP”. Studiul clinic a implicat analiza datelor anamnestice, istoricul medical personal, un examen clinic complet și evaluarea severității DBP conform PCN [14]. Toți copiii incluși în studiu au fost evaluați prin radiografii pulmonare.

Datele obținute au fost introduse într-un tabel electronic utilizând Microsoft Office Excel 2007. Baza de date a fost procesată statistic folosind tehnici de evaluare electronică a relațiilor între parametrii clinici din cele două grupuri, prin programele Microsoft Excel, Epi Info 3.5, SPSS.

Copiii cu DBP au fost grupați pe sexe. În cazul prematurilor cu DBP, băieții au reprezentat 62,3% din cazuri, iar fetele 37,7%; în lotul prematurilor fără DBP, băieții au constituit 51,9%, iar fetele 48,1%. fără diferențe statistice semnificative între loturi ( $\chi^2=1,146$ ;  $p=0,284$ ), deși a existat o tendință de predominanță a băieților în grupul copiilor cu DBP.

Vârsta medie de gestație la momentul nașterii în rândul copiilor prematuri cu DBP a fost de  $27,28 \pm 2,24$  săptămâni (interval de încredere 95% [26,67-27,90]), cu valori ce variau între 23 și 31 de săptămâni. În schimb, vârsta de gestație la naștere pentru copiii prematuri fără DBP a fost semnificativ mai mare, având media de  $29,78 \pm 2,71$  s.g. (interval de încredere 95% [28,76-30,27]), cu valori între 24 și 35 de săptămâni, cu diferență statistic semnificativă ( $F=25,21$ ;  $p<0,0001$ ).

Greutatea la naștere, fiind un indicator important al evoluției sarcinii și al posibilelor complicații, la prematurii cu DBP a fost foarte scăzută –  $1006,46 \pm 239,51$  g (interval de încredere 95% [940,47-1072,51]), cu valori cuprinse între 457 g și 1650 g, iar mediana a fost de 1006,49 g. Prematurii fără DBP aveau o greutate medie de  $1424 \pm 401,42$  g (interval de încredere 95% [1312,74-1536,26]), cu valori între 640 g și 2100 g, iar mediana a fost de 1424,50 g. Analiza statistică a evidențiat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește greutatea la naștere ( $F=42,173$ ;  $p<0,0001$ ), fiind semnificativ mai mică la prematurii care au dezvoltat DBP.

**Rezultate și discuții.** În acest articol sunt prezentate rezultatele obținute în cadrul studiului care analizează impactul caracteristicilor clinice asupra riscului de a dezvolta modificări morfostructurale pulmonare în contextul displaziei bronhopulmonare la copii.

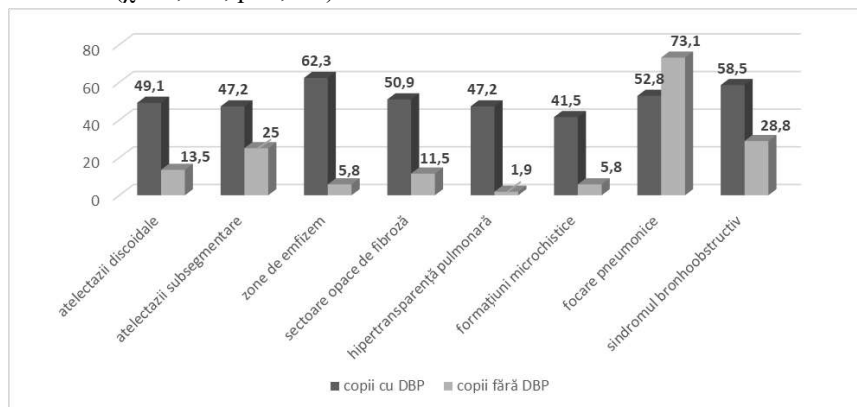
Analizând modificările radiologice, s-au observat următoarele rezultate: atelectazia discoidă a fost prezentă la 49,1% dintre copiii cu DBP, comparativ cu 13,5% în grupul fără DBP, diferența fiind semnificativă statistic ( $\chi^2=15,431$ ;  $p<0,0001$ ). Atelectazia subsegmentară a fost observată la 47,2% dintre copiii cu BPD, în timp ce în grupul fără DBP, aceasta a fost prezentă la 25,0%, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic ( $\chi^2=5,586$ ;  $p=0,018$ ).

Sectoarele opace de fibroză au fost prezente la 50,9% dintre copiii cu BPD, față de 11,5% dintre cei fără DBP, diferența fiind semnificativă statistic ( $\chi^2=18,911$ ;  $p<0,0001$ ).

Formațiunile microchistice au fost întâlnite la 41,5% dintre copiii cu DBP, față de 5,8% în grupul martor ( $\chi^2=18,482$ ;  $p<0,0001$ ).

Zonele de emfizem au fost detectate la 62,3% dintre prematurii cu DBP, iar la 5,8% dintre cei fără BPD, diferența fiind semnificativă statistic ( $\chi^2=37,182$ ;  $p<0,0001$ ). Semne de hipertransparență pulmonară au fost observate la 47,2% dintre copiii cu DBP, comparativ cu doar 1,9% dintre cei din grupul de control. Sindromul bronhoobstructiv a fost prezent la 58,5% dintre copiii cu DBP, față de 28,8% dintre cei din grupul de control ( $\chi^2=9,370$ ;  $p=0,002$ ). Frecvența și diferențele acestor modificări între grupuri sunt ilustrate în figura 1.

În perioadele de spitalizare se depistau modificări radiologice cu focare pneumonice în 52,8% dintre cazurile cu DBP, comparativ cu 73,1% în grupul fără DBP ( $\chi^2=4,609$ ;  $p=0,032$ ).



**Figura 1. Modificările radiografiei cutiei toracice la copiii cu dispnee bronhopulmonară.**

O formă mai recentă de DBP, caracterizată prin insuficiență ventilatorie obstructivă și emfizem pulmonar, prezintă diferențe semnificative față de forma clasică, făcând ca clasificarea radiografică în patru stadii să nu fie aplicabilă. În studiile clinice, imaginile radiologice ale DBP de severitate ușoară, moderată și severă au evidențiat modificări precum atelectazia discoidă, zone de emfizem, sectoare opace de fibroză, hipertransparență pulmonară și formațiuni microchistice, dar cu grade variabile de severitate. Deși radiografia toracică nu are o specificitate diagnostică ridicată, aceasta rămâne un instrument valoros datorită corelației timpurii între modificările caracteristice și formele mai severe de DBP. Prin urmare, radiografia toracică este utilizată ca un instrument complementar în diagnosticul și stadializarea DBP la pacienții pediatrici.



Rezultatele cercetărilor subliniază importanța evaluării clinico-paraclinice în cazul prematurilor, arătând că această abordare este valoroasă atât în practica medicală, cât și în cercetarea științifică.

**Concluzie.** Radiografia toracică s-a dovedit a fi o metodă eficientă de diagnostic pentru displazia bronhopulmonară în cazul prematurilor, facilitând identificarea atelectaziilor discoidale, a zonelor de emfizem, a sectoarelor opace de fibroză, a hipertransparenței pulmonare și a formațiunilor microchistice.

## Bibliografie

1. Aleem S., Do B. T., Gantz M., et al. (2021). Bronchopulmonary Dysplasia Definitions: Associations between Room Air Challenge Results and Respiratory Outcomes. *Pediatrics*, 147(3). <https://doi.org/10.1542/peds.147.3ma7.681>
2. Bancalari E., Jain D. (2018). Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? In *American Journal of Perinatology*, Vol. 35, Issue 6.
3. Choi C. W., Kim B. Il, Kim E. K., Song E. S., & Lee J. J. (2012). Incidence of bronchopulmonary dysplasia in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 27(8).
4. Cotoman A., Selevestru R., Șciuca S. Evaluation of pulmonary imaging data by radiography in children with bronchopulmonary dysplasia. *MJHS*. 2024, vol. 11, nr. 1, pp. 32-36. UDC: 616.233/.24-007.17-073.7-053.2.
5. Ehrhardt H., et al. (2023). Apgar Score and Neurodevelopmental Outcomes at Age 5 Years in Infants Born Extremely Preterm. *JAMA Network Open*, 6(9).
6. Eric C Eichenwald, MDAnn R Stark, M. (2020). Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. Jan 07, 2020.
7. Fernandez-Gonzalez S., Alonso A. et al.(2022). Incidence,Predictors and Outcomes of Noninvasive Ventilation Failure in Very Preterm Infants. *Children*, 9(3).
8. Jefferies A. L. (2017). Management of term infants at increased risk for early-onset bacterial sepsis. *Paediatrics and Child Health (Canada)*, 22(4).
9. ŁM., C. (2015). Assessment of chest X-ray images in newborns with respiratory disorders. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 12 (1), 836.
10. Rhoads E., Montgomery G. S., & Ren C. L. (2021). Wheezing in preterm infants and children. *Pediatric Pulmonology*, 56(11).
11. Salas A. A., et al. (2016). Gestational age and birthweight for risk assessment of neurodevelopmental impairment or death in extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 101(6).
12. Sánchez Luna M., Moreno Hernando, J., Botet Mussons, et al. (2013). Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Anales de Pediatría*, 79(4).
13. Semple T, Akhtar MR, O. C. (2017). Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update. *Front Med (Lausanne)*. 29, 88.
14. Sciuca S., Curteanu A., Cotoman A., Selevestru R., Ceahlău M. (2021). Displazia bronhopulmonară la copiii. Protocol clinic național.

## ERORILE ÎNNĂSCUTE ALE SISTEMULUI IMUN LA COPII

*Svetlana Șciuca<sup>1</sup>, Rodica Selevestru<sup>1</sup>,*

*Cristina Tomacinschi<sup>1</sup>, Mihaela Bataneanț<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, USMF „Testemițanu”,*

*<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”,*

*<sup>3</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara, România*

Erorile înnăscute ale sistemului imun, sau imunodeficiențele primare (IDP), reprezintă o familie de boli genetice rare, dar foarte complexe, care afectează capacitatea organismului de a lupta împotriva infecțiilor și de a menține un echilibru al sistemului imun, făcându-i pe cei afectați mai vulnerabili la infecții frecvente, boli autoimune și, uneori, chiar la anumite tipuri de cancer.

În ultimii ani, descoperirile în domeniul geneticii au reformulat înțelegerea acestor entități. Până acum, cercetătorii au identificat peste 500 de gene implicate în diferite forme de IDP, fiecare cu propriul său mecanism de acțiune. De exemplu, unele boli afectează producția de anticorpi (cum ar fi agamaglobulinemia), altele compromit funcția limfocitelor T (cum se întâmplă în sindromul DiGeorge), iar altele intervin în funcția fagocitelor (cum ar fi în boala granulomatoasă cronică).

Un diagnostic rapid și precis este esențial pentru a le oferi copiilor cu IDP o calitate a vieții mai bună. În acest sens, tehnologiile moderne, precum testele genetice avansate (de exemplu, secvențierea exomului sau a genomului), au devenit instrumente indispensabile. Aceste teste ne ajută să identificăm cauza genetică a bolii și să oferim tratamente adaptate fiecărui copil. În plus, metodele uzuale, cum ar fi evaluare imunoglobulinelor serice și imunofenotiparea limfocitară, ajută medicii să înțeleagă mai bine severitatea bolii.

Tratamentele variază de la administrarea de imunoglobuline, care ajută la protejarea împotriva infecțiilor, până la intervenții mai complexe, cum ar fi transplantul de celule stem sau terapia genică. Aceste intervenții, deși costisitoare și dificile, au schimbat viețile multor copii care altfel ar fi avut un prognostic sever. De asemenea, gestionarea complicațiilor autoimune și inflamatorii este o parte importantă a îngrijirii lor.

Totuși, provocările rămân. Nu toți copiii beneficiază de acces la diagnostic genetic avansat, iar unele forme de IDP sunt puțin cunoscute. Pe viitor,

colaborările internaționale și registrele globale de pacienți ar putea accelera descoperirile și crește accesul la tratamente moderne.

**Concluzie:** Erorile înăscute ale imunității reprezintă un exemplu clar al modului în care știința și medicina pot colabora pentru a schimba vieți. Printr-o abordare multidisciplinară, care combină cercetarea genetică cu tratamentele inovatoare, pentru a oferi copiilor cu aceste boli șansa la o viață mai lungă și mai bună.

## **INBORN ERRORS OF IMMUNITY IN CHILDREN**

*Svetlana Sciuca<sup>1</sup>, Rodica Selevestru<sup>1</sup>,*

*Cristina Tomacinschii<sup>1</sup>, Mihaela Bataneant<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Pediatrics, USMF "Nicolae Testemițanu",*

*<sup>2</sup>„Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy,*

*<sup>3</sup>„Louis Țurcanu” Emergency Clinical Hospital for Children, Timișoara*

Inborn errors of immunity (IEI), also known as primary immunodeficiencies (PID), represent a family of rare but highly complex genetic disorders that impair the body's ability to fight infections and maintain immune balance. These conditions make affected individuals more vulnerable to frequent infections, autoimmune diseases, and, in some cases, certain types of cancer.

In recent years, advancements in genetics have reshaped our understanding of these disorders. To date, researchers have identified over 500 genes implicated in various forms of PID, each with its own mechanism of action. For example, some conditions affect antibody production (e.g., X-linked agammaglobulinemia), others compromise T-cell function (e.g., DiGeorge syndrome), while others interfere with phagocyte activity (e.g., chronic granulomatous disease).

Timely and accurate diagnosis is crucial to improving the quality of life for children with PID. Modern technologies, such as advanced genetic testing (e.g., exome or genome sequencing), have become indispensable tools. These tests help identify the genetic cause of the disease and enable tailored treatments for each child. In addition, routine methods, such as immunoglobulin assessment and lymphocyte immunophenotyping, assist clinicians in better understanding the disease's severity.

Treatment options range from immunoglobulin replacement therapy, which helps protect against infections, to more complex interventions like stem cell transplantation or gene therapy. While these treatments are costly and challenging, they have transformed the lives of many children who otherwise faced a poor prognosis. Additionally, managing autoimmune and inflammatory complications remains a key component of long-term care.

Nevertheless, challenges persist. Not all children have access to advanced genetic diagnostics, and some forms of PID remain poorly understood. In the future, international collaborations and global patient registries could accelerate discoveries and improve access to modern therapies.

**Conclusion:** Inborn errors of immunity are a clear example of how science and medicine can work together to change lives. A multidisciplinary approach combining genetic research with innovative treatments offers children with these conditions the chance for longer, healthier lives.

# ILEUSUL MECONIAL ÎN FIBROZA CHISTICĂ

*Rusu Ludmila*

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca*

## **Rezumat**

Sindromul de obstrucție intestinală distală (SOID) este o complicație gastrointestinală specifică în fibroza chistică (FC). Ileusul meconial (IM) afectează între 7% și 20% dintre pacienții cu FC și este cea mai timpurie manifestare clinică în FC. Deși este foarte asociat cu FC, ~15% până la 20% din cazurile de IM pot apărea la nou-născuții cu alte afecțiuni. Există 2 moduri în care se manifestă ileusul meconial: IM simplu, care va necesita clisme repetate cu contrast pentru evacuarea meconiului, și pacienți cu IM complicat, care vor fi supuși unui intervenții chirurgicale. Există, totuși, situații în care managementul conservator eșuează sau starea pacientului se înrăutățește, atunci intervenția chirurgicală se va efectua prin laparotomie și se va efectua rezecția ileonului afectat cu anastomoză primară sau realizarea unei ileostomii. Momentul exact al intervenției chirurgicale, tipul de stomă, managementul postoperator, sau momentul optim al închiderii stomei variază în funcție de caz; nu există un consens în aceste privințe.

Până la proba contrarie, fiecare pacient cu IM ar trebui tratat ca și cum ar avea FC pentru a primi îngrijirea adecvată, deoarece cercetările au demonstrat că detectarea precoce și tratamentul de către o echipă multidisciplinară îmbunătățește prognosticul acestor pacienți pe termen scurt și lung. Când este fezabil, managementul non-operator este probabil ideal pentru copil.

O combinație de factori, inclusiv diagnosticarea precoce atât a IM, cât și a FC, o îmbunătățire generală a abordării multidisciplinare a îngrijirii pacienților cu FC și îmbunătățiri specifice în managementul medical și chirurgical al IM au dus la un prognostic pentru pacienții cu FC cu IM care este comparabil cu acei pacienți cu FC fără IM. Progresul științei și îmbunătățirea continuă a calității în îngrijirea clinică continuă să facă viitorul.

## **Introducere**

Anomaliile genetice de pe brațul lung al cromozomului 7 sunt cauza bolii autozomale recesive cunoscute sub numele de fibroză chistică (FC). Aceasta afectează în principal glandele exocrine, ceea ce determină producerea de mucus gros și creșterea vâscozității în secreții. Numeroase simptome clinice, cum ar fi pneumonia recurentă, malabsorbția, care are ca rezultat malnutriție

cronică, pancreatita cronică, ileusul meconial la nou-născuți și polipoza recurentă, indică fibroza chistică.

Sindromul de obstrucție intestinală distală (SOID) este o complicație gastrointestinală specifică în FC. A fost descris pentru prima dată în 1945, ca sindrom post-neonatal de obstrucție distală a intestinului subțire, cauzat de dopuri de scaun asemănătoare meconiului [7]. Acesta se caracterizează prin acumularea de materii fecale vâscoase, combinate cu secreții mucoase lipicioase localizate în mod obișnuit în ileonul distal și cec, care pot adera la peretele intestinal, provocând obstrucție subtotală sau totală. De la descrierea sa inițială ca și ileus meconial, s-a schimbat denumirea în SOID, dar și definiția a fost revizuită și astfel epidemiologia, recurența și povara acestei complicații au fost mai bine descrise și înțelese [7].

Ileusul meconial (IM) afectează între 7% și 20% dintre pacienții cu FC, și este cea mai timpurie manifestare clinică a FC [11]. Deși este foarte asociat cu FC, ~15% - 20% din cazurile de IM pot apărea la nou-născuții cu alte afecțiuni, inclusiv prematuritate, atrezie intestinală și tulburări pancreatice [6].

Ileusul meconial pare să fie mai mult rezultatul prezenței vâscoase de mucus în intestin, decât al insuficienței pancreatice însuși [12]; cu toate acestea, apare aproape exclusiv la pacienții cu insuficiență pancreatică [15]. În această stare, meconiul conține o cantitate mare de proteine și devine extrem de vâscos, provocând obstrucție a ileonului terminal care este responsabil pentru aproximativ 20% din cazurile intestinale de obstrucție în perioada neonatală [2].

În trecut, mortalitatea precoce a pacienților cu FC a fost asociată, parțial, cu o morbiditate crescută și rate scăzute de supraviețuire ale pacienților cu IM. Ratele de mortalitate au variat de la 65 la 79% în 1940 [16] și pe termen lung rata de supraviețuire a fost de 57% în 1970 [3]. Cu toate acestea, îmbunătățirea supraviețuirii acestor pacienți a fost demonstrată recent. La rata de supraviețuire mai mare au contribuit diverși factori, cum ar fi diagnosticul stabilit precoce, introducerea unei mai bune tehnici chirurgicale și îngrijiri postoperatorii intensive cu suport nutrițional adecvat și terapie antimicrobiană eficientă [9,13].

Bazându-ne pe îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu IM, aceasta stare este acum considerată de relevanță minoră ca factor de prognostic. Corey și Adio [4] au raportat că IM nu este un factor de prognostic semnificativ pentru supraviețuire.

Există 2 moduri în care se manifestă ileusul meconial. IM simplu se caracterizează prin dilatare cu acumulare de meconiu, gaze și lichid, din cauza meconiului vâcos care obstruează mecanic ileonul terminal și intestinul subțire proximal. Problemele suplimentare asociate cu IM complex includ atrezia intestinală, ischemia, necroza intestinală, perforația intestinală, peritonita meconială, și volvulusul.

### **Diagnosticul prenatal și factorii de risc fetal**

Diagnosticul poate fi suspectat antenatal în baza rezultatelor ecografice, care pot dezvălui polihidramnios sau distensie abdominală. Meconiul fetal este hipocogen sau izocogen pentru structurile abdominale înconjurătoare în al doilea și al treilea trimestru, în timp ce IM se manifestă ca o masă hiperecogenă cu densitate ecografică mai mare decât cea a ficatului sau a osului. Alte modificări ecografice sugestive precum restricție de creștere intrauterină, calcificări peritoneale sau nevizualizarea vezicii biliare pot sugera FC la un făt cu risc ridicat [10].

Dacă la examinarea ecografică se decelează modificări suspecte sau anormale, părinții ar trebui direcționați către genetician. Familia poate decide să efectueze antenatal teste pentru mutațiile FC, folosind un panou comun de mutații sau secvențiere pentru întreaga genă CFTR.

Trebuie oferită consiliere genetică adecvată pentru a aborda riscurile de a avea un copil cu FC și consecințele sale potențiale dacă ambii părinți sunt purtători ai bolii. Apoi, fătul ar trebui să fie supus monitorizării ecografice la fiecare 6 săptămâni și nașterea ar trebui să fie programată într-o unitate de îngrijire terțiară cu o echipă multidisciplinară care include un neonatolog cu experiență, un chirurg pediatru și terapie intensivă neonatală bine echipată. Se va aștepta la o naștere prematură și la o greutate redusă la naștere. Greutatea mică la naștere a nou-născuților cu FC se datorează în mare parte restricției de creștere intrauterină, care este explicată doar parțial de perioada gestațională mai scurtă.

### **Manifestări clinice și metode de diagnostic**

Resorbția crescută a sodiului este însoțită de resorbția apei și are ca rezultat mucusul deshidratat în plămâni și conținutul luminal al intestinului subțire, începând cu viața intrauterină. Din cauza deficitului de enzime pancreatice și producție anormală de mucină, meconiul este îngroșat, bogat în proteine și blocat în ileonul distal, determinând obstrucția intrinsecă și dilatarea intestinului subțire în amonte, uneori până la perforarea acestuia cu peritonită meconială.

Aproximativ 80% din cazurile de IM se datorează FC și ar fi ideal să se efectueze precoce testul sudorii, înainte de 48 de ore de viață, deși acest lucru nu este întotdeauna fezabil [11]. Cu toate acestea, mulți copii care au fost diagnosticați cu IM necesită testare genetică primară deoarece sunt fie prea mici, subponderali, edematoși, sau cu stare generală alterată pentru a fi supuși imediat testului sudorii.

Riscul ca un pacient să prezinte IM este de 24,9% dacă prezintă mutația F508del forma homozigotă, 16,9% dacă are F508del asociat cu o altă mutație și 12,5% pentru alte două mutații CFTR [12].

### **Ileus meconial simplu**

IM simplu se manifestă de la naștere cu imposibilitatea eliminării meconiului, vărsături bilioase și abdomen destins, cu anse intestinale dilatate, uneori vizibile pe peretele abdominal. Aceste manifestări clinice vor ridica suspiciunea de fibroză chistică. Investigațiile vor include analize pentru evaluarea completă a pacientului (analiza generală a sîngelui, biochimie completă, ionogramă și altele), investigații specifice pentru stabilirea diagnosticului, dar și investigații genetice pentru detectarea mutației CFTR și testul sudorii.

Ecografia poate arăta pseudo-îngroșarea pereților intestinali din cauza meconiului gros și aderent. Gazele intestinale nu pot fi eliminate din cauza densității mare a meconiului și a aderenței acestuia la pereții intestinali, astfel încât abdomenul devine intens meteorizat, ocluziv, dar în absența nivelurilor hidro-aerice. Radiografia abdominală are aproape același aspect în decubit dorsal și în poziție de ortostatism, cu bucle întinse fără niveluri hidro-aerice și un aspect de sticlă mată sau de „bule de săpun” (semnul lui Neuhauser). Dacă există o obstrucție totală, este posibil să nu existe aer în rect.

Managementul terapeutic va include un antibiotic cu spectru larg, în caz de febră sau probe inflamatorii reacționate. Se va monta o sondă nazogastrică pentru a facilita decompresia stomacului și a intestinului subțire proximal, pentru a opri vărsăturile bilioase și pentru a reduce riscul de aspirație. La nou-născuții cu IM simplu se poate realiza cu succes decompresie prin management neinvaziv cu Gastrografin sau alte clisme cu contrast repetate, efectuate sub fluoroscopie sau sub ghidaj ecografic, ratele de succes variind între 5% și 83%. Potrivit unor autori, procentul de bebeluși care sunt tratați fără intervenție chirurgicală a scăzut de-a lungul timpului [5].

Nou-născutul trebuie să fie supus unei resuscitari lichidiene (minimum 150 ml/kg/zi) prin o linie intravenoasă înainte de contrast, deoarece hipertonicitatea



clismei ar putea provoca modificări severe, colaps cardiovascular, inclusiv enterocolită ulcero-necrotică [12]. Până la 2-3 clisme blânde cu soluție hipertonică sau acetilcisteină se poate realiza, sub control imagistic, cu vizualizarea umplerii ileonului distal, urmat de evacuarea meconiului, așa cum a descris Noblett din 1969 [8]. Riscul de perforare este între 2,7% și 23%; asadar, pentru a reacționa corespunzător complicațiilor ce pot apărea, precum necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență, prezența unei linii intravenoase este imperativă [12]. În ciuda acestor dovezi, agenții care sunt utilizați în prezent, cel puțin în Statele Unite, sunt Omnipaque (240–350 mOsm/kg apă) și Cysto-contract II (400 mOsm/kg apă), care sunt cu toxicitate semnificativ mai mică și mai puțin hiperosmolare decât Gastrografinul.

După dezimpactarea ileonului terminal cu Gastrografin, Noblett recomandă administrarea a 5 ml de N-acetilcisteină 10% la fiecare 6 ore prin sonda nazogastrică, dar care ar putea provoca pneumonie de aspirație chimică. Motiv pentru care unii autori recomandă doar continuarea clismelor cu soluție salină, sub control radiologic în serie [10].

Există, totuși, situații în care managementul conservator eșuează sau starea pacientului se înrăutățește, atunci intervenția chirurgicală se va efectua prin laparotomie și se va efectua rezecția ileonului afectat cu anastomoză primară sau realizarea unei ileostomii. Momentul exact al intervenției chirurgicale, tipul de stomă, managementul postoperator, sau momentul optim al închiderii stomei variază în funcție de caz; nu există un consens în aceste privințe. Alte alternative terapeutice includ enterotomia cu evacuarea meconiului și irigații intraoperatorii cu ser fiziologic sau acetilcisteină, continuate postoperator printr-una din stomiile menționate, sau apendicostomie cu irigații saline intra și postoperator. De asemenea, se recomandă uneori o enterotomie minimă cu inserarea unui tub „în T”, irigațiile pe tub continuând postoperator până se obține tranzitul intestinal normal, moment în care se scoate tubul „în T” și fistula digestivă se închide spontan.

Totuși, managementul conservator de succes este asociat cu un timp mai scurt până la reluarea completă a alimentației per os - 6 (2–10) zile în contrast cu 15 zile (9–19) la cei cu laparotomie.

### **Ileus meconial complicat**

Atrezia intestinală, volvulusul prenatal cu necroză sau perforarea intestinului dilatat, peritonita meconială sunt caracteristicile ileusului meconial complicat [1]. Prezentarea clinică este influențată de momentul perforării. Există șansa ca o parte din meconiu să fie reabsorbită în peritoneu, dacă

perforația are loc în perioada prenatală, lăsând doar calcificări observate la ecografie sau la radiografie abdominală după naștere. Manifestări clinice specifice de peritonită meconială se observă dacă perforația intestinală are loc aproape de data nașterii sau postnatal.

Prezentarea clinică este, de obicei, mai spectaculoasă decât în cazul IM simplu, cu vărsături bilioase, distensie abdominală marcată, edem al peretelui abdominal, febră. Detresa respiratorie poate fi cauzată și de distensia abdominală substanțială. Dacă nou-născutul este stabil, o climă de diagnostic, cu contrast, poate ajuta la identificarea malrotației sau microcolon. Dacă starea clinică a pacientului este alterată, o radiografie abdominală simplă, unde se pot decelea semne de ocluzie intestinală, pneumoperitoneu, microcolon etc, și o ecografie sunt suficiente pentru a ghida managementul operator.

Lichid intraperitoneal liber cu particule ecogenice plutitoare, pseudochisturi unice sau numeroase, anse intestinale colapsate alternând cu anse intestinale dilatate, calcificări hepatice sau splenice pot fi observate la ecografia postnatală a unui nou-născut cu IM complicat.

Oricum, sugarii cu IM complicat vor necesita întotdeauna o intervenție chirurgicală [8].

Padoan et al. a demonstrat că un tabloul clinic post-chirurgical sever este un factor de risc pentru rezultatele clinice negative la 12 luni la nou-născuții cu IM în FC; 18% dintre nou-născuții operați au fost supuși unei intervenții chirurgicale abdominale suplimentare în timpul primei luni de viață, pentru complicații [9]. Potrivit altor rapoarte, între 20% și 38% din pacienții cu IM complicat vor necesita reintervenții pentru diferite complicații [14]. Cu toate acestea, nu există nici un protocol chirurgical ideal pentru IM [10].

Resuscitarea continuă cu fluide face parte din îngrijirea postoperatorie, precum și alimentația per os, însoțită de vitamine și suplimente de enzime pancreatice, odată ce meconiul a fost eliminat.

În decurs de 6 până la 12 săptămâni, stomele ar trebui închise pentru a ajuta la prevenirea problemelor pe termen lung cu pierderi lichidiene excesive la nivelul ileostomei, electroliți și nutrienți. Datorită riscului mai mare de colestază a nou-născutului, sugarilor cu IM trebuie, de asemenea, să li se monitorizeze funcția hepatică săptămânal. În plus, hiponatremia poate apărea la pacienții cu FC ca urmare a pierderii sodiului prin transpirație și pierderea intestinală de sodiu.

## Concluzii

Nou-născuții cu fibroză chistică și ileus meconial sunt tratați în moduri foarte diferite și conform diferitelor standarde naționale. Acest lucru scoate la lumină o problemă majoră în subiect deoarece ar putea fi dificil să se obțină constatări ferme din cauza diversității practicilor.

Până la proba contrarie, fiecare pacient cu IM ar trebui tratat ca și cum ar avea FC pentru a primi îngrijirea adecvată, deoarece cercetările au demonstrat că detectarea precoce și tratamentul de către o echipă multidisciplinară îmbunătățește prognosticul acestor pacienți pe termen scurt și lung. Când este fezabil, managementul non-operator este probabil ideal pentru copil.

O combinație de factori, inclusiv diagnosticarea precoce atât a IM, cât și a FC, o îmbunătățire generală a abordării multidisciplinare a îngrijirii pacienților cu FC și îmbunătățiri specifice în managementul medical și chirurgical al IM (utilizarea clismelor de contrast pentru a trata IM, tehnici chirurgicale mai bune și implementarea timpurie a suportului nutrițional) a dus la un prognostic pentru pacienții cu FC cu IM care este comparabil cu acei pacienți cu FC fără IM. Progresul științei și îmbunătățirea continuă a calității în îngrijirea clinică continuă să facă viitorul pacienților cu CF mai promițător, având un impact pozitiv asupra morbidității și mortalității numeroaselor manifestări ale FC.

## Bibliografie

1. Best, E.J.; O'Brien, C.M.; Carseldine, W.; Deshpande, A.; Glover, R.; Park, F. Fetal Midgut Volvulus with Meconium Peritonitis Detected on Prenatal Ultrasound. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018, 2018, 5312179.
2. Blackman, S.M.; Deering-Brose, R.; McWilliams, R.; Naughton, K.; Coleman, B.; Lai, T.; Algire, M.; Beck, S.; Hoover-Fong, J.; Hamosh, A.; et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006, 131, 1030–1039.
3. Boczar, M.; Sawicka, E.; Zybert, K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis—Results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev. Period Med.* 2015, 19, 32–40.
4. Caro-Domínguez, P.; Zani, A.; Chitayat, D.; Daneman, A. Meconium peritonitis: The role of postnatal radiographic and sonographic findings in predicting the need for surgery. *Pediatr. Radiol.* 2018, 48, 1755–1762.
5. Copeland, D.R.; Peter, S.D.S.; Sharp, S.W.; Islam, S.; Cuenca, A.; Tolleson, J.S.; Dassinger, M.S.; Little, D.C.; Jackson, R.J.; Kokoska, E.R.; et al. Diminishing role of contrast enema in simple meconium ileus. *J. Pediatr. Surg.* 2009, 44, 2130–2132.

6. Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1992; 67(10, spec no):1204–1206
7. Houwen, R. H., van der Doef, H. P., Sermet, I., Munck, A., Hauser, B., Walkowiak, J., ... & ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. (2010). Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50(1), 38-42.
8. Noblett, H.R. Treatment of uncomplicated meconium ileus by gastrografin enema: A preliminary report. *J. Pediatr. Surg*. 1969, 4,190–197.
9. Padoan, R.; Cirilli, N.; Falchetti, D.; Cesana, B.M.; Meconium Ileus Project Study Group. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: A multicentre Italian study. *J. Cyst. Fibros*. 2019, 18, 863–868.
10. Parikh, N.S.; Ibrahim, S.; Ahlawat, R. Meconium Ileus. In *StatPearls* [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024; Updated 8 August 2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/> (accessed on 17 March 2024).
11. Sabharwal, S. (2016). Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Gastroenterology & hepatology*, 12(1), 43-47.
12. Sathe, M.; Houwen, R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2017, 16 (Suppl. 2), S32–S39.
13. Shinar, S.; Agrawal, S.; Ryu, M.; Van Mieghem, T.; Daneman, A.; Ryan, G.; Zani, A.; Chiu, P.; Chitayat, D. Fetal Meconium Peritonitis—Prenatal Findings and Postnatal Outcome: A Case Series, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Fetale Mekoniumperitonitis—Pranatale Befunde und postnatales Outcome: Eine Fallserie, systematische Übersicht und Metaanalyse*. *Ultraschall Med. Eur. J. Ultrasound* 2022, 43, 194–203.
14. Steven, L.C.; Gavel, G.; Young, D.; Carachi, R. Immunoreactive trypsin levels in neonates with meconium ileus. *Pediatr. Surg. Int*. 2006, 22, 236–239.
15. Sun, L.; Rommens, J.M.; Corvol, H.; Li,W.; Li, X.; Chiang, T.A.; Lin, F.; Dorfman, R.; Busson, P.-F.; Parekh, R.V.; et al. Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. *Nat.Genet*. 2012, 44, 562–569.
16. Yule, A.; Sills, D.; Smith, S.; Spiller, R.; Smyth, A.R. Thinking outside the box: A review of gastrointestinal symptoms and complications in cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med*. 2023, 17, 547–561.

# PREMATURITATEA ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

*Ciuntu A.<sup>1</sup>, Băluțel T.<sup>1</sup>, Bernic J.<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

*<sup>2</sup>Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie padiatrică,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*<sup>3</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului*

## **Introducere**

Boala cronică de rinichi (BCR) afectează aproximativ 10% din populația generală și prin urmare, impune o povară majoră sistemelor de sănătate din întreaga lume. Odată cu creșterea actuală a prevalenței BCR, se estimează că insuficiența renală va deveni a cincea cauză de deces până în anul 2040. Incidența BCR la sugarii născuți la termen constituie 4,47 cazuri la 100.000, în timp ce la nou-născuții prematuri, incidența crește până la 9,24 cazuri la 100.000, reprezentând astfel o creștere de două ori mai mare comparativ cu cei născuți la termen. La sugarii extrem de prematuri cu vârste gestaționale mai mici de 28 de săptămâni, incidența BCR constituie până la 13,3 cazuri la 100.000. În special, există o relație inversă între vârsta gestațională și riscul BCR pe termen lung. Conform ipotezelor lui Brenner și Barker, studiile epidemiologice și experimentale au demonstrat o asociere între prematuritate și dezvoltarea bolii renale la vârsta adultă.

## **Scopul lucrării**

Evidențierea rolului prematurității asupra dezvoltării bolii cronice de rinichi.

## **Material și metode**

Studiul este bazat pe cercetarea lucrărilor științifice din bazele PubMed, UpToDate, Cochrane Library, publicate în perioada 2020-2024.

## **Rezultate**

Numărul nefronilor este strâns corelată cu vârsta gestațională și majoritatea (circa 60%) nefronilor se formează exponențial în al treilea trimestru de sarcină. Studiile recente demonstrează că dezvoltarea rinichilor poate persista postnatal după nașterea prematură până la 62 de zile cronologice, dar nu urmează traiectoria normală de creștere a celor in utero.

Nefrogeneza este accelerată și o proporție semnificativă de glomeruli au o morfologie renală anormală, ducând la o reducere generală a numărului de nefroni funcționali. Reducerea numărului de nefroni din rinichi este rezultatul unor mecanisme patologice complexe, care implică factori moleculari și

fiziologici. Printre aceștia se numără hipoperfuzia prenatală, insuficiența de oxigen și de nutrienți esențiali (în special proteine și micronutrienți), care influențează negativ procesul de organogeneză și dezvoltarea completă a rinichilor. Acești factori persistă pe întreaga perioadă critică de formare a nefronilor, cu efecte de lungă durată asupra sănătății renale. În perioada perinatală, citokinele inflamatorii, speciile reactive de oxigen (ROS) și factorii antiangiogenici au un impact deosebit asupra dezvoltării renale.

Prematuritatea, în mod particular, accelerează epuizarea podocitelor în timpul dezvoltării, ceea ce crește riscul de apariție a unor afecțiuni renale ulterioare, inclusiv BCR. Studiile experimentale au raportat că nașterea prematură poate duce la o reducere semnificativă a numărului de podocite diferențiate, estimată la aproximativ 18%. Consecințele clinice ale prematurității asupra funcției renale sunt evidente atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Pe termen scurt, prematuritatea crește riscul de leziune renală acută (LRA), pe termen lung, riscurile persistă, având un impact major asupra sănătății renale pe durata întregii vieți, crescând probabilitatea de a dezvolta BCR.

Studiile recente efectuate prin meta-analiză au evidențiat o asocieră semnificativă între greutatea mică la naștere și riscurile pe termen lung pentru sănătatea renală, demonstrând că acești copii sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta boli renale cronice și alte complicații renale.

Un exemplu semnificativ este analiza a 18 studii observaționale, care au inclus un total de peste 2 milioane de copii și au arătat o legătură semnificativă între greutatea mică la naștere și un risc mai mare de BCR, boală renală în stadiu terminal (ESRD), rată de filtrare glomerulară scăzută (eGFR) și albuminurie. Mai multe studii, respectiv 31 de cercetări realizate pe un lot de peste 2 milioane de nou-născuți, au raportat faptul că greutatea mică la naștere este asociată cu un risc semnificativ crescut de microalbuminurie (în 80% din cazuri) și de reducere a RFG (în 80% din cazuri). De asemenea, aproximativ 60% dintre cazurile analizate au raportat dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal. Un studiu efectuat în Norvegia, care a inclus 2,7 milioane de copii nou-născuți, a identificat că greutatea la naștere sub percentila 10 a fost asociată cu un risc relativ de 1,7% de a dezvolta boală renală în stadiu terminal până la vârsta de 38 de ani.

În plus, Grupul Low Birth Weight and Nephron Number Working recomandă monitorizarea pe termen lung a copiilor care au avut leziuni renale acute în perioada neonatală, în special a celor prematuri. În acest sens, copiii

prematuri (mai ales cei născuți înainte de 32 de săptămâni) sau cei cu leziuni renale acute postnatale trebuie să fie evaluați inițial la vârsta de 6 luni și nu mai târziu de 1 an. Evaluarea ar trebui să includă determinarea nivelurilor de creatinină și cistatină C serică, raportul albumină/creatinină urinară, măsurarea tensiunii arteriale și, dacă este posibil, ecografia renală pentru a identifica rinichii mici, asimetriile renale sau alte modificări structurale. Copiii prematuri (cu vârsta gestațională de 32 săptămâni sau mai mult) ar trebui să aibă un prim screening nu mai târziu de vârsta de 3 ani. Aceste recomandări subliniază importanța unei monitorizări atente și timpurii pentru a preveni apariția unor afecțiuni renale pe termen lung la copiii cu greutate mică la naștere.

### **Concluzii**

Mecanismele fiziopatologice care stau la baza riscului de BCR la nou-născuții prematuri includ: scăderea dotării cu nefroni, epuizarea podocitelor și afectarea vasculară. Identificarea precoce, diagnosticul paraclinic, monitorizarea, și renoprotecția în timp util a funcției renale sunt cruciale pentru ameliorarea rezultatelor pe termen lung la nou-născuții prematuri.

**Cuvinte cheie:** prematuritate, rata de filtrație glomerulară, boală cronică de rinichi

## **PREMATURITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*Ciuntu A.<sup>1</sup>, Băluțel T.<sup>1</sup>, Bernic J.<sup>2,3</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Pediatrics, USMF "Nicolae Testemitanu"*

*<sup>2</sup>Department of Surgery, Orthopedics and Pediatric Anesthesiology, USMF "Nicolae Testemitanu"*

*<sup>3</sup>IMSP Institute of Mother and Child*

### **Introduction**

Chronic kidney disease (CKD) affects approximately 10% of the general population and therefore imposes a major global burden on health systems. With the current increase in the prevalence of CKD, kidney failure is expected to become the fifth leading cause of death by 2040. The incidence of CKD in term infants is 4.47 cases per 100,000, while in preterm newborns the incidence increases to 9.24 cases per 100,000, a two-fold increase compared to term infants. In extremely preterm infants with gestational ages less than 28 weeks, the incidence of CKD is up to 13.3 cases per 100,000. In particular, there is an inverse relationship between gestational age and long-term risk of CKD. As hypothesized by Brenner and Barker, epidemiologic and experimental studies

have demonstrated an association between prematurity and the development of kidney disease in adulthood.

### **Purpose**

To highlight the role of prematurity on the development of chronic kidney disease.

### **Material and Methods**

The study is based on the search of scientific papers from PubMed, UpToDate, Cochrane Library databases, published between 2020-2024.

### **Results**

The number of nephrons is closely correlated with gestational age and the majority (about 60%) of nephrons form exponentially in the third trimester of pregnancy. Recent studies demonstrate that kidney development can persist postnatally after preterm birth up to 62 chronologic days, but does not follow the normal growth trajectory of those in utero. Nephrogenesis is accelerated and a significant proportion of glomeruli have abnormal renal morphology, leading to an overall reduction in the number of functional nephrons. The reduction in kidney nephron number is the result of complex pathologic mechanisms involving molecular and physiologic factors. These include prenatal hypoperfusion, insufficiency of oxygen and essential nutrients (especially proteins and micronutrients), which negatively influence the process of organogenesis and complete development of the kidneys. These factors persist throughout the critical period of nephron formation, with long-lasting effects on kidney health. In the perinatal period, inflammatory cytokines, reactive oxygen species (ROS) and antiangiogenic factors have a particular impact on renal development.

Prematurity, in particular, accelerates the depletion of podocytes during development, which increases the risk of kidney damage. Experimental studies have shown that preterm birth can lead to a significant reduction in the number of differentiated podocytes, estimated to be around 18%. The clinical consequences of prematurity on kidney function are evident in both the short and long term. In the short term, prematurity increases the risk of acute kidney injury (AKI), in the long term, the risks persist, having a major impact on kidney health throughout life, increasing the likelihood of developing CKD.

Recent meta-analysis studies have shown a significant association between low birth weight and long-term risks to renal health, demonstrating that these children are at increased risk of developing chronic kidney disease and other renal complications.



A significant example is the analysis of 18 observational studies, which included a total of more than 2 million children and showed a significant association between low birth weight and a higher risk of BCR, end-stage renal disease (ESRD), low glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria. Several studies, 31 studies in over 2 million newborns, have reported that low birth weight is associated with a significantly increased risk of microalbuminuria (in 80% of cases) and reduced eGFR (in 80% of cases). Also, about 60% of the cases analyzed revealed the development of end-stage renal disease. A study in Norway, involving 2.7 million newborn children, found that birth weight below the 10th percentile was associated with a 1.7% relative risk of developing end-stage kidney disease by the age of 38 years.

In addition, the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group recommends long-term monitoring of children who have had acute kidney injury in the neonatal period, especially premature infants. Therefore, preterm infants (especially those born before 32 weeks) or those with postnatal acute kidney injury should be initially assessed at 6 months of age and no later than 1 year. Assessment should include determination of serum creatinine and cystatin C levels, urinary albumin/creatinine ratio, blood pressure measurement and, if possible, renal ultrasonography to identify small kidneys, renal asymmetries or other structural changes. Premature infants (gestational age 32 weeks or more) should have a first screening no later than 3 years of age. These recommendations emphasize the importance of early and careful monitoring to prevent the development of long-term kidney disease in low-birth-weight children.

### **ConclusionS**

Pathophysiologic mechanisms underlying the risk of CKD in preterm neonates include: decreased nephron endowment, podocyte depletion, and vascular impairment. Early identification, paraclinical diagnosis, monitoring, and timely renoprotection of renal function are crucial for improving long-term outcomes in preterm infants.

**Keywords:** prematurity, glomerular filtration rate, chronic kidney disease

# ROLUL SISTEMULUI PROOXIDANT ÎN AFECTAREA PULMONARĂ A PREMATURILOR

*Mariana Filimon-Ceahlău, Svetlana Șciuca,  
Olga Tagadiuc, Rodica Selevestru  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae  
Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

## OXIDATIVE STRESS IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

### Summary

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) begins in the neonatal period and is responsible for recurrent respiratory morbidity, chronic bronchopulmonary diseases of the child.

The purpose of the research - evaluation of biochemical markers of oxidative stress in children with BPD. A cohort study was conducted that included 41 children with a history of preterm birth and postnatal oxygen therapy in respiratory distress who achieved BPD. The comparative study with preterm infants who did not perform BPD (40 infants) identified a 4.86-fold ( $p < 0.001$ ) increase in total pro-oxidant activity and a significant 62% ( $p < 0.001$ ) increase in malondialdehyde content in children with DBP, but also a 12% ( $p < 0.001$ ) reduction in nitric oxide.

Children with BPD show disorders of the redox status by triggering oxidative/nitrosative stress, which are included in the pathogenic mechanisms of chronic bronchopulmonary processes in children born prematurely. Pro-oxidants are chemicals that induce oxidative stress, either by generating reactive oxygen species or by inhibiting antioxidant systems [29].

**Key words:** oxidative stress, bronchopulmonary dysplasia, children.

### Introducere

Maladiile pulmonare cu debut în perioada neonatală, au risc crescut de cronicizare, dar și un procent major de agravare în timp și ocupă un loc de frunte ca frecvență și importanță clinică. Nivelul înalt de invalidizare al pacienților cu displazie bronhopulmonară (DBP), prezența multiplelor patologii comorbide a acestora, diverse dificultăți ce apar în stabilirea diagnosticului și tacticii de conduită a lor, redau problemei studierii DBP o importanță majoră, nu numai din punct de vedere medical, dar și social [1, 2].

La fel și unii prooxidanți ce declanșează stresul oxidativ (SO) și diferite aspecte ale SO, continuă să rămână un subiect de interes pentru comunitatea științifică până în prezent [3, 4]. Prooxidanții sunt substanțe chimice, care provoacă stres oxidativ prin generarea de specii reactive de oxigen sau prin blocarea sistemelor antioxidante [29], ei pot fi divizați în două grupe: radicali și non-radicali [26], a căror durată de viață este diferită, iar reactivitatea lor rareori corelează cu toxicitatea. Nocivitatea prooxidanților este influențată de prezența altor specii reactive, de locul unde s-au format, de pH-ul mediului, iar SO indus de aceste substanțe provoacă leziuni a celulelor și țesuturilor.

Stresul oxidativ poate fi definit ca dezechilibrul caracteristicilor redox ale unui anumit mediu celular, care produce excesiv specii reactive de oxigen și/sau specii reactive de azot (SRN), fie poate fi datorat unui deficit de antioxidanți endogeni [27], care au capacitatea de a preveni sau chiar de a încetini oxidarea macromoleculilor. SO se manifestă prin diverse tulburări de homeostazie la nivel celular și tisular: dezechilibru între citokinele pro- și antiinflamatorii (inflamație aseptică cronică sistemică subclinic), ischemie (disfuncție endotelială), hipoxie (membranopatie datorată activării peroxidării lipidice a membranelor celulare), tulburări ale recepției și percepției celulare (areflexia și hiporeflexia celulei), disfuncție vegetativ-mediatoare a celulei (tulburări în metabolismul aminelor biogene), tulburări energetice și metabolice (disfuncție mitocondrială), tulburări ale activității telomerazei cromozomilor celulari.

Există tot mai multe dovezi care găsesc legătură între expunerea timpurie la stresul oxidativ (SO) cu dezvoltarea maladiei cronice bronhopulmonare, făcând plămânul prematurilor mai susceptibil la diverse maladii cum ar fi sindromul de detresă respiratorie, displazia bronhopulmonară (DBP) și hipertensiunea pulmonară persistentă. Ca urmare a acestui fenomen, este afectată homeostazia celulară, fiind afectat echilibrul între producția și acumularea excesivă a speciilor reactive de oxigen (SRO) în celule și țesuturi, precum și capacitatea de detoxifiere din cauza lipsei de antioxidanți endogeni. S-a demonstrat că factorii exogeni care stimulează producerea SRO au efecte celulare atât benefice, cât și dăunătoare, astfel, participând fie la semnalizarea celulară, fie provoacă leziuni macromoleculare [24, 25].

Concomitent cu perfecționarea tehnicilor de îngrijire, metodelor de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică și extrem de mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații ce

apar și care duc la dezvoltarea patologiei cronice pulmonare la acest contingent de copii [6].

Displazia bronhopulmonară este o maladie care afectează pulmonii, cu debut în perioada neonatală, care poate fi responsabilă de morbiditate respiratorie recurentă în perioada copilăriei, cât și de maladii cronice bronhopulmonare ale copilului, dar și adultului [7, 23]. Dezvoltarea pulmonilor este un proces complex cu mai multe etape morfofuncționale distincte și de lungă durată, cu debut în perioada intrauterină și continuă în primii ani de viață. La copiii prematuri, în special cei cu grad important de prematuritate (până la 30 săptămâni de gestație), la momentul nașterii, pulmonii sunt la faza embriologică de dezvoltare și se caracterizează prin mai multe particularități – subdezvoltare morfologică, carență de surfactant, apărare antioxidantă insuficientă etc., ceea ce creează premise pentru lezarea organului și afectarea altor organe și țesuturi. Printre factorii principali care determină dezvoltarea DBP este concentrația crescută de oxigen în aerul inhalat și efectul ventilației artificiale asupra țesutului pulmonar imatur al nou-născuților prematuri. Ca urmare, excesul formelor active de oxigen în combinație cu o deficiență a sistemului de apărare antioxidant facilitează un dezechilibru în sistemul „oxidant-antioxidant” cu instalarea excesivă a stresului oxidativ în organismul copiilor din nașterile premature. Se cunoaște că plămâni unui copil prematur cu insuficiență respiratorie sunt expuși la influențe negative, cum ar fi stresul oxidativ și ventilația mecanică [21,22] .

Cel mai cunoscut produs secundar al peroxidării lipidelor, rezultat fie în prezența unui număr mare de radicali liberi de oxigen din acid sialic și deoxiriboză, fie din structura fosfolipidelor membranelor celulare [28], este dialdehida malonică (DAM), care este un biomarker al stresului oxidativ, al leziunilor membranei celulare, dar și al leziunilor oxidative ale țesuturilor și celulelor, datorită reacției facile cu acidul tiobarbituric [8, 16, 17]. DAM fiind o cetoaldehidă, formată ca urmare a procesului de peroxidare a acizilor grași polinesaturați, este frecvent folosită pentru evaluarea leziunilor cauzate de SRO, fiind și un indicator al dereglării integrității și permeabilității membranelor biologice cu efect de degradare a integrității și permeabilității membranelor [18, 19, 20].

Oxidul nitric (NO) și speciile reactive de azot sunt implicate în dezvoltarea stresului nitrosativ. Multe procese fiziologice și patologice în organism sunt influențate de oxidul nitric, inclusiv ale sistemului cardiovascular (reglarea tonusului și structurii vasculare, efectul antitrombotic), organelor sistemului

respirator (efect bronhodilatator), sistemului nervos (participarea la reglarea tonusului musculaturii netede vasculare, bronhiilor și digestive), sistemului imun (reglarea inflamației și protecției imune). În concentrații mici, oxidul nitric reglează tonusul și structura vaselor, inhibă agregarea și adeziunea trombocitelor, funcționează ca antiinflamator și împiedică proliferarea și migrarea celulelor musculare netede, se implică în reglarea proceselor de regenerare a endoteliului vascular, precum și a chemotaxiei leucocitare și a aderenței plachetare. Fenomenele de degradare a celulelor, apoptoza, îmbătrânirea fiziologică sunt favorizate de concentrații mari de NO [8, 13, 15].

**Scopul cercetării:** evaluarea markerilor biochimici ai stresului oxidativ la copiii născuți prematur care au realizat ulterior displazie bronhopulmonară.

**Materiale și metode.** S-a realizat un studiu de cohortă care a inclus 81 de pacienți internați în IMSP Institutul Mamei și Copilului cu antecedente pozitive pentru nașteri premature și oxigenoterapie postnatală în suferință respiratorie. Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care a inclus examinarea complexă clinică și explorativă a copiilor născuți prematur. Grupurile de comparare au fost evaluate prin examen clinic, paraclinic și instrumental. Copiii au fost divizați în lotul de bază (copiii născuți prematur care au realizat DBP) – 41 copii (50,6%: 95%CI 39,3-61,9) și lotul martor (copii născuți prematur care nu au dezvoltat DBP) – 40 copii (49,4%: 95%CI 38,1-60,7). Vârsta medie a copiilor cu DBP (41 copii) a fost egală cu  $1,2 \pm 0,5$  ani, iar a copiilor fără DBP (40 copii) nesemnificativ mai mare –  $1,28 \pm 0,93$  ani, F stat=0,048,  $p > 0,05$ . Cercetarea a fost efectuată conform metodologiei descrise în „Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare” [14].

Determinarea dialdehidei malonice (DAM) – care este un produs final al peroxidării lipidelor, s-a efectuat conform procedurii descris de către Галактионова Л. П. și coaut., în modifi cația Gudumac V. și coaut. [9]. Metoda dată se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic colorat, format în urma interacțiunii acidului tiobarbituric cu DAM.

Dozarea metaboliților oxidului nitric (NO) a fost realizată conform procedurii descris de Метельская В. А. și Гуманова Н. Г. în modifi carea Gudumac V. și coaut. [10]. Principiul acestei metode constă în deproteinizarea materialului biologic, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea cu reactivul Griss a supernatantului și măsurarea densității optice a produsului reacției. Calculul concentrației nitritului s-a efectuat cu ajutorul curbei de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu și a fost exprimat în  $\mu\text{mol/L}$ .

Baza de date a materialului de studiu a fost procesată statistic prin tehnici electronice de evaluare computerizată a gradului de relaționare între parametrii celor două loturi de studiu, utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 3,5 și SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0).

### **Rezultate și discuții.**

Copiii cu DBP incluși în cercetare au prezentat respirație dificilă, stridor, tahipnee, wheezing, tuse, bătăi ale aripioarelor nazale, tiraj intercostal sau costal, participarea mușchilor accesorii în actul respirator, tegumente palide, oboseală la supt, încetinire a dezvoltării fizice etc., și determinat frecvența respiratorie, ce este un parametru de evaluare clinică de primă intenție la copilul cu probleme bronhopulmonare. Analiza frecvenței respiratorii la copiii cu DBP în cadrul examenului clinic a constatat valori de  $45,54 \pm 1,6$  respirații/minut comparativ cu frecvența respiratorie a copiilor prematuri fără DBP –  $31,9 \pm 1,7$  respirații/minut, care este semnificativ mai redusă ( $p < 0,0001$ ).

Rezultatele cercetării statutului redox la copiii din studiu a pus în evidență o majorare excesivă a proceselor oxidative la copiii cu DBP comparativ cu copiii din lotul martor (tabelul 1). Studiul comparativ a identificat o creștere de 4,86 ori ( $p < 0,001$ ) a activității prooxidante totale la copiii cu displazie bronhopulmonară comparativ cu cei fără afectare pulmonară. Acest fenomen marchează o intensificare a producerii și acumulării prooxidanților de diferită natură, care poate amplifica procesele de oxidare cu speciilor reactive de oxigen și speciilor reactive de azot (SRO/SRN) până la nivel de stres oxidativ/nitrozativ.

Nivelul oxidului nitric, la copii prematuri din lotul cu DBP, a fost concludent statistic diminuat (cu 12%,  $p < 0,001$ ), comparativ cu copiii din lotul martor. Scăderea conținutului de NO indubitabil a avut impact negativ asupra echilibrului prooxidant/antioxidant dat fiind consumul lui în procesele de generare a speciilor reactive de azot (peroxinitrit, peroxinitrit protonat), care pot promova stresul nitrozativ și, în același timp, sustrag NO din procesele fiziologice de reglare a tonusului vascular cu efecte vasodilatatoare. Modificările nivelurilor de NO la copiii cu DBP trebuie investigate în continuare pentru a stabili cu certitudine dacă diminuarea constatată de noi este rezultatul consumului compusului în căile de generare a altor specii reactive ale azotului și a exacerbării stresului nitrozativ cu nitrozilarea macromoleculilor, în special a proteinelor, sau este determinată de afectarea sintezei lui de către nitric oxid sintaza, inclusiv de eNOS și iNOS.

**Tabelul 1. Valorile markerilor stresului oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară**

Marker	Copii fără DBP (n = 40)		Copii cu DBP (n = 41)		Veridicitatea diferențelor dintre loturi
APT (μM/L)	28,42±14,3	100%	138,15±38,9	486%	p<0,001
NO (μM/L)	64,93±3,8	100%	57,13±4,8	88%	p<0,001
DAM(μM/L)	20,42±8,2	100%	33,03±8,9	162%	p<0,001

**Notă:** *APT* – activitatea prooxidantă totală; *NO* – oxidul nitric; *DAM* – dialdehida malonică.

Cercetarea noastră a constatat și deteriorarea lipidelor cu acumularea produsului final al peroxidării lipidelor – DAM (+62%, p<0,001). DAM fiind o cetoaldehidă, ca marker al leziunilor cauzate de SRO la nivelul membranelor biologice, cu efect de deteriorare a integrității structurale și a permeabilității lor, formată în rezultatul oxidării peroxidice a acizilor grași polienici membranari [19]. Fiind produsă în cantități patologice, DAM va deteriora macromoleculele datorită proprietăților aldehidelor de a interacționa rapid cu și de a se lega la proteinele intracelulare (factorul 2 de elongare al translației, factorul H de activare a complementului, proteinkinaza C, etc.) și membranare. Instalarea statutului prooxidant la copiii cu displazie bronhopulmonară, a inițiat oxidarea atipică a lipidelor pe cale peroxidativă, ce s-a manifestat prin creșterea semnificativă cu 62% a conținutului de DAM, produsul final al peroxidării acizilor grași nesaturați, preponderent din membranele celulare.

Evaluarea sistemului redox la copiii cu displazie bronhopulmonară din studiul nostru a constatat o amplificare a reacțiilor de producere a SRO/SRN, instalarea unui statut prooxidant și declanșarea stresului SRO/SRN, care în final determină deteriorarea biomoleculelor și structurilor macromoleculare celulare, membrane.

**Concluzii.** Copiii cu displazie bronhopulmonară prezintă tulburări ale statutului redox prin declanșarea stresului oxidativ/nitrozativ, majorarea activității prooxidante, a dialdehidei malonice, care se includ în mecanismele patogenice ale proceselor cu caracter cronic realizate în sistemul bronhopulmonar al copiilor născuți prematur.

## Bibliografie

1. VAN KEULEN, B.J., ROMIJIN, M. et al. Sex-specific differences in HPA axis activity in VLBW preterm newborns. *Endocr Connect.* 2021;10(2):214-219. doi:10.1530/EC-20-0587.
2. OVSYANNIKOV, D.YU., PETRUK, N.I. et al. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Pediatriya* 2004; 1:91–94.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*, 2002;109(2):330-338.
4. DWEIK, R.A. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184(5):602-615. doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
5. ADEVA-ANDANY, M., LÓPEZ-OJÉN, M., et al. Comprehensive review on lactate meta-bolism in human health. *Mitochondrion.* 2014;17:76-100.
6. BANCALARI, E., JAIN, D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384–391.
7. Baranov, A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., et al. Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(4):319-333. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1603>.
8. GROTO, D. et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quim Nova.* 2009;32(1):169-174. doi:10.1590/S0100-40422009000100032.
9. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., ANDRONACHE, L., ȘTÎRBA, O., PANTEA, V. Procedeu de dozare a dialehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012.
10. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., RÎVNEAC, V., SARDARI, V., PANTEA, V. et al. Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Tipogr. “Elena-VI”, 2010;97 p. ISBN 978-9975-106-06-1.
11. ABE, A., YAMASHITA, S., NOMA, A. Sensitive, direct colorimetric assay for copper in serum. In: *Clinical chemistry*, 1989;35(4), 552–554.
12. AMBALAVANAN, N., CARLO, W.A. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology*, 2006;30(4):192–199
13. DESJARDINS, F., BALLIGAND, J.L. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg.* 2006;61(6):326-334.
14. Bogdanova, A.V., Boitsova, E.V., Starevskaya, S.V., Popov, S.D., Murygina, G.L. Clinical features and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pulmonologiya.* 2002;1:28–32.
15. LUIKING, Y.C., et al. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):97-104.



15. PANDA, S., KAR, A., et al. Preventive effect of agnucastoside C against isoproterenol-induced myocardial injury. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-14.
16. SINGH, Z., KARTHIGESU, I. et al. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies:a review. *Iran J Pub Health*. 2015;43(3):7-16
17. SIDDIQUE, Y.H., ARA, G., AFZAL, M. Estimation of lipid peroxidation induced by hydrogen peroxide in cultured human lymphocytes. *Dose Response*. 2012;10(1):1–10.
18. TIMERCAN, T., TIMERCAN, V. Malondialdehyde variations in experimental myocardial infarction. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. Collection of abstracts. 2018;2(2):78-79. ISSN 2570-5911.
19. CEAHLĂU, M., SELEVESTRU, R., TAGADIUC, O., ȘCIUCA, S. Harmfulness of prooxidants in bronchopulmonary dysplasia in premature children. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2023, vol. 10, issue 3, pp. 3-10. ISSN 2345-1467.
20. CEAHLAU, M., TAGADIUC O., ȘCIUCA, S. Stresul oxidativ la copiii cu displazie bronhopulmonară. În: *Culegerea de lucrări a conferinței cu participare internațională „Actualități în pneumologia copilului”*. Chișinău, 2023, pp.56-61. ISBN 978-9975-82-328-9.
21. CEAHLAU, M., TAGADIUC O., COTOMAN, A., CONICA C., SELEVESTRU, R., ȘCIUCA, S. Activitatea prooxidantă în displazia bronhopulmonară la copiii din nașterile premature. În: *Materialele Conferinței Naționale Zilele Pediatriei Ieșene „N.N. Trifan”*, ediția a XXXV-a. Iași, România, 2023, pp. 57-58. ISBN 978-606-13-7701-5.
22. ȘCIUCA, S., CEAHLĂU, M., COTOMAN, A., SELEVESTRU, R. Impactul antecedentelor perinatale în realizarea displaziei bronhopulmonare la copiii născuți prematuri. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.Științe Medicale*.2023, nr.2 (76), p.56-62. ISSN 1857-0011
23. Cannavò L, Perrone S, Viola V, et al. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. In: *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12504. doi: 10.3390/ijms222212504.
24. Lee J.W., Davis J.M. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr. Opin. Pediatrics*. 2011; 23:161–166.
25. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. In: *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002:
26. Nelson DL, Lehninger: *Principles of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman and company. 2004. (4th edn). 1119 pp , ISBN 0-7167-4339-6
27. Moris, D., et al. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. In:*An. of translational med*. 2017, vol.5, nr.16, p.324
28. Puglia CD, Powell SR. Inhibition of cellular antioxidants: a possible mechanism of toxic cell injury. *Environ Health Perspect*. 1984 57:307-11.

## **INFECȚIA COVID-19 LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR**

*Svetlana Șciuca*, membru corespondent al Academiei de Științe a  
Moldovei, prof. univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie,  
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

*Corina Conica* – doctorand, *Nelea Buga*, doctorand,  
*Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie, USMF*  
*„Nicolae Testemițanu”*

### **Rezumat**

O data apărută la finele anului 2019 în Wuhan, China, infecția COVID-19 afectează și până astăzi milioane de oameni din întreaga lume. Printre grupele vulnerabile se numără și copii născuți prematur. În cadrul Clinicii de Pneumologie Pediatrică din Republica Moldova a fost efectuat un studiu descriptive, retrospective, scopul căruia a fost evaluarea complicațiile bronhopulmonare la 12 copii prematuri care au suportat infecția COVID-19 cu ajutorul Tomografiei Computerizate a cutiei toracice. Vârsta medie de gestație a copiilor a fost de 31,25 de săptămâni. Aceasta corelează invers proportional cu apariția modificărilor patologice imagistice. Genul masculin a prevalat asupra celui feminin. Fiecare al 2 copil a prezentat modificări pneumofibrotice de diferit grad. În 40% de cazuri pe peliculele imagistice au fost prezente bule aerie subcentrimetrice.

## **COVID-19 INFECTION IN PREMATURE INFANT**

*Svetlana Șciuca*, corresponding member Academy of Sciences of  
Moldova, university professor, Ph.D., Head of Clinic of Pulmonology,  
Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy  
„Nicolae Testemitanu”

*Corina Conica* – Ph.D. student, *Nelea Buga*, Ph.D. student,  
*Department of Pediatrics, USMF „Nicolae Testemitanu”*

### **Summary**

Once emerging at the end of 2019 in Wuhan, China, the COVID-19 infection continues to affect millions of people worldwide to this day. Among the vulnerable groups are premature infants. A descriptive, retrospective study was conducted at the Pediatric Pulmonology Clinic in the Republic of Moldova, aiming to evaluate bronchopulmonary complications in 12 preterm

children who had experienced COVID-19, using chest computed tomography (CT). The average gestational age of the children was 31.25 weeks. This inversely correlated with the occurrence of pathological imaging changes. Male gender was predominant over female. Every second child showed pneumofibrotic changes of varying degrees. In 40% of cases, subcentimeter air cysts were present on imaging.

## **Introducere**

Infecția COVID-19, o boală nou apărută și extrem de contagioasă, care a fost identificată pentru prima dată în decembrie 2019, este provocată de agentul coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2). [1] O data apărută la finele anului 2019 în Wuhan, China, virusul afectează și până astăzi milioane de oameni din întreaga lume. [2] Infecția cu COVID-19 provoacă diverse probleme de sănătate pe termen scurt și lung. Grupurile sale vulnerabile, cum ar fi copiii născuți prematur sau cu diverse malformații congenitale, femeile însărcinate, bătrânii, etc., au fost cel mai greu afectate. [3]

Copiii sub vârsta de 1 ani prezintă un risc mai mare de a face forme grave a infecției COVID-19 decât copiii mai mari. Îndeosebi, copiii prematuri sunt cei mai vulnerabili.[4] Prematuritatea extremă, plămâni imaturi și un statut imunocompromis pot predispuce acești sugari la insuficiență respiratorie severă, o evoluție clinică prelungită și complicații bronhopulmonare pe termen lung. [5] Complicațiile bronhopulmonare apar chiar și în cazuri de forme ușoare a infecției cu virusul SARS-CoV-2. Merită o atenție deosebită copii prematuri care au suportat infecția COVID-19, deoarece afectarea bronhopulmonară este mai des întâlnită. Acest lucru se datorează nu doar imaturității organelor și sistemelor, dar și a multiplelor malformații și a bolilor concomitente. Dintre multitudinea investigațiilor de imagistică, tomografia computerizată toracică (CT) este standartul de aur pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu COVID-19. [6]

**Scopul studiului** a constatat în aprecierea complicațiilor evolutive bronhopulmonare la copiii născuți prematuri care au suportat infecția COVID-19 cu ajutorul metodelor imagistice (Tomografie pulmonară).

## **Materiale și metode**

În cadrul clinicii de Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova, a fost elaborat un studiu descriptiv, retrospectiv în perioada 2021-2024. Acesta a inclus 101 de copii cu vârsta 0-7 ani care au suportat infecția COVID-19 în formă medie sau gravă. Copii au fost clasificație conform termenului de gestație. Eșantionul de studiu a fost examinat cu

ajutorul tomografiei pulmonare. Utilizând metoda imagistică de înaltă rezoluție (HRCT pulmonar), ne-am propus să evaluăm consecințele afectării pulmonare la etapele evolutive a infecției COVID-19 la copiii născuți prematur. Baza de date a materialului studiat a fost procesată statistic utilizând programa Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22.

### **Rezultate și discuții**

Infecția COVID-19 afectează populația de orice vârstă și sex. [7] În studiu au fost înrolați 101 de copii cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani care au suportat infecția COVID-19. Toți copiii au fost examinați prin CT pulmonară. În urma efectuării unei meta-analize bazată pe cercetarea a 39 de studii în care au participat 850 de copii, s-au identificat modificări imagistice la CT pulmonar în 73,5% de cazuri. [8] Aceste date corelează și cu rezultatele proprii. Schimbări patologice pulmonare la CT s-au atestat la 72 de copii (71,29%:95%CI 61,81-79,2), iar la 29 de copii (28,71%:95%CI 20,8-38,19) a fost confirmat un aspect pulmonar normal.

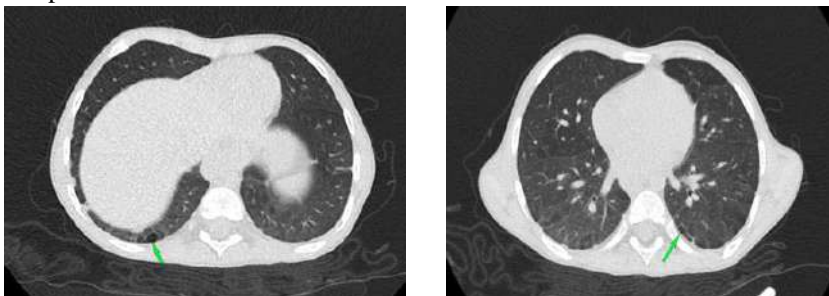
Un alt criteriu de studiu a fost vârsta de gestație. Dintre copiii care nu au prezentat schimbări patologice la CT pulmonar, nici un copil nu a fost născut înainte de termen. Lotul copiilor cu afectare bronhopulmonară apreciat la tomografia pulmonară, a constatat prezența a 12 copii născuți prematuri (16,6%). Acest lucru relevă capacitatea organismului și sistemului imun imatur de a răspunde la factorii infecțioși. Vârsta medie de gestație a copiilor prematuri a fost 31,25 de săptămâni. Cel mai mic copil a fost născut la 28 săptămâni, iar cel mai mare termen de gestație a fost 34 de săptămâni. Conform criteriului de gen, s-a observat o prevalență a băieților 66,6%, iar genul feminin s-a constatat în 33,4% de cazuri. Genul masculin poate fi un factor de risc, dar ne semnificativ în dezvoltarea unor complicații post COVID-19 [9].

***Tabelul 1. Clasificarea copiilor născuți prematuri care au suportat infecția COVID-19 conform vârstei de gestație și sexului***

Termen de gestație (săptămâni)	Numărul	Fete	Băieți
28	3	1	2
30	3	0	3
33	3	1	2
34	3	2	1
Total	12	4	8

Dintre copiii prematuri studiați, s-au constatat 3 perechi de gemeni și 1 pereche de tripleți. Aceștea au contactat cu virusul concomitent și au prezentat complicații evolutive similare. Copiii incluși în studiu au fost infectați cu virusul COVID-19 la diferite vârste, cea mai mică fiind de 2 luni, iar cea mai mare a fost de 17 luni.

Toți copiii prematuri din studiu au prezentat schimbări patologice la investigația imagistică- tomografia computerizată a cutiei toracice. Aceasta a fost efectuată în mediu peste 1-2 luni după suportarea infecției COVID-19. La o pereche de gemeni s-a constatat arii fibro-atelectatice segmentare bilateral asociate cu o anomalie congenitală pulmonară, și anume bronhie traheală cu localizare pe dreapta. În 50% de cazuri pe peliculele imagistice s-a vizualizat modificări pneumofibrotice de diferit grad. O modificare care s-a întâlnit la 5 copii din 12 (40%) a fost prezența bulelor aeriice subcentrimetrice, unice sau multiple.



*Figura 1-2. Bule aeriice subcentrimetrice pe dreapta în S6 și S10 cu  $d= 8\text{mm}$ , pe stânga în S6 cu  $d= 9\text{mm}$ , clar conturate, fără vizualizarea nivelului hidro-aeric*

La 3 copii, 25%, s-au constatat la CT aderențe pleuro-pulmonare, care indică la o extindere și persistență a proceselor inflamatorii pe structurile pleurei parietale și viscerale.

**Concluzii.** Copiii născuți prematur care au suportat infecția COVID-19 se află în grupul de risc pentru a face complicații bronhopulmonare pe termen lung. Vârsta de gestație corelează invers proporțional cu apariția modificărilor patologice imagistice. Genul masculin poate fi un factor de risc. Fiecare al 2 copil a prezentat modificări pneumofibrotice de diferit grad. În 40% de cazuri pe peliculele imagistice au fost prezente bule aeriice subcentrimetrice.

## Bibliografie

1. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623. 10.1016/j.tmaid.2020.101623
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Brandibur TE, Kundnani NR, Ramakrishna K, Mederle A, Manea AM, Boia M, Popoiu MC. Comparison of One-Year Post-Operative Evolution of Children Born of COVID-19-Positive Mothers vs. COVID-19-Negative Pregnancies Having Congenital Gastrointestinal Malformation and Having Received Proper Parenteral Nutrition during Their Hospital Stay. *Pediatric Reports*. 2024; 16(4):823-832. <https://doi.org/10.3390/pediatric16040070>
4. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-in-babies-and-children/art-20484405>. COVID-19 in babies and children
5. Kumar VHS, Prasath A, Blanco C, Kenney PO, Ostwald CM, Meyer TS, Clementi CF, Maciejewski R, Wilby MT, Reynolds AM, Hpa NJ, Yu KOA. Respiratory Failure in an Extremely Premature Neonate with COVID-19. *Children (Basel)*. 2021 Jun 4;8(6):477. doi: 10.3390/children8060477. PMID: 34200043; PMCID: PMC8229205
6. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *Am J Roentgenol*. 2020; 214: 1072–7
7. Shi Q., Wang Z., Liu J., Wang X., Zhou Q., Li Q., et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41
8. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol*. 2020 Nov;27(11):1608-1621
9. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515): eabd 4585

## PREMATURITATEA ÎN CONTEXTUL DIABETULUI ZAHARAT LA GRAVIDE

*Daniela Roșca*,<sup>1</sup> doctor în științe medicale, cercetător științific,  
*Victor Petrov* <sup>1</sup> doctor în științe medicale, conferențiar cercetător,  
*Antonela Rusnac* <sup>2</sup> medic rezident

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific de Obstetrică,

<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Obstetrică și Ginecologie

### Summary

**Introduction:** the incidence of premature births in women with diabetes is 30-40%, being determined by factors such as persistent hyperglycemia, pregnancy-associated hypertension, fetal polycythemia, and macrosomia.

**Aim:** to study some particularities of premature births in pregnant women with different forms of diabetes, in order to improve perinatal outcomes.

**Materials and methods:** a prospective cohort study included 224 pregnant women who gave birth at the MSPI Mother and Child Institute, Chișinău, Republic of Moldova : 112 women with diabetes (research group) and their newborns (35 women with DM type 1- subgroup 1, 20 women with DM type 2 - subgroup 2, 57 women with GDM – subgroup 3), and 112 women without diabetes (control group) and their children.

**Results:** premature birth in pregnant women with diabetes was observed in 47 (42.0%)cases, compared to the control group with 17(15.2%) cases ( $\chi^2=19.609$ ,  $df=1$ ,  $p<0.0001$ ). The cesarean section in preterm labor was performed in 43 (91.5%) cases in the research group, compared to 6 (35.3%) cases in the control group ( $\chi^2 = 21.914$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.0001$ ). About three times more newborns from the research group were transferred to the neonatal intensive care unit compared to the control group ( $\chi^2=18.063$ ,  $df=2$ ,  $p=0.0001$ ), with signs of diabetic fetopathy (26 cases), respiratory disturbances, including respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn - 21 cases. Among the complications observed in the children, we can list: respiratory distress syndrome, anomalies of intrauterine fetal development, and neonatal infections.

**Conclusions:** Diabetes mellitus has a significant impact on the term and method of delivery. With early interventions and adequate prenatal care, the risks of prematurity and other complications associated with diabetes mellitus can be significantly reduced.

**Keyword:** pregnancy, diabetes mellitus (DM), gestational diabetes mellitus (GDM), prematurity.

## Introducere

Prematuritatea, definită ca nașterea înainte de săptămâna 37 de gestație, reprezintă o provocare majoră pentru sănătatea publică, fiind asociată cu o morbiditate și mortalitate crescută în rândul nou-născuților [16, 17]. Factorii care contribuie la nașterea prematură sunt multipli și includ atât aspecte socio-economice, cât și condiții medicale preexistente sau dobândite în timpul sarcinii. Printre acestea, diabetul zaharat la gravide ocupă un loc important, având implicații semnificative asupra sănătății mamei și fătului [6, 7].

În ultimul deceniu, se constată o creștere considerabilă a numărului de gravidități la femeile cu diabet zaharat (DZ) [18], fapt condiționat, în primul rând, de creșterea pe plan mondial a numărului total de bolnavi cu DZ. Cele mai recente date statistice de pe site-ul oficial al Federației Internaționale de Diabet (IDF) arată că 10,5% din populația adultă (20-79 de ani) are diabet. Conform estimărilor IDF până în 2045, 1 din 8 adulți, aproximativ 783 de milioane, va trăi cu diabet, fiind o creștere de 46 % [5].

La nivel mondial, în ultimii 15 ani, incidența și prevalența DZ pregestațional în sarcină și a diabetului gestational (DG) este în creștere [4, 8]. Actualmente, 3-10% din sarcini sunt afectate de DZ [13].

În Republica Moldova constatăm o creștere semnificativă a numărului de femei gravide afectate de DZ. Conform datelor statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP) din 2023 [9], numărul cazurilor totale de DZ, în sarcină a crescut de circa 5,6 ori în ultimii 5 ani, fiind stabilit la 3,9% de gestante, iar a femeilor diagnosticate cu DG a crescut de 8 ori, constituind 3,2%.

Nașterea prematură în contextul diabetului este determinată de mai mulți factori, cum ar fi hiperglicemia persistentă, hipertensiunea asociată sarcinii, policitemia fetală și macrosomia, toate acestea crescând probabilitatea declanșării premature a travaliului sau necesitatea unei nașteri prin cezariană [2, 19]. Impactul diabetului este resimțit nu doar în perioada neonatală, ci și pe termen lung, prin predispoziția copilului la afecțiuni metabolice și cardiovasculare [12].

Nașterea prematură, este constatată în aproximativ 10% dintre sarcini [14]. Incidența prematurității la femeile cu DZ este mai mare și constituie 30-40%, existând diferențe în dependență de populația cercetată [1, 3, 15]. Cel mai



frecvent, această complicație survine la gravidele cu forme de DZ pregestațional și anume în cazul DZ de tip 1 constituie de la 21% ( Suedia, Marea Britanie) până la 30% (Rusia, Franța), iar la DZ de tip 2 fiind de la 19% ( Rusia, Franța) până la 40% (Marea Britanie) [1, 11, 19]. Pentru DG, frecvența nașterii premature depășește ușor nivelul în populația generală și este 7-10%. Există o dependență a frecvenței nașterilor premature de tipul de corecție a DG: terapie cu insulină - 16%, terapie dietetică - 7% [1, 19].

Astfel, toate tipurile de DZ necesită o gestionare multidisciplinară și individualizată. Controlul glicemic optim, indicat printr-un nivel de hemoglobină glicozilată (HbA1c) sub 6,5% la începutul sarcinii, poate reduce semnificativ riscul de prematuritate și alte complicații asociate. Studiile arată că îmbunătățirea controlului glicemic scade riscul de complicații neonatale cu până la 50%, iar nașterile premature sunt reduse cu aproximativ 20% [9]. Această abordare integrată este esențială pentru a îmbunătăți prognosticul atât pentru mamă, cât și pentru copil, evidențiind necesitatea intervențiilor timpurii și a unei îngrijiri prenatale de înaltă calitate.

**Scopul.** Studiarea unor particularități ale nașterilor premature la gravide cu diferite forme de diabet zaharat, în vederea ameliorării rezultatelor perinatale.

### **Material si metode**

S-a realizat o cercetare prospectivă de cohortă, în care au fost incluse 224 femei gravide, care au născut la IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost supuse studiului 112 de gravide cu DZ (lotul de cercetare, LC) și nou-născuții lor (35 de gravide cu DZ de tip 1- LC1, 20 de gravide cu DZ de tip 2 – LC2 , 57 de gravide cu DG – LC3), și 112 de gravide fără DZ (lotul martor, LM) și copiii lor.

Cercetarea a fost realizată prin metode clinico-paraclinice (chestionare, fișa medical obstetricală și a nou-născutului), evaluarea unor parametri ai metabolismului glucidic. Femeile gravide din loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de vârstă și mediul de trai. Vârsta gestantelor din ambele loturi a fost cuprinsă în limitele 18-45 de ani. Analiza rezultatelor s-a efectuat cu ajutorul programului statistic MedCalc. Semnificația statistică a rezultatelor s-a determinat prin calcularea testului de semnificație „t-Student”, a pragului de semnificație „p”.

### **Rezultate**

Studierea termenului finalizării sarcinii a evidențiat o frecvență înaltă a nașterilor premature la gravidele cu DZ, fiind constatată, în LC, la 47 (42,0%)

de respondente, comparativ cu 17 (15,2%) în LM ( $\chi^2 = 19.609$ ,  $gl.=1$ ,  $p<0.0001$ ).

Rata înaltă a nașterilor premature la gestantele cu DZ este determinată de declanșarea nașterii înainte de termen în interes fetal sau matern – 41 (87,2%) cazuri, pe când în LM, majoritatea nașterilor premature au fost spontane - 13 (76,5%). Cele mai multe nașteri premature în LC au fost cele aproape de termen, între 34+0- 36+6 s.g. și anume 32 (68,1%) cazuri, pe când în LM, au predominat cele între 32+0-33+6 s.g.- 9 (52,9%) cazuri (Tab. 1).

**Tab. 1. Termenul de gestație la naștere la pacientele din loturile de studiu (abs., %)**

Termenul sarcinii	LC = 112		LM = 112		$\chi^2$ , $gl = 1$ , $p$
	n	%	n	%	
<32 s.g.	2	1,8	3	2,7	0.205; 0,6505
32 <sup>+0</sup> -33 <sup>+6</sup> s.g.	13	11,6	9	8,0	0.817; 0,3660
34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> s.g.	32	28,6	5	4,5	23.445; <0.0001
37 <sup>+0</sup> -40 <sup>+6</sup> s.g.	61	54,4	79	70,5	6.162; 0.0130
≥ 41 <sup>+0</sup> s.g.	4	3,6	16	14,3	7.833; 0.0051

Examinarea pe subloturi a constatat cele mai multe nașteri premature la femeile cu DZ de tip 1 - 22 (62,9%) de cazuri: în majoritatea cazurilor (20 femei), la gravidele cu forme decompensate de DZ de severitate medie sau gravă din cauza asocierii frecvente a fetopatiei diabetice (FD) sau a preeclampsiei.

La femeile cu DZ de tip 1, mai mult de jumătate de nașteri premature 54,5% (12 cazuri) au fost la termenul de 32+0-33+6 s.g., la femeile cu forma cea mai gravă de DZ, pe când la gravidele cu DZ de tip 2 și DG, s-au constatat preponderent nașterile premature aproape de termen (34+0-36+6 s.g.), și anume 6 (100%) cazuri și respectiv 17 (89,5%).

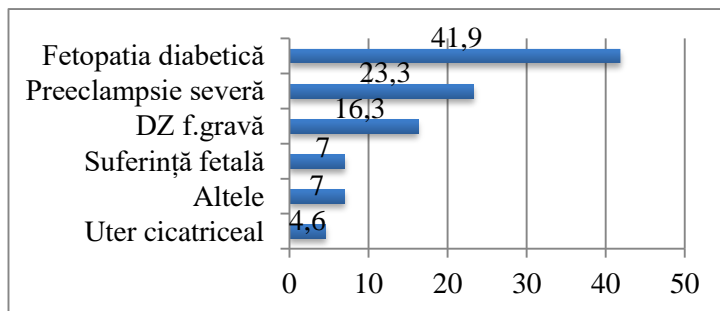
Modalitatea finalizării sarcinii premature, de asemenea, a meritat interes. Pe cale naturală, au născut doar 4 (8,5%) de respondente din LC, exclusiv paciente cu DG. Rezolvarea chirurgicală a sarcinii la termen prematur a fost la 43 (91,5%) de femei din LC, comparativ cu 6 (35,3%) femei în LM; astfel, s-a constatat diferență statistică între loturile de cercetare ( $\chi^2=21,914$   $gr.l.=1$ ,

p<0.0001). Distribuția operației cezariene la termen prematur de sarcină în subloturile de femei cu DZ este expusă în tabelul 2.

**Tabelul 2. Distribuția finalizării operative a nașterii premature la gravidele cu diferite tipuri de DZ (abs., %)**

Operația cezariană	Lc1		Lc2		Lc3		$\chi^2$ , gr.l.=1, p		
	n	%	n	%	n	%	Lc1/ Lc2	Lc1/ Lc3	Lc2/ Lc3
Nașteri premature (n=47)	22	46,8	6	12,8	15	31,9	12.848, 0.0003	2.163, 0.1414	4.887, 0.0271

Există o diferență importantă în ceea ce privește modul operației cezariene; astfel, se observă că pacientele cu DZ au fost frecvent supuse intervenției chirurgicale efectuate în mod programat comparativ cu pacientele din LM, unde a predominat operația cezariană urgentă. Aceeași tendință s-a observat și pe subloturi. Indicațiile pentru finalizarea operativă prematură a nașterii la gravidele cu DZ au fost: FD în 18 (41,9%) de cazuri, preeclampsia severă în 10 (23,2%) cazuri, DZ decompensat în 7 (16,3%) cazuri, acestea au fost femeile cu forme grave de DZ, cu vechimea bolii minim cinci ani și cu multiple complicații vasculare, hipoxia acută sau cronică i/uterină a fătului în 3 (7,0%) cazuri, cicatrici pe uter ca indicație unică sau în asociere cu alte indicații, altele decât FD în 2 (4,6%) cazuri (Fig.1).



**Figura 1. Structura indicațiilor operației cezariene în nașterile premature la gravide cu DZ (%)**

Analiza datelor privind dezvoltarea fizică a copiilor imediat după naștere, a relevat următoarele: valoarea medie a greutății la naștere în cazul nașterilor premature, a fost mai mare în LC în raport cu LM (Tabelul 3). Din analiza acestui indicator în funcție de tipul DZ, am constatat că valoarea medie a masei corporale cea mai mare la naștere au avut-o nou-născuții de la mamele cu DZ de tip 2 și DG (LC2 și LC3), ceea ce se explică prin rata mai mare a obezității în aceste loturi, care este factor de risc pentru feți cu greutatea mai mare la naștere.

**Tabelul 3. Greutatea medie la naștere a nou-născuților prematuri în loturile de studiu (g)**

Termenul sarcinii	LC = 112	LM = 112	t-statistic, p
	X±DS	X±DS	
≤ 33 <sup>+6</sup> s.g.	2388,06±720,918	1860,33±711,339	t=5,514, p<0.0001
34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> s.g.	3362,5±724,032	2244,8±687,807	t=11.845, p<0.0001

Relatările de mai sus au impus studierea valorii percentile de greutate pentru vârsta gestațională dată (VGD), fiind un indicator mai precis în cazul dat, din motivul că copiii s-au născut la termene diferite de sarcină, fiind demonstrative cele deviate de la normă. Masa mai mare decât cea normală pentru VGD la naștere a fost constatată frecvent la nou-născuții de la mamele cu DZ. Astfel de copii s-au născut în 68,1% cazuri în LC, pe când în LM nici un copil prematur nu a fost mai mare pentru VGD, ceea ce demonstrează rolul hiperglicemiei necontrolate asupra creșterii fetale.

Îmbunătățirea asistenței gravidelor cu DZ și/sau finalizarea sarcinii preponderent prin operație cezariană a contribuit la îmbunătățirea punctajului Apgar acordat la naștere nou-născutului. Cu toate că majoritatea copiilor au fost apreciați cu un scor mai mare de 7 puncte la naștere, s-a constatat că o bună parte din ei, din cauza prematurității și/sau imaturității sau a dereglărilor morfofuncționale, dictate și de sindromul denumit de unii autori ca fetopatie diabetică, au necesitat transfer postnatal pentru supraveghere și tratament în secția reanimare-terapie intensivă (RTI) nou-născuți, ceea ce a implicat costuri suplimentare. Astfel, de 3 ori mai mulți copii din LC au fost transferați în secția

RTI comparativ cu LM, diferența dintre loturi fiind semnificativă ( $\chi^2 = 18.063$ , gl.=2,  $p=0.0001$ ). Merită atenție faptul că nou-născuții de la mamele cu DZ, transferați în secția de reanimare, mai frecvent au fost cei prematuri (31 copii din 36 transferați), cu semne de FD (26 copii), cu dereglări respiratorii, inclusiv sindromul detresei respiratorii (SDR) și tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTNN) - 21 de copii etc. Menționăm că, în LM, 9 din 12 nou-născuți au fost prematuri, 8 copii au avut dereglări respiratorii, 5 copii au fost cu restricție de creștere intrauterină fetală (RCIU).

Analizând morbiditatea în perioada neonatală precoce, s-a determinat că majoritatea nou-născuților din mame cu DZ nu au primit calificativul de sănătos, fiind diagnosticați, cu diferite dereglări funcționale sau maladii. Unul și același copil, mai frecvent, avea asocieri de patologii organice și dereglări funcționale.

Studierea complicațiilor neonatale în loturile cercetate s-a caracterizat printr-un procent relativ mare de depistare a patologiilor la nou-născuții de la mamele cu DZ. Printre complicațiile apreciate la copii, putem enumera: SDR, anomalii de dezvoltare intrauterină a fătului, infecții neonatale etc. În marea majoritate, infecțiile s-au manifestat prin pneumonii congenitale sau de aspirație în ambele loturi.

FD este un sindrom care se determină frecvent la nou-născuții de la mamele cu DZ, inclusiv și la cei prematuri. Conform rezultatelor obținute, am constatat că - 34 (72,3%) de copii prematuri, inclusiv toți cei 3 decedați, au avut semne de FD, marea majoritate doar semne fenotipice (gât scurt, pastozitatea țesuturilor, față în lună plină etc) - 27 de copii. Majoritatea copiilor la care s-au stabilit semne de FD erau mari pentru VGD (mai mari de percentila 90) 30 (88,2%) copii, prioritar de la mame cu DZ decompensat, extrași prin operație cezariană, ca indicație pentru operație izolată sau în asocieri cu alte indicații fiind FD. Nou-născuții la care s-au apreciat semne de FD au avut mai frecvent deficiențe de adaptare în perioada neonatală precoce, prezentând icter, TTNN, dereglări neurologice (mai frecvent manifestate prin sindromul de inhibiție) comparativ cu copiii mamelor cu DZ dar fără FD.

## **Concluzii**

1. Gravidele cu diabet zaharat au un risc crescut de naștere prematură, atât spontană, cât și indusă medical, datorită complicațiilor precum macrosomia fetală, preeclampsia, polihidramniosul sau insuficiența placentară. Rata înaltă a nașterilor premature la respondentele cu diabet zaharat (42,0%) este dictată de

declanșarea lor în interes fetal sau matern. Sarcina a fost rezolvată prematur prioritar prin operație cezariană la gravide cu diabet zaharat (91,5%).

2. La femeile cu diabet zaharat, s-au născut mai frecvent copiii prematuri (41,1%), cu un nivel mai înalt de morbiditate perinatală: sindromul detresei respiratorii, infecții neonatale, semne de fetopatie diabetică.

3. Cu intervenții timpurii, supraveghere prenatală adecvată și educație privind dietoterapia, autocontrolul glicemiilor, riscurile de prematuritate și alte complicații asociate diabetului zaharat pot fi reduse semnificativ.

## Bibliografie

1. BLENCOWE, H., COUSENS, S., CHOU, D., et al.; BORN TOO SOON PRETERM BIRTH ACTION GROUP. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013, vol. 10, Suppl. 1, p. S2.
2. BROWN, H. K., SPEECHLEY, K. N., MACNAB, J., et al. Biological determinants of spontaneous late preterm and early term birth: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2015, vol. 122, no. 4, pp. 491-9. doi: 10.1111/1471-0528.13191.
3. CAPOBIANCO, G., GULOTTA, A., TUPPONI, G., et al. Materno-fetal and neonatal complications of diabetes in pregnancy: a retrospective study. *J Clin Med*. 2020, vol. 9, no. 9, p. 2707.
4. HELMAN, S., JAMES-TODD, T., WANG, Z., et al. Time trends in pregnancy-related outcomes among women with type 1 diabetes mellitus, 2004-2017. *J Perinatol*. 2020, vol. 40, no. 8, pp. 1145-1153.
5. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels:
  - a. IDF, 2021. 141 p. ISBN: 978-2-930229-87-4.
6. KONG, L., NILSSON, A. K., GISSLER, M., LAVEBRATT, C. Asociații de diabet matern și indicele de masă corporală cu greutatea la naștere a copiilor și prematuritatea. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):371-378. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5541.
7. LI, G., XING, Y., WANG, G., WU, Q., NI, W., JIAO, N., CHEN, W., LIU, Q., GAO, L., CHAO, C. și colab. Diabetul zaharat gestațional recurent crește riscul de naștere prematură? Un studiu de cohortă bazat pe populație. *Diabet Res. Clin. Practică*. 2023;199:110628. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110628.
8. MACKIN, S. T., NELSON, S. M., KERSSSENS, J. J., et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*. 2018, vol. 61, pp. 1081-1088.
9. MARESH, M. J., et al. (2020). "Association between maternal HbA1c levels and neonatal outcomes in pregnancies affected by diabetes." *Journal of*

- Clinical Endocrinology & Metabolism, 105(2): 390-400. DOI: 10.1210/clinem/dgz112; 2. American Diabetes Association. (2021). "Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes." Diabetes Care, 44(Supplement 1): S211-S224. DOI: 10.2337/dc21-S015
10. METZGER, B. E., LOWE, L. P., DYER, A. R., TRIMBLE, E. R., CHAOVARINDR, U., et al. Grupul HSCR. Hiperglicemie și rezultate adverse ale sarcinii. N Engl J Med. 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
  11. MURPHY, H. R., BELL, R., CARTWRIGHT, C., et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. Diabetologia. 2017, vol. 60, no. 9, pp. 1668-1677.
  12. MURRAY, S. R., REYNOLDS R. M. Rezultatele pe termen scurt și lung ale diabetului gestațional și tratamentul acestuia asupra dezvoltării fetale. Prenat. Diag. 2020;40:1085–1091. doi: 10.1002/pd.5768.
  13. POTTER, C., KICKLIGHTER, S., ROSENKRANTZ, T., et al. Infant of diabetic mother. Medscape [online]. Updated 8 Jan 2016 [citat 20.10.2021]. Disponibil: <http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview>.
  14. PURISCH, S. E., GYAMFI-BANNERMAN, C. Epidemiology of preterm birth. Semin Perinatol. 2017, vol. 41, no. 7, pp. 387-391.
  15. RAFIQ, W., HUSSAIN, S. Q., JAN, M., et al. Clinical and metabolic profile of neonates of diabetic mothers. Int J Contemp Pediatr. 2015, vol. 2, no. 2, pp. 114-118.
  16. RUSSU, M., BRĂTILĂ, E., CÎRSTOIU, M., și alții. Curs de Obstetrică, ginecologie și neonatologie. Editura Universitară Carol Davila, București 2017, pp.117-127.
  17. VLĂDĂREANU, R. Coordonatorul Ediției în limba română. Williams Obstetrică, ediția 24-a a Cunningham, Lenovo, Bloom, Spong, Dashe, Hoffman, Casey, 2017. Capitolul travaliul înainte de termen, pp. 829-860.
  18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. Geneva: WHO, 2016. 88 p.
  19. КАПУСТИН, Р. В., АЛЕКСЕЕНКОВА, Е. Н., АРЖАНОВА, О. Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2020, Т. 69, № 1, с. 17-26. ISSN 1684-0461.

# **PREMATURITATEA ȘI GREUTATEA MICĂ LA NAȘTERE – FACTORI DE RISC PENTRU BOLILE NETRANSMISIBILE**

*Tatiana Carauș*

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Bolile netransmisibile (BNT) sunt cauza principală a mortalității, morbidității și invalidității la persoanele adulte la nivel global, regional și național. Patru grupuri de boli - bolile cardiovasculare, cancerul, bolile respiratorii cronice și diabetul zaharat - cauzează marea majoritate a poverii bolilor netransmisibile și a mortalității în regiunea Europeană. BNT reprezintă aproape 86% din totalul mortalității și 77% din povara bolilor în regiunea Europeană, care implică o povară din ce în ce mai mare pentru sistemele de sănătate, afectează dezvoltarea economică și amenință bunăstarea grupurilor mari de populație, în special celor cu vârstă după 50 de ani. În anul 2008, BNT au reprezentat peste 60% din decesele globale și se estimează că vor lua aproape 52 de milioane de vieți până în 2030. Aproape două treimi dintre aceste decese au loc prematur în țările cu venituri mici și medii [1, 2].

Ca și alte țări din lume Republica Moldova de asemenea se confruntă cu o povară din ce în ce mai mare a mortalității și morbidității determinate de bolile netransmisibile. Riscul de a deceda la o vârstă cuprinsă între 30 și 70 de ani din cauza celor patru BNT principale a fost de 26% (2020), inclusiv printre femei (18%). Se estimează că BNT au cauzat până la 90% din decesele totale în anul 2020 în Republica Moldova, cauza principală fiind bolile cardiovasculare (56%), urmate de cancer (15%) și alte maladii [3].

BNT și sănătatea maternă sunt strâns legate, cum ar fi diabetul, obezitatea și hipertensiunea arterială, având un impact negativ semnificativ asupra sănătății mamei și asupra rezultatelor sarcinii și, prin mecanismul de programare intrauterină, sănătatea maternă are un impact asupra poverii bolilor în generațiile viitoare. Ciclul de vulnerabilitate în cazul BNT se repetă cu acumularea crescândă a riscului în generațiile ulterioare [4,5].

Adaptarea Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă (ODD) a dus la o atenție justificată acordată programelor de sănătate a mamei și copilului în special în țările în curs de dezvoltare. Programele orientate spre îmbunătățirea sănătății mamei și copilului au fost îndreptate asupra factorilor care au un impact direct asupra mortalității materne, neonatale și infantile, ceea ce a dus la îmbunătățirea accesului la serviciile de maternitate și a supraviețuirii mamelor



„la risc” și a urmașilor acestora în multe țări cu venituri mici și medii. Pentru a îmbunătăți atât rezultatele sănătății mamei și copilului pe termen scurt, cât și sănătatea populației pe termen lung, BNT trebuie abordate simultan împreună cu sănătatea mamei și copilului.

Incidența mondială a nașterilor premature (vârsta gestațională <37 săptămâni) a fost de 13,4 milioane în 2020, reprezentând 11% dintre născuții vii în lume. În ciuda progreselor semnificative din ultimii 10 ani, supraviețuirea, sănătatea, creșterea și dezvoltarea neurologică a sugarilor prematuri și cu greutate mică la naștere (GMN), atribuindu-se termenul de copil vulnerabil, încă rămân o preocupare. Nou-născuții prematuri și cei cu GMN sunt susceptibili la probleme de respirație, infecții, dificultăți de alimentare, întârziere de creștere, reglare insuficientă a temperaturii corpului.

La nivel global, nașterea prematură reprezintă 36,1% din decesele neonatale și 17,7% din decesele la copiii sub 5 ani. Complicațiile nașterii premature sunt principala cauză de deces la copiii sub cinci ani. În anul 2020, aproximativ 0,90 milioane de decese în întreaga lume au fost atribuite nașterii premature/GMN.

Nașterea prematură afectează peste 10% dintre născuții vii, cu o incidență variind de la 5% la 18% la nivel mondial. Aproape 85% dintre aceste nașteri la nivel global sunt premature moderat până la aproape de termen (32 până la <37 săptămâni de gestație), în timp ce aproximativ 10% sunt foarte premature (28 până la <32 săptămâni de gestație) și 5% extrem de premature (<28 săptămâni de gestație). În ultimele trei decenii a fost înregistrată o îmbunătățire a supraviețuirii prematurilor, în special a celor născuți la limita extremă de viabilitate. Acest lucru a fost atribuit îmbunătățirii îngrijirilor în perioada antepartum, intrapartum și progreselor în îngrijirea neonatală. Sugarii prematuri născuți cu vârsta de gestație peste 28 de săptămâni au, în general, un rezultat bun, cu rate înalte de supraviețuire și risc scăzut de morbiditate pe termen scurt și lung. Majoritatea nou-născuților prematuri externați în viață dintr-o unitate neonatală supraviețuiesc acum până la vârsta adultă. Acest fapt a scos la lumină o serie întregă de probleme de sănătate pe termen lung în acest grup. Nou-născuții prematuri și cu GMN suportă costuri medicale ridicate în perioada neonatală, copilărie și maturitate, din cauza poverii mai mari a problemelor de sănătate pe termen lung.

La supraviețuitorii adulți foști prematuri sau cei care s-au născut cu o GMN au fost observate modificări metabolice adverse care contribuie la creșterea riscului de boli cardiovasculare și diabet de tip 2.

Pentru supraviețuirea și dezvoltarea armonioasă a copilului prematur și celui cu GMN este nevoie de cele cinci componente de bază ale îngrijirii precum: prevenirea și tratamentul bolilor și complicațiilor în perioada neonatală și postneonatală prin îngrijiri de înaltă calitate; nutriție optimă prin susținerea și promovarea alăptării; asigurarea confortului și siguranței; oportunități de învățare timpurie și îngrijiri orientate spre nevoile copilului.

OMS și UNICEF vin cu un șir de recomandări și tehnologii cost-efective în susținerea acestor nevoi și prevenirea complicațiilor pe termen scurt și lung în acest grup de copii.

Recomandările OMS pentru îngrijirea copiilor prematuri sau cu GMN țin de 25 de recomandări și 1 declarație de bună practică. Noile recomandări au inclus îngrijiri preventive pentru dezvoltare (de exemplu, aplicarea metoda Kangaroo Care imediată și la nivel de comunitate, folosirea probioticelor, terapie emolientă), precum și îngrijirea complicațiilor așa ca sindromul de detresă respiratori la nou-născut (cu utilizarea metodei SiPAP, cofeina) și implicarea și sprijinul familiei [6].

De asemenea, a fost făcută o declarație de bună practică, bazată pe dovezi mai limitate, conform căreia politicile și drepturile privind concediul parental ar trebui să țină cont de nevoile speciale ale mamelor și ale taților cu copii prematuri sau cu GMN.

În această lucrare ne vom referi la două intervenții cost-efective utilizate în îngrijirea copiilor vulnerabili pentru prevenirea BNT pe termen lung precum: alăptarea și folosirea metodei Kangaroo Care.

OMS și UNICEF recomandă alăptarea exclusivă la sân în primele 6 luni de viață și menținerea alăptării până la vârsta de 2 ani. În ciuda recomandărilor OMS și UNICEF alăptarea exclusivă la sân în primele 6 luni de viață diferă de la țară la țară, cu o frecvență înregistrată de la 1% până la 89%. La fel aceeași situație este și privind alimentarea copilului cu lapte matern după vârsta de 6 luni care este redusă, cu o incidență sub 20% la nivel mondial și cu o ponderea foarte joasă în rândul copiilor vulnerabili. Alăptarea și practicile complementare de alimentare pe parcursul unui timp îndelungat au demonstrat că au implicații semnificative, atât pentru sănătatea mamei cât și a copilului, îndeosebi asupra copilului prematur și cu greutate mică la naștere.

O nutriție sănătoasă este o intervenție cost-efectivă ce poate reduce mortalitatea precum și morbiditatea copiilor, la fel îmbunătățește imunitatea la copii, pe lângă faptul că este esențială și necesară pentru o creștere și dezvoltare sănătoasă și armonioasă a copilului [6].

Alăptarea exclusivă a fost identificată ca fiind una dintre cele mai cost-efective intervenții de prevenție în sănătate pentru asigurarea supraviețuirii și dezvoltării copilului. Se estimează că aceasta poate preveni 13% din totalul deceselor sub cinci ani și este puternic corelată cu reducerea riscului de îmbolnăvire cu diaree și infecții respiratorii, precum și BNY sus menționate. Diversificarea complementară potrivită a alimentelor de la vârsta de 6 luni până la 24 de luni ar putea preveni 6% din totalul deceselor copiilor până la cinci ani de viață. Prin combinarea acestor două intervenții - alăptare și diversificare complementară potrivită vârstei până la 24 luni se poate preveni 19% din mortalitatea infantilă, inclusiv în grupul copiilor prematuri și GMN. De aici creșterea ratelor de alăptare exclusivă în grupul copiilor prematuri și cu GMN ar trebui să se regăsească printre principalele priorități de reducere a deceselor infantile.

O altă intervenție recomandată de OMS și UNICEF este îngrijirea de tip Kangaroo Care în grupul copiilor vulnerabili (prematuri și cu GMN). Implementarea acestei intervenții este însoțită de dovezi cu încredere ridicată pentru metoda Kangaroo, definită astfel: contact constant și prelungit piele pe piele între copil și mamă și sprijin pentru alăptarea exclusivă sau alăptarea pentru a reduce mortalitatea; reducerea infecțiilor și hipotermiei; adaos ponderal în greutate și creșterea perioadei de alăptare. Această recomandare este însoțită de o abordare nouă, puternică, de mare încredere, de a începe Kangaroo Care cât mai curând posibil după naștere (inclusiv pentru nou-născuții internați în secțiile de terapie intensivă care nu sunt încă stabili din punct de vedere clinic), cu excepția cazului în care copilul este grav bolnav, adică nu poate respira independent chiar și după resuscitare, se află în stare de șoc sau necesită ventilație artificială. Această recomandare pentru îngrijirea imediată de tip Kangaroo Care se bazează pe beneficii semnificative în reducerea mortalității și hipotermiei, reducerea infecțiilor și creșterea în greutate. Dar trebuie de menționat că implementarea acestei tehnologii în practica secțiilor de îngrijire a copiilor prematuri și bolnavi necesită o monitorizare atentă a sugarilor, în special atunci când metoda este aplicată imediat, inclusiv a: ritmului cardiac, respirației, culorii tegumentelor, temperaturii și, acolo unde este posibil, saturației în oxigen. Este recunoscut că aplicarea imediată după naștere a metodei Kangaroo Care necesită unități de îngrijire a mamei și a nou-născutului în care mamele, tații și alți membri ai familiei au acces.

## **Concluzie.**

Este necesară o mai bună conștientizare în rândul clinicienilor a problemei copiilor vulnerabili (prematuri și cu GMN) prin detectarea precoce a problemelor de sănătate și răspunsul la nevoile acestora, prin utilizarea îngrijirilor cu aplicarea tehnologiilor cost-efective recomandare de OMS/UNICEF îndreptare pentru îmbunătățirea rezultatele lor de sănătate pe termen scurt și lung, creșterea supraviețuirii și prevenirea BNT la adulți, și reducerea cosuturilor de sănătate.

### **Bibliografie:**

1. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-1271. doi:10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
2. Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* 2022; 6(2): 106-15.
3. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2014. World Health Organization 2014. Copenhagen, Denmark. ISBN 978 92 4 150750 9; 210 pag.
4. Samuel C. Siu, Jack M. Colman et al. Adverse Neonatal and Cardiac Outcomes Are More Common in Pregnant Women With Cardiac Disease. *Circulation.* 2002;105:2179-2184; originally published online April 15, 2002;
5. McFaul P, Dornan J, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95: 861–867.
6. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. WHO, 2022. ISBN 978-92-4-005826-2

# **IMPACTUL COMPLICAȚIILOR PERIOADEI PERINATALE ASUPRA RISCULUI DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE A NOU-NĂSCUTULUI**

*Curteanu Ala, Carolina Calugareanu, Victoria Sisoev*

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

*USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul de Pediatrie*

## **THE IMPACT OF PERINATAL COMPLICATIONS ON THE RISK OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF THE NEWBORN**

The aim of the research was to study the influence of perinatal pathology on the risk of neurodevelopment of children from risk groups. The study included 574 children (409 premature newborns and 165 full-term children) supervised in the Follow up Program at the Mother and Child Institute. Premature newborns suffered from various pathologies of the perinatal period and full-term children - from severe neurological pathology of hypoxic and traumatic origin. The children were assessed for the risks of developing neurological sequelae after BINS. Moderate and severe risks for the development of neurological sequelae were reduced across the entire sample of children: 207 (36.06%) at 1 year compared to 155 (27.10%) at 2 years. At the same time, there is a decrease in risks at 2 years in the group of premature children compared to the increase in risks in children born at term with a history of severe neurological pathology.

Reducerea mortalității copiilor de 0-5 ani la nivel global a atras atenția asupra rezultatelor de sănătate pe termen lung care afectează funcționalitatea și calitatea vieții supraviețuitorilor perioadei copilăriei. Riscurile relative și ratele de incidență a patologiei perioadei perinatale fac dificil studiul complicațiilor și rezultatelor lor pe termen scurt și lung. Sugarii din grupul de risc sporit frecvent suferă de numeroase patologii simultan, ceea ce sporește și mai mult complexitatea riscului de mortalitate, morbiditate și dizabilitate [1].

Complicațiile perioadei perinatale contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea sugariilor. Cea mai frecventă complicație a perioadei perinatale este nașterea prematură, rata căreia nu s-a schimbat la nivel global din 2010 (9,8%) către 2020 (9,9%) [2]. Nașterea prematură și complicațiile neonatale asociate acesteia prezintă principala cauză de deces în perioada copilăriei în țările cu venituri limitate [3, 4]. Acest lucru se datorează sechelelor, care

prezintă un risc suplimentar pentru mortalitate și morbiditate, persistente în copilărie și în perioada de adult [3, 5]. Copiii prematuri suferă adesea de handicap pe termen lung în mai mult de un domeniu, inclusiv retard de dezvoltare cognitivă, de comunicare expresivă, deficiențe motorii, precum și disfuncții neurologice [1]. Copiii din grupurile de risc sporit sunt expuși, de asemenea, riscului crescut pentru tulburări fizice și mentale, creștere deficitară și boli netransmisibile care încep în copilărie și durează pe perioada vieții [6].

Studiile au arătat că greutatea mică la naștere (GMN), cauzată de prematuritate, are cea mai mare valoare predictivă pentru mortalitatea și morbiditatea post-externare, mai mare decât toate celelalte caracteristici maternelor sau infantile [7]. Din acest motiv, prematurii și sugarii cu GMN necesită o atenție specială pentru a diminua efectele negative asupra sănătății.

În sinteza sistematică a fost studiată influența ictusului neonatal (IN) cauzat de sepsis, meningita congenitală, encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI), hiperbilirubinemia patologică, infecția cu citomegalovirus (CMV) și herpes, rubeola congenitală și toxoplasmoza asupra rezultatelor adverse pe termen lung. Supraviețuitorii CMV dezvoltă pierderea auzului neurosenzorial, iar ai rubeolei congenitale – deficiența văzului. Retardul creșterii intrauterine (RCIU) este asociat cu tulburarea neurodezvoltării în primii ani, iar EHI – cu întârziere motorie și de dezvoltare în copilărie. O constatare importantă a fost că 39% dintre copiii care au suferit un IN dezvoltă cel puțin o sechelă. Printre cele mai invalidizante maladii se numără rubeola congenitală și EHI cu o pondere a sechelelor pe termen lung de 37% și 81%, respectiv, în timp ce icterul are cel mai scăzut risc asociat cu sechelele pe termen lung [1, 9]. Tulburările dezvoltării neurologice pot fi reduse prin măsuri de prevenție primară și secundară, în special cele privind calitatea îngrijirilor obstetricale și neonatale. Dintre măsurile primare aplicate femeilor până la naștere, în sarcină și la naștere se recomandă formarea comportamentelor sănătoase, suplimente nutritive, renunțarea la fumat, screeningul pentru infecțiile tractului genital inferior, prevenirea diabetului și bolilor netransmisibile, iar dintre intervențiile secundare dozele mici de aspirină administrate în preeclampsie, tratamentul vaginozei bacteriene și candidozei vaginale; L-arginina la femeile cu risc de preeclampsie; suplimentarea cu calciu la femeile cu risc de tulburări hipertensive etc. [8, 9].

Sechelele la nou-născuți pot fi prevenite prin intervenții cum ar fi asistarea nașterii de către un specialist calificat, resuscitarea nou-născutului, hipotermia terapeutică [10]. Complicațiile nașterii premature pot fi reduse prin

transportarea la nivelul superior de îngrijiri, administrarea steroizilor până la 34 de săptămâni, reducerea durerii, utilizarea metodelor non-invazive de suport respirator, titrarea oxigenului sub controlul pulsoximetriei [10, 11]. Recunoașterea promptă a hipoglicemiei, hiperbilirubinemiei și convulsiilor [12] previne extinderea afecțiunii cerebrale. Analize mai profunde ale sănătății și dezvoltării neurologice a prematurilor ar putea ghida intervențiile corespunzătoare, pentru a reduce incidența sechelelor și îmbolnăvirilor.

**Scopul cercetării** a fost de a studia influența patologiei perioadei perinatale asupra riscului dezvoltării neurologice a copiilor din grupurile de risc.

**Material și metode.** Am studiat influența patologiei perioadei perinatale asupra dezvoltării neurologice la 2 ani la 574 de copii (409 nou-năsuți prematuri și 165 de copii la termen) incluși în Programul de diagnostic și supraveghere neonatală, IMSP IMC. Nou-născuții prematuri au suferit de diverse patologii ale perioadei perinatale (boli infecțioase, patologie respiratorie atribuită prematurității, patologie mixtă, inclusiv complicații neurologice atribuite prematurității), iar copiii la termen - de patologie neurologică severă de origine hipoxic-ischemică de gradul 2 și 3 și traumatisme obstetricale.

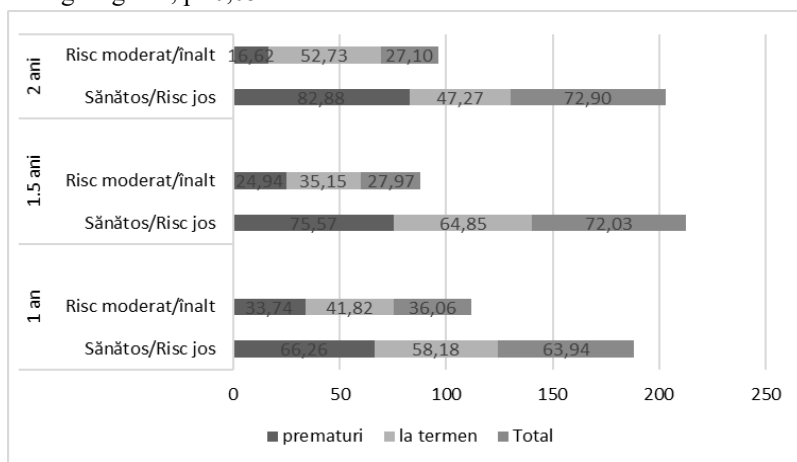
Copiilor li s-a efectuat evaluarea riscurilor pentru dezvoltarea sechelelor neurologice după BINS de către un medic neonatolog instruit. Analiza riscului s-a efectuat prin comasarea cazurilor fără riscuri cu cele de riscuri reduse, precum și a riscurilor medii cu cele severe. De asemenea a fost realizat examenul neurologic clasic de către medicul neuropediatru.

**Rezultate.** La vârsta de 1 an, fiind supuși testului BINS, copiii investigați manifestă riscuri reduse pentru dereglări neurologice în proporție de 63,94% (367) de cazuri, din aceștia copii prematuri cu patologii diverse în proporție de 66,26% (271) de cazuri și copii la termen cu patologie neurologică în proporție de 58,18% (96) din cazuri. Riscurile moderate și cele înalte s-au înregistrat în 36,06% (207) de cazuri total, din care în 33,74% (138) de cazuri la copiii prematuri și în 41,82% (69) de cazuri la copiii la termen (Figura 1).

Un tablou asemănător se atestă și pentru evaluarea riscului dezvoltării sechelelor neurologice la 1,5 ani, când are lor o creștere a proporției riscurilor reduse în 75,57% (305) de cazuri la copiii prematuri, față de 64,85% (107) de copii născuți la termen cu patologie neurologică gravă după naștere,  $p < 0,05$  din totalul de 72,03% (412) cazuri total. În ceea ce privește riscurile înalte, acestea sunt în creștere la 35,15% (58) de copiii neurologici născuți la termen, fiind sub aspect statistic mai mari comparativ cu 24,94% (102) din copiii prematuri din totalul de 27,97% (160) de cazuri total (Figura 1).

La 2 ani de viață și mai mult a crescut proporția copiilor cu riscuri reduse, îndeosebi în lotul prematurilor la 82,88% (339) de cazuri, față de 47,27% (78) de copii neurologici născuți la termen,  $p < 0,05$ . Către această vârstă s-a reliefat foarte clar, inclusiv cu suport statistic, faptul creșterii ponderii copiilor cu risc înalt printre copiii neurologici născuți la termen – 52,73% (87) de copii, față de 16,62% (68) copii prematuri. Acești copii vor necesita referire către secțiile specializate pentru tratamente de abilitare (Figura 1).

Evaluarea la 2 ani a riscului pentru dezvoltarea sechelelor neurologice s-a efectuat și prin comasarea cazurilor fără riscuri cu cele de riscuri reduse, precum și a riscurilor medii cu cele severe. Și mai relevant este faptul că proporția copiilor sănătoși și fără risc a fost dublă în rândul copiilor din lotul de control 80 (89,89%), SDR 41 (87,23%) și infecție localizată – 114 (86,36%), dar și la copiii care au suferit de sepsis – 33 (76,74%) și patologie combinată – 71 (78%) față de 78 (47,27%) de copii născuți la termen cu patologie neurologică gravă,  $p < 0,05$ .



**Figura 1. Riscul de dezvoltare neurologică la copiii examinați la 1, 1,5 și 2 ani**

Analiza patologiei neurologice odată cu creșterea copilului denotă creșterea în dinamică a ponderii copiilor sănătoși de la 232 (42,26%) la vârsta de 1 an, la 333 (60,55%) la vârsta de 1,5 ani și la 376 (71,48%) de copii cu vârsta de 2 ani.

Tulburările de dezvoltare nespecificată (F89) reprezintă cele mai frecvent întâlnite patologii neurologice depistate în eșantionul de studiu, cu descreștere de 50 la sută odată cu creșterea copilului, fiind diagnosticate la 189 (34,43%) de copii la 1 an, 87 (15,82%) de copii la 1,5 ani și la 85 (16,16%) de copii cu



vârsta de 2 ani. Paraliziile cerebrale (G80) se plasează pe locul doi ca frecvență, fiind diagnosticate la 59 (10,75%) de copii la vârsta de 1 an, 53 (9,64%) de copii la vârsta de 1,5 ani și la 48 (9,13%) de copii la vârsta de 2 ani. Alte sindroame paralitice (G83) au fost diagnosticate la câte 3 (0,55%) copii la vârstele de 1 și 1,5 ani, cu creștere la 6 (1,14%) copii către vârsta de 2 ani. Nu există diferențe statistice între loturi privitoare la tulburările de dezvoltare nespecificată la 1 și 1,5 ani, precum și privitoare la paralizia cerebrală (PC) la cele 3 perioade de vârstă studiate. PC este una dintre cauzele majore de dizabilitate la nou-născuții prematuri [13] cu o incidență de 1% la 34 de săptămâni [348], iar la copiii cu v. g.  $\leq 26$  săptămâni până la 20% [14]. În studiul nostru 48 (9,13%) de copii au dezvoltat PC, din aceștia 34 (8,31%) erau prematuri și 14 (11,76%) copii născuți la termen. Conform datelor literaturii, PC poate fi ușor diagnosticată în baza clasificărilor existente, fiind confirmată la 21 de luni de v. c. la 6,2% dintre copiii născuți  $\leq 28$  săptămâni. PC poate fi diagnosticat și înainte de 6 luni v. c. în baza investigațiilor neuroimagistice și evaluărilor neurologice standardizate [15].

### **Concluzii**

1. Către vârsta de 2 ani în eșantionul copiilor născuți la termen și prematuri cu risc pentru o dezvoltare compromisă 376 (71,48%) de copii au fost sănătoși și 147 (27,95%) diagnosticați cu patologie neurologică, preponderent tulburări de dezvoltare nespecificată la 85 (16,16%) de copii și paralizie cerebrale la 48 (9,13%) de copii. Patologia neurologică a afectat predominant copiii născuți la termen cu leziuni neurologice severe, în anamneză în 47,06% (56) de cazuri.
2. În aspect evolutiv, riscurile moderate și severe pentru dezvoltarea sechelelor neurologice (apreciate cu ajutorul BINS) s-au redus pe întreg eșantionul de copii: 207 (36,06%) la 1 an față de 155 (27,10%) la 2 ani. Totodată, se distinge diminuarea la 2 ani a riscurilor în lotul de copii prematuri: 68 (16,62%) și 138 (33,74%), comparativ cu creșterea riscurilor la copiii născuți la termen cu patologie neurologică severă în anamneză: 69 (41,82%) de copii la vârsta de 1 an față de 87 (52,73%) de copii de 2 ani.

### **Bibliografie**

1. MWANIKI, M.K., MAURINE A., LAWN, J.E., NEWTON Charles R.J.C. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. In: The Lancet. 2012, vol. 379, pp. 445–452.

2. March of Dimes. PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012.
3. BLENCOWE, H., LEE, A.C., COUSENS, S., et al. Preterm birth associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global level for 2010. In: *Pediatr Res*. 2013, nr. 74 (suppl. 1), pp. 17–34.
4. KATZ, J., et al, CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries:a pooled country analysis. *Lancet*. 2013, nr.382,pp.41725.
5. MANUCK, T., SHENG, X., YODER, B., VARNER, M. Correlation between initial neonatal and early childhood outcomes following preterm birth. In: *American Journal of Obstetrical Gynecology*. 2013.
6. United Nations Children’s Fund and World Health Organization. Low Birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, New York, 2004. 27 p.
7. HULSEY, T., HUDSON, M., & PITTARD, W. (1994). Predictors of hospital postdischarge infant mortality: implications for high-risk infant follow-up efforts. In: *Journal of Perinatology*. Vol. 14(3), pp. 219-225.
8. SIMMONS L.E., et al. Preventing preterm birth and neonatal mortality: Exploring Epidemiology, Causes, and interventions. In: *Global Perinatal Health*. 2010, vol. 34(6). pp. 408-415.
9. MAGAI, D.N., et al. Long-term outcomes of survivors of neonatal insults: A systematic review and metaanalysis. In: *PLoS ONE*. 2020, vol. 15(4), pp. e0231947.
10. MATEI, A., SACCONI, G., VOGEL, J.P., ARMSON, A.B. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019, vol. 236, pp. 224-239.
11. SOLA, A., SALDENO, Y.P., FAVARETO, V. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do? In: *Journal of perinatology: California Perinatal Association*. 2008, vol. 28 Suppl 1, pp. S28-34.
12. GANDHI, K. Approach to hypoglycaemia in infants and children. In: *Transl Pediatr* 2017, vol. 6(4), pp. 408-420.
13. SYNNESE, A., LUU, T.M., AFIFI, J., HICKS, M., HENDSON, L., RICHTER, L. Canadian Neonatal Follow-Up Network (CNFUN) Annual Report, 2020.
14. ALLEN, M.C., CRISTOFALO, E.A., KIM, C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. In: *Clin Perinatol*. 2011, vol. 38(3), pp. 441-454.
15. MAITRE, N.L., BURTON, V.J., DUNCAN, A.F., et al. Network implementation of guideline for early detection decreases age at cerebral palsy diagnosis. In: *Pediatrics*. 2020, vol. 145(5) pp. e2019-2126.

**MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECȚIILOR  
INTRAUTERINE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE**  
*Călugăreanu Carolina*, doctorand, IMSP Institutul Mamei și Copilului

**CLINICAL MANIFESTATIONS OF INTRAUTERINE  
INFECTIONS IN PREMATURE NEWBORNS**

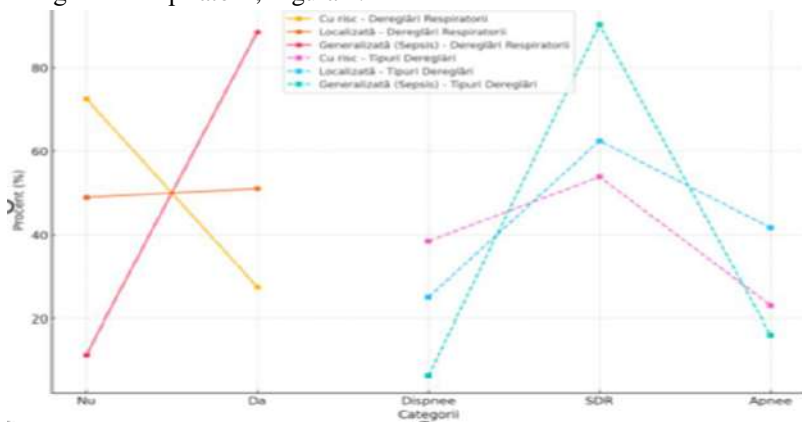
Intrauterine infections, caused by the transmission of pathogenic microorganisms from the mother to the fetus, represent a major public health issue with significant implications for neonatal morbidity and mortality. Clinical manifestations are diverse, ranging from subtle and nonspecific signs to severe, life-threatening symptoms, depending on the etiological agent, the timing of contamination, and the fetal immune response. Prematurity increases vulnerability to these infections due to the immaturity of the immune, pulmonary, and neurological systems.

Conform studiilor publicate infecțiile neonatale sunt responsabile de aproximativ 36% din decesele neonatale globale, cu o prevalență mai mare în țările cu resurse limitate [1, 2, 3]. Aceste date sunt susținute și de raportul OMS din 2022, care evidențiază că ratele ridicate ale prematurității și lipsa îngrijirilor prenatale cresc riscul de infecții intrauterine [4]. În Europa de Est, inclusiv în România și Republica Moldova, prevalența acestor infecții este strâns legată de factori, precum resursele medicale limitate, monitorizarea inadecvată a sarcinii și comorbiditățile materne [5, 6, 7, 8]. Manifestările clinice ale infecției intrauterine la nou-născuții prematuri sunt variate și includ dereglări respiratorii, cardiace, digestive, neurologice etc [9]. Tulburările respiratorii sunt complicații frecvente în rândul nou-născuților, apărând mai des în contextul infecțiilor severe și al prematurității. Acestea includ dispneea, sindromul de detresă respiratorie (SDR) și apneea, toate asociate cu inflamația, imaturitatea pulmonară și afectarea schimbului de gaze. Semnele cardiovasculare așa ca dereglările frecvenței, tensiunii sistemice și perfuziei periferice apar ca rezultat al răspunsului inflamator sistemic sau al progresiei către șocul septic [10]. Nou-născuții prematuri sunt vulnerabili și la dereglările digestive (intoleranță alimentară, distensie abdominală), din cauza imaturității funcționale și structurale ale sistemului gastrointestinal [11]. Un alt semn important este modificarea temperaturii corporale. În timp ce febra este relativ rară la nou-născuți, hipotermia (<36°C) este frecvent întâlnită, mai ales la prematuri.

Studiile efectuate de Fowlie și colab. (2016) în Marea Britanie confirmă că hipotermia este prezentă în peste 70% din cazurile de infecție neonatală la prematuri[12], ceea ce reflectă date similare raportate în România și Republica Moldova. Prematuritatea asociată cu infecțiile, în special cele severe, exacerbează aceste probleme, având un impact direct asupra sănătății copilului [13].

**Materiale și metode.** Studiul s-a realizat pe un lot de 133 copii prematuri de la mame cu risc infecțios, din aceștia 82 (61,66%) copii cu infecții intrauterine (inclusiv 47 (35,34%) copii cu infecții localizate (pneumonii) și 35 (26,32%) copii cu sepsis) și 51 (38,35%) copii cu risc infecțios, care nu au dezvoltat infecții intrauterine. Am analizat prevalența manifestărilor clinice și simptomelor acestora în funcție de realizarea și severitatea infecției neonatale, subliniind semnificația clinică și statistică a observațiilor.

**Rezultate și discuții.** Incidența dereglărilor respiratorii crește odată cu severitatea infecției. Astfel dereglările respiratorii au fost prezente în 88,57% (31 cazuri) în lotul copiilor cu infecție generalizată (sepsis) și reflectă disfuncțiile severe pulmonare și inflamatorii asociate cu sepsisul. În infecția localizată dereglările respiratorii au fost înregistrate în 51,06% (24 cazuri), indicând o afectare respiratorie semnificativă, dar mai puțin severă decât în sepsis. Chiar și în lipsa infecției dereglările respiratorii au fost prezente în 27,45% (14 cazuri), sugerând influența prematurității asupra acestui simptom. Diferențele dintre loturi sunt statistic semnificative ( $\chi^2 = 31,08$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,000$ ), subliniind asocierea puternică dintre severitatea infecției și apariția dereglărilor respiratorii, Figura 1.



**Figura 1. Distribuția dereglărilor respiratorii și tipurilor de dereglări în funcție de realizarea și severitatea infecției neonatale**

Am efectuat o analiză specifică a tipurilor de dereglări respiratorii, așa cum SDR, apnea și dispnea. SDR a fost prezent în 90,32% (28 cazuri), fiind cea mai frecventă manifestare respiratorie în lotul copiilor cu infecție generalizată, în 62,5% (15 cazuri) de prezență a infecției localizate la copii, indicând o afectare respiratorie moderată și în 53,85% (7 cazuri) la copiii fără infecție, fapt care se explică prin realizarea studiului la copiii prematuri. Apneea a fost raportată în 16,13% (5 cazuri) de infecție generalizată la nou-născuți, fiind mai puțin frecventă decât SDR, în 41,67% (10 cazuri) de infecție localizată, indicând o afectare moderată a mecanismelor respiratorii și numai în 23,08% (3 cazuri) la prematurii fără infecție, asociată, probabil, cu imaturitatea respiratorie, Fig. 1.

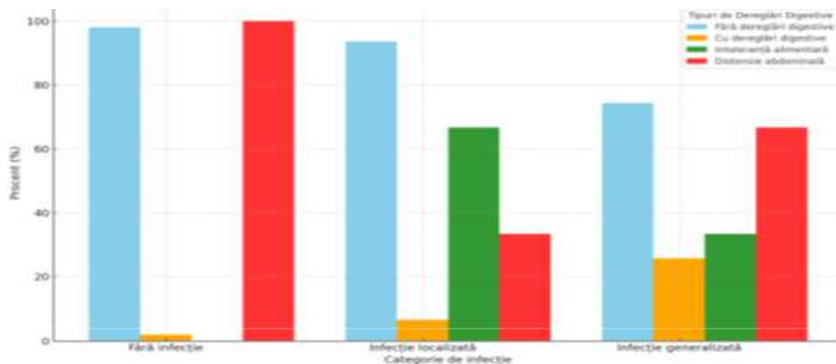
Dispneea a fost prezentă doar în 6,45% de sepsis, în 25,0% de infecție localizată și în 38,46% de prezență a factorilor de risc infecțios fără realizarea infecției, fiind asociată cu prematuritatea și disfuncția pulmonară tranzitorie și sugerând că fiecare tip de dereglare respiratorie este influențat diferit de severitatea infecției,  $\chi^2=20,11$ ,  $df=6$ ,  $p=0,003$ . Rezultatele indică faptul că, deși infecțiile severe contribuie semnificativ la apariția dereglărilor respiratorii, prematuritatea rămâne un factor determinant major. Lotul copiilor fără infecție include prematuri care prezintă disfuncții respiratorii, cum ar fi SDR și apneea, din cauza imaturității structurale și funcționale ale plămânilor. Dereglările respiratorii sunt frecvente la nou-născuții cu infecții severe, iar incidența lor crește semnificativ în cazul sepsisului. SDR este principala manifestare respiratorie asociată cu infecțiile severe, în timp ce apneea și dispneea sunt mai frecvente în infecțiile localizate și la prematuri. Prematuritatea contribuie semnificativ la apariția dereglărilor respiratorii, fiind necesară o evaluare atentă a acestor pacienți, chiar și în absența infecției.

Semnele cardiovasculare studiate au inclus tahicardia, hipotensiunea și perfuzia periferică slabă. Cele mai frecvente dereglări cardiovasculare s-au înregistrat la nou-născuții care au dezvoltat infecție generalizată, reprezentând 25,71% din totalul copiilor acestui lot. În aceste cazuri, 55,56% au prezentat tulburări de tensiune, șocul fiind înregistrat în 33,33%, iar tahicardia în 11,11%. Nou-născuții cu infecție localizată și care nu au dezvoltat infecție au prezentat în exclusivitate tulburări de tensiune, respectiv în 2,13% și în 1,96%, ( $\chi^2=19,05$ ,  $df=2$ ,  $p=0,000$ ). Aceste rezultate evidențiază o asociere puternică între severitatea infecției și frecvența dereglerilor cardiovasculare, tulburările de tensiune fiind cele mai frecvente indiferent de severitatea infecției. Tahicardia și șocul, însă, sunt observate doar la cazurile cu infecție generalizată, subliniind gravitatea acestor condiții la pacienții afectați.

Incidența dereglărilor digestive variază în funcție de severitatea infecției, dar este prezentă și la prematurii fără infecție, reflectând imaturitatea sistemului

digestiv. Astfel la nou-născuții fără infecție simptomele digestive au avut loc doar în 1,96% (1 caz), probabil asociate altor cauze legate de prematuritate, cum ar fi imaturitatea motilității intestinale sau intoleranța alimentară tranzitorie. În infecția localizată dereglările digestive au fost prezente în 6,38% (3 cazuri), reflectând o afectare moderată a tractului digestiv cauzată de inflamația localizată, iar în sepsis în 25,71% (9 cazuri), indicând severitatea afectării intestinale în contextul inflamației sistemice, Figura 2.

La nou-născuții prematuri tipul dereglării digestive diferă în funcție de severitatea infecției. Intoleranța alimentară nu a fost raportată nici la un copil care nu a realizat infecție. Viceversa, în infecția localizată intoleranța alimentară a fost prezentă în 66,67% (2 cazuri), iar în infecția generalizată - în 33,33% (3 cazuri), sugerând în primul caz o afectare funcțională a digestiei, iar în caz de sepsis impactul inflamator generalizat asupra absorbției și motilității intestinale. O altă manifestare a dereglărilor digestive - distensia abdominală a fost înregistrată numai la un copil din lotul nou-născuților care nu au realizat infecție, posibil cauzată de imaturitatea intestinului sau de acumularea de gaze. În infecția localizată distensia abdominală a fost prezentă în 33,33%, iar în infecția generalizată a fost cel mai frecvent simptom, fiind înregistrată în 66,67%, ceea ce subliniază severitatea disfuncției gastrointestinale, Figura 2.



**Figura 2. Distribuția dereglărilor digestive și a tipurilor acestora în funcție de realizarea și severitatea infecției neonatale**

Diferențele în frecvența dereglărilor digestive între loturile de studiu indică faptul că infecțiile severe sunt un factor important, dar nu exclusiv. Prematuritatea rămâne o cauză majoră a acestor simptome, influențând funcția intestinală chiar și în absența infecției. Astfel în lotul copiilor fără infecție, dereglările digestive sunt rare, dar prezente, subliniind imaturitatea fiziologică. În cazul infecțiilor localizate, intoleranța alimentară este mai frecventă, ceea ce

poate fi explicat prin inflamația moderată care afectează digestia. În infecțiile generalizate, distensia abdominală domină tabloul clinic, reflectând disfuncția severă a tractului digestiv cauzată de inflamația sistemică și hipoxia asociată sepsisului. Datele prezentate relevă diferențe semnificative între loturi ( $\chi^2 = 15,73$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0,023$ ), sugerând că severitatea infecției influențează atât frecvența, cât și tipul dereglărilor digestive. Totuși, prezența acestora la nou-născuții fără infecție indică faptul că prematuritatea este un factor predispozant independent. Imaturitatea sistemului digestiv la prematuri este un factor major în apariția dereglărilor digestive, chiar și în absența infecției.

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) este o afecțiune severă care afectează nou-născuții, în special prematurii, fiind strâns legată de inflamația intestinală și ischemia tisulară. Severitatea infecției poate influența apariția EUN prin mecanisme precum disfuncția imunitară, disbioza intestinală și hipoxia. Studiul realizat a relevat lipsa EUN la nou-născuții fără infecție ceea ce sugerează că infecția este un factor declanșator major al EUN. Nou-născuții cu infecție localizată au prezentat EUN în 4,26% (2 cazuri), ceea ce denotă faptul că infecțiile localizate pot contribui într-o măsură limitată la dezvoltarea EUN. În cazul infecției generalizate (sepsis) doar 5,71% copii au fost afectați, majoritatea nou-născuților acestui lot nu au manifestat această afecțiune. Diferențele dintre loturi în ceea ce privește incidența EUN nu sunt statistic semnificative ( $\chi^2=2,71$ ,  $df=2$ ,  $p=0,258$ ), fapt care sugerează că severitatea infecției, deși un factor important, nu este singurul determinant al EUN. Alți factori, cum ar fi prematuritatea, alimentația enterală agresivă și ischemia intestinală, ar putea avea un rol crucial în patogeniza EUN.

Un alt semn important al infecției este modificarea temperaturii corporale. În timp ce febra este relativ rară la nou-născuți, hipotermia ( $<36^\circ\text{C}$ ) este frecvent întâlnită, mai ales la prematuri. Am investigat și relația dintre instabilitatea termică și severitatea infecției la prematuri, punând accent pe relevanța statistică și clinică a acestui simptom. Datele arată o variație a incidenței instabilității termice în loturile de studiu. Astfel incidența instabilității termice în caz de sepsis este de 33,33%, fiind cea mai ridicată în acest lot. Acest lucru poate reflecta disfuncțiile metabolice și inflamatorii severe asociate cu sepsisul neonatal. În infecția localizată instabilitatea termică este prezentă în 19,57%, indicând o afectare sistemică mai redusă comparativ cu infecția generalizată. Totuși, chiar și în absența infecției, instabilitatea termică apare în 20,83%, sugerând că aceasta este influențată și de alți factori, cum ar fi prematuritatea. Diferențele între loturi sunt statistic nesemnificative

( $\chi^2 = 2,62$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,270$ ), ceea ce sugerează că instabilitatea termică nu este un marker specific infecțiilor, ci mai degrabă o manifestare generală asociată cu prematuritatea sau alte afecțiuni neonatale. Această observație este susținută de distribuția similară a simptomului în toate cele trei loturi, subliniind necesitatea evaluării altor factori, cum ar fi prematuritatea. În sumar prezența instabilității termice este observată frecvent la nou-născuții cu infecții, dar și la cei fără infecție, subliniind lipsa specificității acestui simptom. Capacitatea limitată de termoreglare a nou-născuților prematuri explică apariția instabilității termice chiar și în absența infecției. Deși incidența este mai mare în cazul infecțiilor generalizate, aceasta nu este suficient de specifică pentru a fi utilizată ca marker diagnostic exclusiv. Monitorizarea instabilității termice trebuie realizată în contextul unui set mai larg de parametri clinici și biologici pentru a stabili cauza principală. Acest studiu trebuie completat prin cercetări suplimentare pentru a identifica tendințele locale și pentru a adapta intervențiile la nevoile specifice. Compararea datelor autohtone cu cele din alte țări poate contribui la dezvoltarea strategiilor eficiente de conduită a copilului cu infecție intrauterină.

În sumar, infecțiile intrauterine sunt o problemă complexă, dar gestionabilă, prin recunoașterea timpurie a semnelor clinice și implementarea unor măsuri accesibile și eficiente. Oferirea de servicii medicale de calitate, extinderea programelor de imunizare și consolidarea monitorizării prenatale sunt măsuri care pot reduce semnificativ povara acestor infecții asupra nou-născuților, familiilor și sistemului de sănătate în general.

### **Concluzii:**

1. Infecțiile intrauterine reprezintă o provocare majoră în neonatologie, având implicații semnificative asupra morbidității și mortalității neonatale. Recunoașterea precoce a semnelor clinice a acestora este esențială. Manifestările clinice ale infecțiilor intrauterine sunt variate și adesea nespecifice. Semnele generale, alături de semnele specifice afectării respiratorii, cardiovasculare, gastrointestinale, etc. pot ghida diagnosticul precoce.

2. Prematuritatea este un factor de risc major pentru infecțiile intrauterine, datorită sistemului imunitar subdezvoltat al nou-născutului. Datele cercetării denotă că prematuritatea este asociată cu o incidență crescută a sepsisului neonatal, ceea ce reflectă tendințele raportate la nivel internațional.

3. Printre manifestările cele mai principale asociate cu infecțiile severe se numără SDR, tulburările de tensiune, tahicardia și șocul, distensia abdominală, inclusiv EUN. Prezența instabilității termice atât în loturile cu risc, dar fără realizarea infecției, cât și în cele cu infecții sugerează că acest simptom nu



poate fi utilizat ca un marker diagnostic specific pentru infecțiile neonatale. În același timp prematuritatea, care este frecvent asociată cu imaturitatea sistemelor de organe, inclusiv și o varietate de alți factori (inflamația sistemică, hipoxia, greutatea la naștere, statusul nutrițional) pare să fie un factor mai important decât severitatea infecției în riscul pentru diferite manifestări clinice.

4. Prematurii cu infecții severe necesită o monitorizare atentă a funcțiilor respiratorii, cardiovasculare, digestive etc. deoarece nu toate manifestările clinice sunt observabile la o examinare clinică. Evaluarea combinată a indicatorilor clinici este necesară pentru a dezvolta instrumente mai precise de diagnostic a infecțiilor neonatale.

### **Bibliografie:**

1. LIU, L., et al. Levels and Causes of Mortality under Age Five. In: Disease Control Priorities (third edition). 2016, vol. 2, Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health. Washington, DC: World Bank. pp. 71-84. ISBN 978-1-4648-0348-2.
2. STOLL, B. J., HANSEN, N. I., et al. (2011). Neonatal infections: A global perspective. *Pediatrics*, 127(5), 982–993.
3. LAWN, J. E., COUSENS, S., & ZUPAN, J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *The Lancet*, 2005; 365(9462): 891–900.
4. World Health Organization. European Health for All database. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2022 WHO.
5. Manual de Neonatologie. Coordonatori: I. STRĂINU-CERCEL, C. POENARU, A. VLADAREANU. Editura Medicală, București, 2017.
6. PĂDUREANU, V. Infecțiile materno-fetale și impactul asupra nou-născutului prematur. *Revista Română de Pediatrie*, 2019; 68(2): 128–134.
7. Anuarul statistic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. Compartiment „Evaluarea sănătății mamei și copilului”. Chișinău, 2023.
8. POPESCU, M., & STOICESCU, S. M. Infecțiile congenitale – provocări diagnostice și terapeutice. *Pediatrie Modernă*, 2020; 15(3): 145–150.
9. ALARCON, A., PENA, P., et al. (2013). Neonatal sepsis: risk factors and clinical presentation. *Journal of Perinatology*, 33(1), 61–66.
10. NUNN, A., McDONALD, D., et al. (2017). Cardiovascular compromise in neonatal sepsis. *Australian Paediatrics Journal*, 36(2), 202–209.
11. PELTIER, E., BERGER, R., et al. (2018). Gastrointestinal signs in congenital infections. *European Journal of Pediatrics*, 177(10), 1373–1381.
12. FOWLIE, P. W., SCHMIDT, B. (2016). Hypothermia in the neonatal period. *Archives of Disease in Childhood*, 101(5), F467–F472.
13. GOLDENBERG, R. L., CULHANE, J. F., IAMS, J. D., & ROMERO, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 2008; 371(9606): 75–84.

# INFECȚIA CU ASPERGILLUS FUMIGATUS LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ: FACTORI DE RISC ȘI PROVOCĂRI DIAGNOSTICE

*Buga Nelea<sup>1</sup>, Ludmila Rusu<sup>3</sup>, Rodica Selevestru<sup>1</sup>,  
Șciuca Svetlana<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae  
Testemițanu”, Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie*

*<sup>2</sup>IMSP, Institutul Mamei și Copilului*

*<sup>3</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, România*

## **Rezumat**

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o varietate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului. Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția fibrozei chistice. Cea mai frecventă și prima mutație, care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți este delF508 [1]. Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice, circumstanțe specifice pentru persistența colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat. *Aspergillus fumigatus* este izolat din probe de spută găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai vârstnici. Colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* joacă un rol semnificativ în agravarea simptomatologiei respiratorii și în declanșarea exacerbărilor de boală. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al acestei infecții sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții pacienților [9-11].

**Cuvinte cheie:** *Aspergillus fumigatus*, fibroză chistică, diagnostic, copil

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o varietate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului [1-3]. Fibroza chistică este patologia genetică cu cea mai mică durată a vieții, în rândul populației albe, care datorită tratamentelor eficiente și a condițiilor optime de trai oferite acestor pacienți, înregistrează o

creștere a ratei de viață. Rata mortalității în fibroza chistică variază în funcție de vârstă și este de 1-2 % per an global [8].

Fibroza chistică este o afecțiune determinată de singura genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică proteina CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția fibrozei chistice. Cea mai frecventă și prima mutație, care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți este delF508. Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice, circumstanțe specifice pentru persistența colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat [9-11].

În ultimele două decenii, au fost efectuate mai multe studii privind colonizarea fungică și infecția căilor respiratorii la persoanele cu fibroză chistică. Studiile ne vorbesc că aproximativ 60% dintre pacienții cu FC sunt infectați cu *Aspergillus fumigatus*, o ciupercă omniprezentă din mediu, iar prezența sa a fost asociată cu declinul accelerat al funcției pulmonare. La baza infecției cu *Aspergillus fumigatus* la copiii cu fibroza chistică stau un șir de factori de risc cum ar fi disfuncția pulmonară cronică: copiii cu fibroza chistică dezvoltă adesea o disfuncție pulmonară cronică datorită secreției vâscoase și a obstrucției căilor respiratorii. Aceste condiții favorizează colonizarea pulmonară de către diverse microorganisme, inclusiv *Aspergillus fumigatus*. Creșterea stagnării mucusului și incapacitatea de a elimina agenții patogeni din căile respiratorii constituie un factor major de risc pentru infecțiile fungice. Un alt factor important este imunodeficiența parțială: FC poate fi asociată cu un răspuns imun deficitar, în special în ceea ce privește funcția celulelor T și a macrofagelor, care sunt esențiale pentru combaterea infecțiilor fungice. Această imunodeficiență parțială face copiii mai susceptibili la infecții cronice, inclusiv cele cauzate de *Aspergillus fumigatus*. Tratament cu antibiotice cu spectru larg și corticosteroizi poate afecta echilibrul microbial al căilor respiratorii și poate favoriza creșterea fungului. În plus, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente poate slăbi răspunsul imun al copilului, contribuind astfel la dezvoltarea infecțiilor provocate de *Aspergillus fumigatus*. În cazul copiilor cu FC care dezvoltă insuficiență respiratorie cronică, hipoxia poate favoriza dezvoltarea infecțiilor pulmonare, inclusiv infecțiile cu *Aspergillus fumigatus*. Studiile au arătat că hipoxia poate modifica răspunsul imun al gazdei și poate crea un mediu favorabil pentru germinarea sporilor fungici [5, 6].

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat al acestei infecții sunt esențiale pentru prevenirea deteriorării funcției pulmonare și îmbunătățirea calității vieții pacienților, doar că există o mulțime de provocări în diagnosticul infecției cu *Aspergillus fumigatus*, cum ar fi simptomatologia nespecifică infecțiilor cu *Aspergillus fumigatus*, care se suprapune adesea cu simptomele tipice ale FC, cum ar fi tusea cronică, expectorația și dificultățile respiratorii, formarea bronșiectaziilor. Acest lucru face ca diagnosticul să fie adesea dificil, iar infecțiile fungice pot fi inițial trecute cu vederea sau confundate cu exacerbările bacteriene bronhopulmonare [5,14,16].

O altă provocare în diagnosticul infecției cu *Aspergillus fumigatus* se bazează pe o combinație de metode clinice și de laborator, cum ar fi culturi microbiologice, teste serologice și imagistică pulmonară. Totuși, diagnosticul poate fi dificil de confirmat din cauza prezenței colonizării fungice asimptomatice sau a rezultatului fals negativ al testelor microbiologice. De asemenea, în multe spitale, metodele de diagnostic avansate, cum ar fi biopsiile pulmonare sau testele moleculare, nu sunt întotdeauna disponibile sau nu sunt accesibile pentru toți pacienții. În ciuda progreselor în înțelegerea biologiei *Aspergillus fumigatus*, identificarea unui biomarker specific pentru infecțiile cu acest patogen rămâne o provocare. Deși nivelul seric al galactomananului este un test util în diagnosticul infecțiilor fungice, acesta nu este întotdeauna sensibil sau specific în cazul infecțiilor cu *Aspergillus* la pacienții cu fibroza chistică. Astfel, diagnosticul poate necesita o combinație de testări, inclusiv imagistică și culturi microbiologice, care sunt nu doar costisitoare, dar și de durată. Un alt obstacol diagnostic este coexistența infecțiilor bacteriene și virale în plămâni pacienților cu fibroză chistică. Aceasta poate masca simptomele unei infecții cu *Aspergillus fumigatus* sau poate complica interpretarea rezultatelor testelor microbiologice. De exemplu, copiii infectați cu *Pseudomonas aeruginosa* pot avea o colonizare mixtă cu *Aspergillus*, iar prezența altor patogeni poate întârzia diagnosticul etiologic precis [4-9,13,15]

**Concluzie.** Infecția cu *Aspergillus fumigatus* reprezintă o complicație severă la copiii cu fibroza chistică, iar identificarea precoce și tratamentul corect al acesteia sunt esențiale pentru prevenirea agravării bolii pulmonare. În ciuda progreselor în diagnostic și tratament, există multiple provocări legate de identificarea timpurie a infecției, datorită simptomatologiei nespecifice, limitărilor testelor diagnostice și coexistenței altor infecții. Abordările terapeutice trebuie să fie personalizate, iar cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe dezvoltarea unor metode de diagnostic mai precise și mai

rapide, precum și pe noi opțiuni de tratament care să răspundă eficient la infecțiile fungice persistente.

### **Bibliografie**

1. Williams HD, Davies JC. Basic science for the chest physician: *Pseudomonas aeruginosa* and the cystic fibrosis airway. *Thorax*.2012;67:465-467.
2. Folkesson A, Jelsbak L, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microb*. 2012; 10: 841–851.
3. Sabino R, Ferreira JA, Moss RB et al. Molecular epidemiology of *Aspergillus* collected from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015; 14: 474–481.
4. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130: 222–226
5. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010; 137: 171–176.
6. Harun SN, et al. *Aspergillus* and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2019;74:125–131. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211550.
7. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 836–842.
8. Zhao J, Yu W. Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *PeerJ*. 2018 Nov 9;6:e5931. doi: 10.7717/peerj.5931.
9. Karen Keown, et al.. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *European Respiratory Review* 2020 29: 200011;
10. Fainardi V, et al.. Clinical Impact of *Aspergillus fumigatus* in Children with Cystic Fibrosis. *Microorganisms*. 2022 Mar 29;10(4):739.
11. Buga N., Balanțești L., Dorosevici N., Ceban A., Marina A., Conica C., Lungu M., Selevestru R., Sciuca S. Infecțiile *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus* la copiii cu fibroză chistică. În: Culegere de publicații „Imunodeficiențele primare în Republica Moldova – succese și provocări”, Chișinău, 2023, p. 92-97.
12. Sciuca S. Selevestru R., Balanetchi L., Tomacinschi C., Rotaru-Cojocari D. Clinical and atopic polymorphism in lung infection with *Aspergillus fumigatus* in children. In: Allergy. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress. 2023, Vol. 78, Suppl.111, p.537.
13. Buga N., Selevestru R., Balanetchi L., Tomacinschi C., Șciuca S. Rolul infecției cu *Aspergillus fumigatus* la copiii cu fibroză chistică. În: Articole și rezumate. Congr V med.fam.,Republica Moldova cu participare internaț.. Chișinău, 2024, p.78-81
14. Buga N., Selevestru R., Șciuca S. Bronșiectazii și *Aspergillus*: dificultăți și perspective. În: Culegerea Conf. cu part. internaț.,„Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală integrată a copilului”, 2024, p. 79-82.

## **DIVERSITATEA CLINICO-IMAGISTICĂ A DISPLAZIEI BRONHOPULMONARE LA COPII PREMATURI DIN TRIPLEX**

*Aliona Cotoman*<sup>1,2</sup> pediateru pneumolog; *Ana Turcan*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Carolina Mighic*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Iana Coropceanu*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Carolina Azizov*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Alexandra Avram*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Arina Gaina*<sup>1,2</sup> medic rezident pediateru; *Svetlana Șciuca*<sup>1,2</sup> dr.hab.șt.med., prof. univ., membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

<sup>1</sup>*Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,*

<sup>2</sup>*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

## **CLINICO-IMAGING DIVERSITY OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN TRIPLEX PREMATURE INFANTS**

### **Summary**

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) results from a complex process where multiple prenatal and/or postnatal factors interfere with the development of the lower respiratory tract, leading to a severe lifelong disease [1]. BPD was first described by Northway et al. [2] based on radiographic and histological evidence of lung disease. The primary cause of BPD has always been prematurity.

Premature birth, defined as delivery before 37 weeks of gestation, affects 6%–14% of pregnancies globally, depending on the country. Preterm newborns are categorized by gestational age and birth weight: extremely preterm (<28 weeks of gestation; birth weight <1000g); very preterm (28–32 weeks of gestation; birth weight <1500g); moderate to late preterm (32–37 weeks of gestation; birth weight <2500g).

The incidence of BPD increases as gestational age and birth weight decrease. Despite advances in perinatal care that have improved survival rates, the incidence of BPD has remained constant or even increased, with a high burden of disease globally and elevated mortality rates reported in infants with BPD [3, 4].

The development of BPD is associated with various risk factors [7], including intrinsic factors (male sex and genetic predisposition), prenatal exposures (intrauterine growth restriction and intrauterine infection), and postnatal injuries (such as sepsis, patent ductus arteriosus, mechanical ventilation, and oxygen exposure). These factors affect premature infants at an early stage of lung development, potentially halting both alveolarization and vascularization, leading to chronic lung disease.

Displazia bronhopulmonară (DBP) este rezultatul unui proces complex în care mai mulți factori prenatali și/sau postnatali interferează cu dezvoltarea tractului respirator inferior, ducând la o boală severă, pe tot parcursul vieții [1]. DBP a fost descris pentru prima dată de Northway și colab. [2] pe baza dovezilor radiografice și histologice ale bolii pulmonare. Cauza principală a DBP a fost și rămâne a fi prematuritatea.

Nașterea prematură este considerate nașterea la termen <37 săptămâni de gestație și afectează 6%–14% din sarcini, în funcție de țară. Nou-născuții prematuri sunt clasificați în funcție de vârsta gestațională și greutatea la naștere:

- prematurn extrem de mic (<28 săptămâni de gestație; greutatea la naștere <1000g);
- prematurn mic (28-32 săptămâni de gestație; greutatea la naștere <1500g);
- prematurn (32-37 săptămâni; greutatea la naștere <2500 g).

Incidența displaziei bronhopulmonare crește pe măsură ce vârsta gestațională și greutatea la naștere sunt mai mici. În ciuda progreselor în îngrijirea perinatală, care au îmbunătățit ratele de supraviețuire a nou-născuților prematuri, incidența DBP a rămas constantă sau chiar a crescut conform unor studii, iar o povară globală a bolii a raportat o rată ridicată a mortalității pentru sugarii cu DBP [3, 4].

Dezvoltarea DBP este asociată cu diverși factori de risc [7], cum ar fi cei intrinseci (sexul masculin și predispoziția genetică), expunerile prenatale (cum ar fi restricția de creștere intrauterină a fătului și infecția intrauterină) și injuriile postnatale (cum ar fi sepsisul, ductus arteriosus permeabil, ventilația mecanică și expunerea la oxigen), care afectează nou-născuții prematuri într-un stadiu incipient al dezvoltării pulmonare și poate provoca o oprire atât al procesului de alveolarizare, cât și a vascularizației pulmonare, ce poate duce la maladii pulmonare cronice la etapele evolutive.

Tomografia computerizată (CT) este o metodă imagistică importantă pentru evaluarea prematurilor cu displazie bronhopulmonară, oferind informații detaliate despre modificările structurale pulmonare. Semnele caracteristice ale

displaziei bronhopulmonare pe tomografia computerizată reflectă remodelarea și afectarea cronică a parenchimului pulmonar și a căilor respiratorii. Acestea includ opacități de sticlă mată, opacități liniare reticulare ariile infiltrative atelectatice, emfizem pulmonar, aderențe pleuropulmonare, hiperinflația pulmonară, îngroșări peribronșice [5, 6].

### **Caz clinic.**

În lucrarea se prezintă cazul clinic a 3 copii din triplex, născuți prematur. Copiii de la I-a sarcină, I-a naștere, naștere la termenul de 30 săptămâni gestaționale, prin operație cezariană în mod urgent.

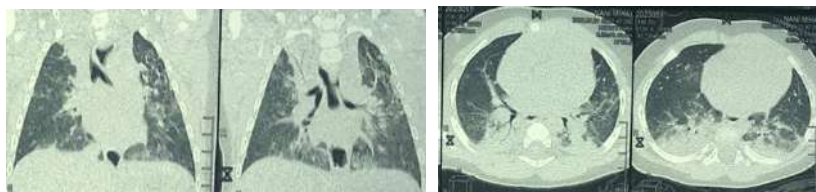
Primul copil s-a născut cu masa 1350g, talia 39cm, perimetrul cranian 28cm, scorul Apgar 6/7 puncte. În sala de naștere a necesitat pasul A și B al reanimării, 25% O<sub>2</sub>. La 22 minute de viață în stare gravă transferat în secția reanimare și plasat la nCPAP, unde s-a aflat 2 zile, apoi O<sub>2</sub> prin canule nazale. La a 9-a zi transferați la etapa a II-a în secția de reanimare, iar la 21-a zi în secția de îngrijire a copiilor prematuri. Acest copil a primit cura scurtă pentru DBP cu Dexametazon 0,2 mg/kg- 0,1 mg/kg.

Al doilea copil s-a născut cu masa 1400 gr, talia 39 cm, perimetrul cranian 29 cm, scorul Apgar 5/6 puncte. A primit din start terapie cu O<sub>2</sub> flux, apoi transferat la regimul de oxigenoterapie nCPAP. La creșterea semnelor de detresă respiratorie acută i s-a administrat 2 cure de surfactant (la 8 ore, apoi la 22 ore de viață). La a 9-a zi transferați la etapa a II-a, iar la 21-a zi în secția îngrijire a copiilor prematuri.

Al treilea copil s-a născut cu greutatea 1400 g, talia 39 cm, perimetrul cranian 29 cm, scorul Apgar 5/6. A fost aplicat imediat după naștere la O<sub>2</sub> flux, apoi trecut în regim de nCPAP. Progresarea semnelor de detresă respiratorie acută a impus administrarea a 2 cure de surfactant (la 8 ore după naștere, apoi la 22 ore de viață).

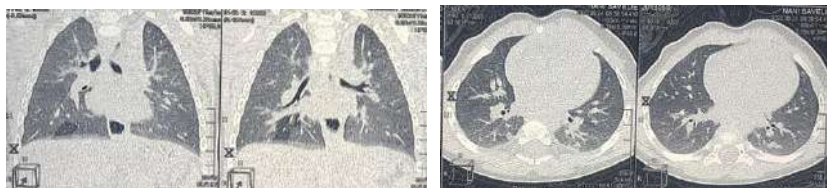
Primul copil la etapele evolutive prezintă date imagistice CT sugestive pentru modificari pneumofibrotice încadrate în displazie brohopulmonară de grad moderat/sever date imagistice relatate în figura 1. Sunt prezente multiple benzi fibrotice subpleurale și paraseptale cu distribuirea subsegmentară difuză în proiecția S2, S6,S10 pe dreapta și în S1/2, S6, S10 pe stânga, cu formarea paternului interstițial reticular. Multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral (opacități liniare și triunghiulare subpleurale). Este o îngroșare peribronhială bilaterală de grad moderat și îngroșarea fină a septurilor interlobulare difuz bilateral pulmonar.





**Figura 1** Modificările la tomografia computerizată pulmonară la copilul 1 cu DBP

Evaluarea clinico-imagistică la etapele prospective a celui de-al II-lea copil a pus în evidență date imagistice sugestive pentru prezența infiltrației pneumonice polisegmentare bilateral. Modificarile patologice pneumofibrotice la nivelul lobului superior, bilateral – sunt semne CT imagistice, care pot fi încadrate în displazie bronhopulmonară de grad moderat/sever (figura 2).



**Figura 2.** Modificările la tomografia computerizată pulmonară la copilul 2 cu DBP

La etapa de supraveghere, la vârsta de 6 luni, al III-lea copil imagistic prezintă multiple aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral (opacități triunghiulare și liniare subpleurale); arii în hipoatenuare de hiperpneumatizare subsegmentară în proiecția S8 pe dreapta, orientativ dimensionată 1.8 cm x 1.6 cm x 2.4 cm de tip "air trapping", în rest câmpurile pulmonare transparente. Datele imagistice CT sugestive pentru modificari patologice pneumofibrotice bilaterale minimale – pot fi încadrate în displazie bronhopulmonară de grad minimal. Explorarea imagistică CT pentru reevaluarea bronhopulmonară, s-a constatat o dinamică evolutivă negativă marcată prin prezența multiplelor benzi fibrotice subpleurale și paraseptale cu distribuția subsegmentară difuză în proiecția segmentelor S1, S2, S3, S4, S6, S10 pe dreapta și în S1/2, S6, S10 în hemitoracele stâng, cu formarea paternului interstițial reticular fin. Sunt prezente unice aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral (opacități liniare și triunghiulare subpleurale). Arii hipoatenuate de hiperpneumatizare subsegmentară în proiecția S8 pe dreapta de tip „air trapping”, care marchează o progresare a leziunilor bronșiolare cu semne bronhoobstructive (figura 3).



**Figura 3. Modificările la tomografia computerizată pulmonară la copilul 3 cu DBP**

## **Concluzii.**

În concluzie, vârsta gestațională mică, greutatea corporală scăzută la naștere, infecțiile intrauterine, utilizarea ventilației pulmonare și oxigenoterapia au fost factori de risc importanți pentru realizarea displaziei bronhopulmonare. Este semnificativ, că sexul masculin și sarcina multiplă, utilizarea nCPAP în resuscitarea inițială sunt mai înclinați să fie asociați cu dezvoltarea DBP moderat până la sever. Potrivit acestei analize, ar putea fi efectuate cercetări prospective pentru a reglementa factorii de risc menționați mai sus și a elucida metode mai eficiente de reducere a riscului de producere a DBP. Prezentarea clinico-imagistică este diversă în diferite grade de severitate a DBP, iar evoluția diferă de la caz la caz, inclusiv la copiii prematuri din triplex.

## **Bibliografie:**

1. Bhandari A, Bhandari V. Capcane, probleme și progrese în displazia bronhopulmonară. *Pediatric*. 2009, 123(6):1562–1573.
2. Northway W Boala pulmonară în urma terapiei respiratorii a bolii membranei hialine. *Displazia bronhopulmonară. N Engl J Med.*, 1967, 276 (7):357–368.
3. Mowitz, ME Povara de îngrijire a sănătății a displaziei bronhopulmonare în rândul sugarilor extrem de prematuri. *Față. Pediatr.* 2019, 7, 510.
4. Gianluca Dini, S. Ceccarelli, F. Celi *Front. Pediat.*, Vol. 12, 2024 *Sec. Neonatology -Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia.*
5. Cotoman A., Ceahlău M, Selevestru R, E. Crivceanscaia, Șciuca S. (2022). Bronchopulmonary dysplasia in children on tomographic images. *Revista de Știință ale Sănătății din Moldova*, 29.
6. S. Șciuca, Crivceanscaia E., Selevestru R., Crivceanschii M., Cotoman A. (2016). Chest CT findings in premature born children with bronchopulmonary dysplasia. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.pa3825>
7. Șciuca S, Cotoman A., Filimon-Ceahlău M., Selevestru R. Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, Știință Medicale*, 2020, vol. 66.
8. Sehgal A., et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J. Physiology*, 2019, 597(4).

## WHEEZING-UL RECURENT POST-COVID LA COPILUL SUGAR

*Selevestru Rodica<sup>1</sup>, Gaina Arina<sup>1,2</sup>, Conica Corina<sup>1,2</sup>, Azizov Carolina<sup>1,2</sup>,  
Țurcan Ana<sup>1,2</sup>, Coropceanu Iana<sup>1</sup>, Tomacinschii Cristina<sup>1</sup>,  
Buga Nelea<sup>1</sup>, Lupu Victoria<sup>2</sup>, Șciuca Svetlana<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

### **Rezumat**

Conform WHO sindromul post-COVID este definit ca continuarea sau dezvoltarea de noi simptome sau continuarea acestora la 3 luni de la suportarea infecției cu SARS-CoV-2, cu durată de minim 2 luni și care nu pot fi explicate printr-un diagnostic alternativ [2].

Este prezentat cazul clinic al unui copil de 7 luni spitalizat repetat la Institutul Mamei și Copilului examinat în corespundere cu simptomele și patologia identificată, conform Protocoalelor Clinice Naționale și standardelor medicale de diagnostic inclusiv anticorpii neutralizanți SARS-CoV-2 anti-proteina S (spike) prin metoda chemiluminiscență, ce se poate efectua pentru monitorizarea titrului de anticorpi după vaccinare sau pentru evaluarea statusului imun al pacienților care au avut COVID-19 și radiografia cutiei toracice.

Copil de sex masculin cu vârsta de 7 luni, se internează repetat la IMSP IMC cu acuze la internare: wheezing, dispnee expiratorie, periodic respirație zgomotoasă. Debutul acut de la 3 luni, când toată familia (părinții și 4 frați cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani) suportă o infecție respiratorie cu sindrom febril și întreaga familie administrează antibioticoterapia. După care la copil se determină manifestări respiratorii cu sindrom bronhobstructiv persistente, ce nu cedează la tratament inhalator cu bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și tratament aerosol cu corticosteroizi topici.

**Cuvinte cheie:** sindrom post-Covid, sugar, sindrom bronhobstructiv, SpO2

## RECURRENT WHEEZING OF POST-COVID IN THE INFANT

### Summary

According to the WHO post-COVID is defined as the continuation or development of new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection, with these symptoms lasting for at least 2 months with no other explanation [2].

The clinical case of a 7-month-old child repeatedly hospitalized at the Mother and Child Institute is presented, examined in accordance with the symptoms and identified pathology, according to the National Clinical Protocols and medical diagnostic standards including SARS-CoV-2 neutralizing antibodies anti-protein S (spike) by the chemiluminescence method, which can be performed to monitor the antibody titer after vaccination or to assess the immune status of patients who have had COVID and chest radiography.

A 7-month-old male child is repeatedly admitted to the IMC IMSP with admission complaints: wheezing, expiratory dyspnea, periodic noisy breathing. Acute onset at 3 months, when the whole family (parents and 4 siblings aged 2-10) suffered a respiratory infection with febrile syndrome and the whole family administered antibiotic therapy. After which the child developed respiratory manifestations with persistent bronchoobstructive syndrome, which did not respond to inhaled treatment with fast-acting bronchodilators and aerosol treatment with topical corticosteroids.

**Key words:** post-COVID-19, infant, bronchial obstructive syndrome, SpO<sub>2</sub>  
**Actualitate.**

De aproape patru ani, întreaga lume duce lupta cu infecția SARS-CoV-2, și chiar dacă s-au scurs deja câțiva ani, multe întrebări rămân fără răspuns. Ceea ce este clar cu siguranță este că severitatea, morbiditatea și chiar incidența infecției în rândul populației pediatrice sunt reduse comparativ cu adulții. Deși majoritatea dintre copilași au suportat infecția asimptomatic sau cu simptome ușoare totuși unii dintre aceștia s-au confruntat cu efectele post-infecției pe termen lung. Cele mai frecvente fiind: sindromul inflamator multisistemic (MIS-C/PIMS), miocardita și sindromul post-COVID [1].

Conform WHO (World Health Organization) sindromul post-COVID este definit ca dezvoltarea de noi simptome sau continuarea acestora la 3 luni de la suportarea infecției cu SARS-CoV-2, cu durata de minim 2 luni și

care nu pot fi explicate printr-un diagnostic alternativ [2]. În cadrul acestui tablou simptomatic se disting doi termeni ce descriu consecințele infecției cu SARS-CoV-2 și anume long-COVID și post-Covid. Termenii de long-COVID și sechele post-acute ale COVID-19 sunt utilizați în principal pentru simptomele asociate SARS-CoV-2 după 4 săptămâni și „sindromul post-COVID-19” pentru simptome mai târziu de 12 săptămâni după infecția inițială [3].

Menționând epidemiologia long-COVID la copii remarcăm că în perioada pandemiei s-au raportat că precum adulții, la fel și copiii care deși se prezintă ca asimptomatici, pot avea simptome care se clasează drept long-COVID. Unul dintre rapoarte este prezentat de Suedia care menționează cinci copii de vârstă școlară, la care persista simptomele de la 6 luni până la 8 luni de la suportarea infecției SARS-CoV-2, remarcabil ca toți au prezentat o formă ușoară a infecției și nu au fost spitalizați [4]. Say și colaboratorii săi au raportat rate scăzute de prevalență a long-COVID-ului la copiii aflați în a V-a săptămână de la diagnosticul infecției SARS-CoV-2 [5]. Deși, Stephenson și colaboratorii săi au raportat prevalență de 66% dintre copii evaluați la a XII-a săptămână de la diagnosticul de COVID-19 [6].

Long COVID-ul poate implica mai multe sisteme de organe prezentându-se ca multiple adverse rezultate acestei infecții. Dispneea, tusea cronică și oboseala sunt simptomele cel mai frecvent raportate în primele 6 luni după infecție, dar tulburările cognitive și simptomele psihologice pot persista și după această perioadă. Au fost propuse mai multe mecanisme posibile din spatele acestor simptome, dar au rămas neconfirmate. Aceste simptome afectează negativ funcția, activitățile, participarea și calitatea vieții indivizilor.

Deși există incertitudine în ceea ce ține frecvența simptomelor persistente, se atestă câteva simptome mai frecvente reclamate de către părinți și copii în cadrul a diferitor studii științifice efectuate. Cel mai frecvent simptom raportat este fatigabilitatea, deasemenea dispneea după eforturile fizice moderate sau chiar după activități ușoare, cefaleea, probleme gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, scaune neregulate), erupții cutanate, artralgi, dureri musculare, probleme neurocognitive (modificări de dispoziție, ticuri, probleme cu somnul) [7]. Toate acestea semne și simptome nu sunt specifice, astfel că diagnosticele diferențiale includ o mare varietate de tulburări somatice (de exemplu,

pulmonare, cardiovasculare, neurologice, reumatice, oncologice, gastrointestinale și metabolice) și psihiatrice (de exemplu, depresie, anxietate, deficit de atenție (hiperactivitate) precum și somatizare.

Au fost sugerate mai multe mecanisme patogenetice pentru long-COVID și post-COVID. Acestea includ persistența virusului și/sau a componentelor virale, leziuni tisulare induse de virus, disfuncție endotelială, coagulopatie, disfuncție autonomă, inflamație cronică și autoimunitate. Deoarece etiologia long- și post-COVID nu este definitiv elucidată, biomarkerii acestei afecțiuni nu sunt încă disponibili. Cu toate acestea pentru majoritatea copiilor și adolescenților cu long- și post-COVID prognosticul este favorabil, iar simptomele scad în decurs de 6 luni.

### **Scopul.**

Prezentarea cazului clinic a unui copil cu manifestări pulmonare cu hipoxemie, persistența valorilor reduse ale SpO<sub>2</sub>, sindrom bronhoobstructiv, realizate la etape post-COVID.

### **Metode și materiale.**

Cercetarea prezintă un studiu clinic observațional, în care a fost evaluat un copil în vârstă de 7 luni spitalizat repetat la Institutul Mamei și Copilului în luna februarie 2024, unde s-a acordat asistența medicală, în corespundere cu simptomele și patologia identificată, conform Protocoalelor Clinice Naționale și standardelor medicale de diagnostic, inclusiv anticorpii neutralizanți SARS-CoV-2 anti-proteina S (spike) prin metoda chemiluminiscență, ce se poate efectua pentru monitorizarea titrului de anticorpi pentru evaluarea statusului imun al pacienților, care au avut COVID-19 și radiografia cutiei toracice.

### **Caz clinic.**

Copil de sex masculin cu vârsta de 7 luni, se internează repetat în secția de Pneumologie IMSP IMC cu acuze la internare: wheezing, dispnee expiratorie, periodic respirație zgomotoasă. Debutul acut de la 3 luni, când toată familia (părinții și 4 frați cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani) suportă o infecție respiratorie cu sindrom febril și întreaga familie administrează antibioticoterapia. După care la copil se determină manifestări respiratorii cu sindrom bronhoobstructiv persistente, ce nu cedează la tratament inhalator cu bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și tratament aerosol cu corticosteroizi topici.

Copilul este de la a V-a sarcină (primele 4 sarcini copii sănătoși). Sarcina actuală a decurs pe fon de pielonefrită în acutizare și tratament cu

antibiotice, Canefron. Este născut la termen de 40 săptămâni de gestație cu greutatea - 3330 gr., talia – 52 cm. Alimentat natural 3 săptămâni, ulterior trecut pe formulă lactată artificială odată cu apariția tulburărilor digestive (vome repetate, inapetență, constipație). Vaccinat doar în maternitate conform calendarului național de vaccinare. Antecedentele personale morbide au debutul la vârsta de 3 luni când toată familia (părinții și 4 frați cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani) trec printr-o infecție respiratorie cu sindrom febril. Și de la 3 luni simptomatologia respiratorie la acest copil persistă ce impune un diagnostic diferențial și pentru infecția cu Bordetella pertussis. La Spitalul de Infecții Copii se exclude suspiciunea de Tuse Convulsivă. Cu trimitere de la Spitalul de Infecții Copii este internat în secția Pneumologie IMSP IMC cu diagnoza de Pneumonia în focar bilaterală. Bronșita acută obstructivă. Eritem polimorf. La această internare (29.11.2024 - 29.01.2024) copilul suportă un sindrom bronhoobstructiv persistent rezistent la terapia cu bronhodilatatoare cu acțiune rapidă și tratament aerosol cu corticosteroizi topici. La copil periodic apăreau erupții pe tegumente (față, torace), cu caracter macular, ce se intensificau la plâns și la cald și care dispăreau fără administrare medicamentoasă în timp de 15min - 1h.

Antecedente eredocolaterale sunt pozitive pentru frecvente laringotraheite la frați cu sindrom obstructiv. Mama relatează suportarea afecțiunilor bronhoobstructive în vârstă mică. Tata și 2 frați (SII; SIII) prezintă periodic erupții pe tegumente, cu caracter macular, care dispar fără administrare medicamentoasă în timp de 15min - 1h.

Examenul obiectiv la internare relevă starea generală gravă a copilului cu semne de insuficiență respiratorie acută. La respirație se observă participarea musculaturii auxiliare, SpO<sub>2</sub> -94-95%, FR-50-60 r/min, FCC-140-170b/min. Tegumentele erau curate cu acrocianoză la plâns. Cutia toracică simetrică, emfizematoasă. Este prezent tirajul intercostal. Auscultativ în pulmonii – murmur vezicular diminuat bilateral, difuz pe fon de raluri sibilante expiratorii.

Explorări de laborator: teste biochimice ale sângelui ALT - 39,8 U/L; AST - 33,1 U/L, Amilaza - 39 U/L; Creatinina - 53 μmol/l; Fier - 17,69 mmol/l; Glucoza - 4,11 μmol/l; LDH - 336 U/L; Magneziu - 1,03 mmol/l; Potasiu - 5,21 mmol/l; Sodiu - 142 mmol/l; β-lipoproteidele - 60 unit; Uree - 4,2 mmol/l; Fibrinogen - 2,47 g/l; INR - 1.02; Protrombina Quik - 98,1%.

Hemoleucograma: Eritrocite  $4,4 \times 10^6/uL$ , Leucocite  $8,54 \times 10^9/L$ , Hemoglobina 142 g/l, Hematocrit 42,6%, Neutrofile 64,7%, Limfocite 24,6%, Eozinofile 0,2%, Bazofile 0,4%, Monocite 10,1%, trombocitelor  $360 \times 10^9/L$ ; VSH 2 mm/h.

Teste imunologice: Cardiac troponin 0,49 ng/ml; PCR 24 ( $N < 6$ )  $\mu g/ml$ ; NT-proBNP 147,7 pg/ml; Procalcitonin (PCT)  $< 0,20$  ng/ml; D-Dimer - 0,82 mg/l.

Teste serologice: Ac anti Covid19 - IgG pozitiv, IgM negativ.

Bacteriologia sputei: Streptococul beta hemolitic grupeii B 105, sensibil la cefuroxim, cefoperazon, cefotaxim, ceftriaxon, claritromicina.

Radiografia cutiei toracice: pulmonii se mențin hiperaerați, desenul pulmonar accentuat, infiltrația peribronsică se menține ușoară, opacifieri pneumonice nu sunt, conturul mediastinal și diafragmal clar, sinusurile pleurale libere, ICT-0,49 (Fig. 1).

Radiografia cutiei toracice: pulmonii sunt hiperaerați, desenul pulmonar este intensificat, îngroșat infrahilar pe stînga, diafragma și mediastinul net, sinusurile pleurale libere; concluzie – bronșită, sindrom obstructiv, bronhopneumonie infrahilar pe stînga suportată (Fig. 2).



*Figura 1. Radiografia cutiei toracice Pulmonii sunt hiperaerați*



*Figura 2. Radiografia cutiei toracice. Pulmonii sunt hiperaerați*

## Discuții.

Conform unor date din literatură, sugarii care au suportat infecția cu SARS-CoV-2 pot dezvolta probleme respiratorii persistente, inclusiv



simptome bronhoobstructive asemănătoare cu cele ale astmului. Riscul de afecțiuni respiratorii cronice la acești copii este mai mare comparativ cu alte infecții respiratorii. Manifestările pot include dificultăți de respirație și inflamație pulmonară de durată, fiind necesară o monitorizare atentă și intervenții pe termen lung pentru gestionarea acestor complicații [8].

Pacientul prezentat a avut un debut acut al infecției respiratorii de la 3 luni. Manifestările respiratorii persistente cu sindrom bronhoobstructiv nu cedau la terapia administrată.

Leziuni epiteliale difuze și sensibilitatea crescută a receptorilor arborelui traheobronșic la infecțiile virale a devenit înregistrat tot mai frecvent, conform literaturii de specialitate. Sindromul bronho-obstructiv poate fi explicat prin hiperreactivitatea bronșică pe fondal de inflamația mucoasei arborelui bronșial. În acest proces patologic se afectează endoteliul vascular, apar tulburări de coagulare urmată de hypoxia tisulară. Virusul afectează funcțiile structurilor intracelulare (mitocondriilor), crește producția de specii reactive de oxigen și duce la un răspuns imun intensificat, cauzând daune suplimentare la nivel celular [9].

Sunt puține date științifice privitor la sechelele infecției cu SARS-CoV-2 anume la copii, în special la sugari. Într-un studiu realizat în Italia (Regina Margherita Children's Hospital) timp de 4 luni au fost urmăriti 25 de copii internați cu infecția COVID-19 pozitivi, evaluați clinic, examinări de laborator și ecografie pulmonară. Sechelele pe termen mediu au fost rar observate în această cohortă. Toți pacienții au avut o valoare normală a hemoglobinei, numărul de limfocite și valorile proteinei C reactive. Dar la 5 pacienți au fost găsite persistența markerilor inflamatori majorați (ferritină, fibrinogen sau D-dimerii). La a doua examinare, la 6 săptămâni după externare, toți cei 5 copii au prezentat analize normale de sânge [10,17].

Vaccinarea împotriva SARS-CoV-2 nu protejează împotriva unor consecințe post-acute ale COVID-19, dar la nivel de populație vaccinarea rămâne un factor de protecție important împotriva acestor consecințe.

Shmueli și colaboratorii săi au prezentat într-un studiu prospectiv de cohortă la copii cu afecțiune post-COVID date despre evaluarea funcției pulmonare cu schimbarea lor în timp. Modificări ale funcției respiratorii au fost observate la 46,2% dintre participanți, dintre care 20% au avut un model obstructiv reversibil - majoritatea fără astm cunoscut. Evaluarea funcției pulmonare repetate la 1-6 luni mai târziu au demonstrat normalizarea valorilor la toți copiii re-testați după ce s-au prezentat cu un

model obstructive. Majoritatea dintre ei au fost tratați cu corticosteroizi inhalatori [11,16].

Rapoartele anterioare despre starea post-COVID la populația pediatrică [12, 13] sugerează o patogeneză diferită de cea a adulților. La adulți modificările interstițiale pulmonare sau vasculare sunt cauza limitării difuziei [14, 11], când la copii afectarea nu provoacă aceste modificări. Un posibil mecanism de post-COVID respirator la copii, care poate explica modificările la copiii simptomatici cu funcția pulmonară normală, este disfuncția autonomă - așa cum sugerează Morrow și colaboratorii lui [15].

### **Concluzii**

1.Sindromul post-COVID este o boală multisistemică care are impact asupra mai multor sisteme de organe cu modificări vasculare și de coagulare.

2.Evaluarea clinică a diferitelor fenotipuri de post-COVID, a evidențiat la copiii sugari cu afectare respiratorie persistența sindromului bronhoobstructiv la etapele evolutive, care impun necesitatea elaborării unor criterii de includere sensibile în studii mai ample.

3.Bronhodilatatoarele sau corticosteroizii inhalatori pot fi considerate ca o opțiune de tratament tranzitoriu pentru perioada de simptome respiratorii severe.

### **Bibliografie:**

1. Esposito S, et al.. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr.* 2022 Mar 9;48(1):42.
2. Post COVID-19 condition (Long COVID). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
3. Groff D, Sun A, et al.. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2128568
4. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021 Mar;110(3):914-921.
5. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Jun;5(6):e22-e23.
6. Stephenson T, et al.. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Apr;6(4):230-239

7. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr.* 2023 Apr 1;35(2):184-192
8. Lyudmyla Kompaniyets, et al.. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents - United States, March 1, 2020-January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Aug 5;71(31):993-999
9. Косякова Н.И., Акуленко М.В. Бронхообструктивный синдром и ферменты энергетического обмена в постковидном периоде. Том 14, № 3 (2024).
10. Denina, Marco; et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020. 39(12):p e458-e459.
11. Shmueli E, Bar-On O, Amir B, Mei-Zahav M, Staffler P, Levine H, Steuer G, Rothschild B, Tsviban L, Amitai N, Dotan M, Chodick G, Prais D, Ashkenazi-Hoffnung L. Pulmonary Evaluation in Children with Post-COVID-19 Condition Respiratory Symptoms: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2023 Nov 1;12(21):6891
12. Kikkenborg Berg S, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Sep;6(9):614-623.
13. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022 Apr;181(4):1597-1607
14. Qin W, Chen S, Zhang Y, et al.. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J.* 2021 Jul 22;58(1):2003677
15. Morrow AK, Malone LA, Kokorelis C, Petracek LS, Eastin EF, Lobner KL, Neuendorff L, Rowe PC. Long-Term COVID 19 Sequelae in Adolescents: the Overlap with Orthostatic Intolerance and ME/CFS. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(2):31-44.
16. Conica C., Şciuca S., Selevestru R. Afectarea pulmonară post-COVID-19 la copilulul sugar. . În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*, 2023, N3(77), p. 293-295. ISSN 1857-0011.
17. Munteanu O., Goloborodico A., Selevestru R., Rotaru-Cojocari D., Conica C., Şciuca S. COVID-19 infection in children through lung radiographic imaging changes; În: *Eur Respir J* 2022; 60: Suppl. 66, 4217