

- Angioedemul se manifestă mai frecvent prin edemul feței, al pleoapelor. În studiul de față s-a depistat destul de frecvent edemul membrelor, ceea ce nu corelează cu datele din literatura de specialitate, și prurit cu hiperemie locală în forma izolată (explicate prin prezența înțepăturii de insectă).

- Dezvoltarea formei asociate este provocată mai frecvent de factorul alimentar, iar a formei izolate – de înțepătură de insectă. Cazurile cu factor neidentificat (după cum s-a observat, ele ocupă o mare parte din lotul studiat) ar putea să aparțină angioedemului non-alergic.

- Starea de atopie este caracteristică numai pentru o parte din pacienți.

- Anamneza alergologică eredocolaterală este agravată la un procent mic de cazuri, ceea ce nu corelează cu datele din literatură.

- Eozinofilia nu s-a dovedit a fi un criteriu cert de diagnostic.

- În multe cazuri nivelul IgE era majorat.

- Pentru maladia dată este caracteristic un nivel crescut de CIC.

- În analiza de sânge poate fi observată o leucocitoză și o accelerare a VSH.

#### **Bibliografie**

1. Edem Quincke. Web: <http://www.dictionar.romedic.ro>

2. Botnaru V. Alergiile cutaneo - mucoase la copil și adult. Web:<http://www.medclub.in>

3. Баранов А. А., Балаболкин И. И. Детская аллергология. Отек Квинке. Москва, 2006, стр. 486 – 497.

4. Бенца Т. М., Национальная медицинская академия последипломного образования. Ангионевротический отек. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, №1/2008, стр.17-20.

5. Викулова Г. Х., Феденко Е. С., Латышева Т. В. Дифференциальная диагностика и принципы терапии наследственного ангионевротического отека (анализ клинического исследования). Лечащий врач, №3 /2004, стр.25-31.

6. Денисов И. Н., Улумбеков Э. Г. Ангионевротический отек. Справочник –путеводитель практикующего врача: 2000 болезней от А до Я. Москва,1998, стр. 609-610.

7. Забродская Л. В. Наследственный ангионевротический отек. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. №2/2006, стр.7-15.

8. Маслова Л. В. Крапивница и Отек Квинке . Учебнометодическое пособие. Минск, 2006, стр.2-35.

9. Феденко Е. С. Крапивница - актуальная проблема клинической аллергологии. Аллергология, №4/2002, стр.15-18.

10. Sara Lear Bridget Heelary Longhust. Наследственный ангионевротический отек. Международный протокол. Аллергология, №1/2004, стр. 2-10.

Angela Ciuntu

### **PROTEINA MONOCITARĂ INFLAMATORIE 1 $\alpha$ ÎN GLOMERULONEFRITĂ LA COPII**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
(director departamentului – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)*

#### **SUMMARY**

#### **MONOCYTE INFLAMMATORY PROTEIN 1 $\alpha$ IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS.**

*The monocyte inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) in urine from 93 children with primary glomerulonephritis (GN) in the different clinical evolutionary stages of the disease was studied. In children with various forms of acute phases of GN the significantly increased levels of urinary MIP-1 $\alpha$  was registered. During acute phase of clinical manifestations of the steroid-sensitive nephrotic syndrome (SNSS) urinary levels MIP-1  $\alpha$  exceeded 2.6 times the values of this parameter registered in the group of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome(SNSR) form. In acute phases of nephrotic form of chronic GN the concentration of the MIP-1 $\alpha$  in urine exceeded 4.9 times the level of this index compared with the group of children with SNSS and 1.8 times compared to the group with SNSR. During remission significantly decreases of the level of MIP-1 $\alpha$  in all patient groups, compared to the acute phases was registered. Urine MIP-1 $\alpha$  determination can be used as a non-invasive method for predicting disease activity and monitoring of the evolution of different forms of GN and for the development of differentiated therapeutic strategies in these patients.*

МОНОЦИТАРНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЛОК-1  $\alpha$  У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Была изучена концентрация моноцитарного воспалительного белка-1альфа (MIP-1 $\alpha$ ) в моче у 93 детей с первичным гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии развития заболевания. У детей с различными формами ГН в острой фазе заболевания зарегистрировано значительное повышение уровня MIP-1 $\alpha$  в моче. В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) уровень MIP-1 $\alpha$  в моче превысило в 2,6 раза значения такового у пациентов с стероид-резистентной формой нефротического синдрома (СРНС). В острой фазе клинических проявлений нефротической формы хронического гломерулонефрита (ХГН) концентрация MIP-1 $\alpha$  в моче превышала в 4,9 раза уровень такового в группе детей с СЧНС и в 1,8 раза по сравнению с группой с СРНС. В период ремиссии уровень MIP-1 $\alpha$  значительно снижается во всех группах больных, по сравнению с острой фазой заболевания. Определение MIP-1 $\alpha$  в моче может быть использовано в качестве неинвазивного метода для прогнозирования активности заболевания и мониторинга различных форм ГН, а также для разработки эффективных дифференцированных терапевтических стратегий у этих больных.

**Introducere.** Maladiile glomerulare și uropatiile obstructive sunt două dintre cele mai frecvente cauze ale bolii renale cronice (BRC) la copii. Actualmente în cercetările științifice biomarkeri au devenit o metodă de diagnostic eficientă în diagnosticul maladiilor renale la copii. Printre diverși biomarkeri prezumtivi, un rol important îl au citokinele chemotactice, denumite chemokine. Ultimele constituie o familie mare de citokine cu masa moleculară mică, a căror acțiune principală constă în recrutarea diferitor tipuri de leucocite în condiții homeostatice și inflamatorii; evaluarea acestor mediatori inflamatori ar putea contribui la managementul diverselor boli renale la copii și la depistarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta BCR. Din marea familie de chemokine, un rol important se atribuie proteinelor monocitare inflamatorii. La om, există două forme majore, MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  denumite CCL3 și, respectiv, CCL4. Aceste proteine sunt produse de multe celule, în special, de macrofage, de celulele dendritice și limfocite. Proteinele MIP-1 care acționează prin intermediul receptorilor celulari de suprafață cuplați cu proteina G (CCR1, 3, 5), exprasați pe limfocite și monocite/macrofage, sunt bine cunoscute pentru efectele lor chemotactice și proinflamatorii. MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  sunt esențiale pentru răspunsurile imune față de infecții și inflamații. Ele, la rândul lor, activează granulocitele umane (neutrofile, eozinofile și bazofile), care pot induce reacția neutrofilică acută [7]. De asemenea, ele induc sinteza și eliberarea altor citokine proinflamatorii, cum ar fi interleukinele IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ , de către fibroblaste și macrofage. Rezultatele încurajatoare ale studiilor preclinice în modele murine de inflamație, ca astmul bronșic, artrita, scleroza multiplă, au condus la dezvoltarea antagoniștilor potenți ai receptorilor CCR3 și 5, dintre care unii sunt în prezent supuși studiilor clinice [1, 3, 8, 10].

Astfel, dozarea nivelelor de chemokine, în special, MIP-1 $\alpha$ , prezintă un mare interes teoretic și practic.

**Scopul** studiului constă în evaluarea concentrației urinare a proteinei monocitare inflamatorii-1alfa

(MIP-1 $\alpha$ ) la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale maladiei.

**Material și metode.** Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 93 copii cu glomerulonefrită primară, spitalizați în IMSP IM și C, secția nefrologie, inclusiv, 49 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 16 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 28 copii cu glomerulonefrită cronică forma nefrotică. Copiii au fost repartizați în 2 grupuri în funcție de răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi: SNSS și SNSR. Pacienții cu SNSS și SNSR au fost divizați în 2 subgrupuri în funcție de activitatea maladiei (SNSS recidivă, SNSS remisiune, SNSR recidivă, SNSR remisiune). Grupul de control a inclus 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN a fost bazat pe criteriile clinico-paraclinice și explorări biochimice special selectate [6].

Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) și hipoalbuminemiei (<2,5 mg/dl).

Remisiunea completă s-a constatat în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la 3,5 g/dl și reducerii proteinuriei cu <4 mg/m<sup>2</sup>/oră (100 mg/m<sup>2</sup>/24 h) în 3 analize de urină consecutive.

Recăderea (recidiva) a fost definită ca o recurență a proteinuriei masive (>40 mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg sau albuminurie  $\geq$  2+ pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu recurența edemelor. Rata de filtrație glomerulară a fost calculată după formula Schvarts.

Excreția urinară a MIP-1 $\alpha$  a fost determinată prin metoda ELISA cu ajutorul kitului de analize mini-ELISA sandwich ale firmei PeproTech Company (SUA), conform instrucțiunilor anexate.

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

**Rezultate.** Vârsta medie a debutului SN a fost de  $6,4 \pm 0,50$  ani, pentru glomerulonefrita cronică forma mixtă vârsta medie a debutului a constituit  $9,1 \pm 0,99$  ani, iar durata bolii a fost de  $2,9 \pm 0,47$  ani, pentru forma nefrotică vârsta debutului a constituit  $4,9 \pm 0,67$  ani, iar durata bolii a fost de  $2,8 \pm 0,56$  ani.

Manifestările clinice ale SN au fost determinate de edeme ( $92,5 \pm 2,9\%$ ), anasarcă ( $60,0 \pm 5,5\%$ ), micțiuni rare ( $48,83 \pm 5,6\%$ ), cefalee ( $22,5 \pm 4,7$ ), dispnee ( $1,3 \pm 0,8\%$ ), sindrom algic dolo ( $8,8 \pm 3,2\%$ ). Examinările paraclinice efectuate au determinat o hipoproteinemie până la  $52,9 \pm 0,91$  g/l, albuminele serice -  $34,03 \pm 2,82$  g/l, majorarea indicilor metabolismului lipidic - lipidele totale sporite până la  $9,53 \pm 0,98$  g/l, colesterolul -  $8,48 \pm 0,35$  mmol/l,  $\beta$ -lipoproteidele -  $99,4 \pm 2,75$  unități arbitrare, ureea serică -  $6,2 \pm 0,53$  mmol/l, creatinina -  $0,060 \pm 0,04$  mmol/l, proteinurie până la  $5,5 \pm 0,66$  g/l în sumarul urinei și  $4,05 \pm 0,66$  g/l în urina timp de 24 h. Clearance-ul creatininei endogene a constituit  $>90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Rezultatele studiului, în care s-a evaluat concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină, sunt expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

**Concentrația chemokinei MIP-1 $\alpha$  în urină la copiii cu glomerulonefrită**

n/o	Grupul de pacienți	MIP-1 $\alpha$ , pg/ml	
		acutizare	remisie
1.	Control n=20	0,0	
2.	GNA sindrom nefrotic steroid-sensibil, n=49	$0,48 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$	$0,16 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05$
3.	GNA sindrom nefrotic nefrotic steroid-rezistent, n=16	$1,28 \pm 0,09$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	$0,30 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$
4.	GNC forma nefrotică, n=28	$2,36 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$

**Notă:** P<sub>1</sub> - autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.

P<sub>2</sub> - autenticitatea la compararea GNA SN SS cu GNA SN SR.

P<sub>3</sub> - autenticitatea la compararea GNC forma nefrotică cu SN SS și GNA SN SR.

Astfel, în lotul de pacienți evaluați s-a stabilit o creștere a nivelului MIP-1 $\alpha$  în urină în toate grupurile de pacienți în perioada acutizării, comparativ cu perioada remisiunii. Nivelul MIP-1 $\alpha$  în urină s-a majorat de 2,6 ori în grupul de pacienți cu GNA SNSR, comparativ cu GNA SNSS în perioada manifestărilor

clinice. În lotul de pacienți cu GNC forma nefrotică în perioada acutizării concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină depășea nivelul acestui indice de 4,9 ori, comparativ cu grupul de copii cu GNA SNSS și de 1,8 ori, comparativ cu grupul cu GNA SNSR.

**Discuții.** În acest studiu am obținut nivele semnificativ sporite ale proteinei monocitare inflamatorii 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) în urină în toate grupurile de pacienți în perioada acutizării, comparativ cu perioada remisiunii. Există puține studii în care să se facă diferențierea variației MIP-1 $\alpha$  în urină în perioada manifestărilor clinice la pacienții cu GNA și sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), comparativ cu valorile înregistrate la pacienții cu GNA forma steroid-rezistentă (SNSR). Rezultatele obținute se află în concordanță cu datele unor studii care au demonstrat că nivelele urinare de MIP-1 $\alpha$  și MIP-1 $\beta$  sunt crescute în glomerulonefrita cu semilune, comparativ cu pacienții cu alte boli renale sau cu subiecții sănătoși [11]. Totodată, Furuichi K., et al., au demonstrat că nivelele urinare ale MIP-1 $\alpha$  / CCL3/ la pacienții cu glomerulonefrita cu semilune corelează cu procentul de semilune celulare și numărul de celule de infiltrare CD68-pozitive și celule CCR1- și CCR5-pozitive în glomeruli. [5].

Expresia crescută a MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  și MCP-1 în glomerulii cu semilune celulare și fibrocelulare sugerează că aceste chemokine pot fi implicate în progresarea semilunelor adițional cu recrutarea macrofagelor. MIP-1 $\alpha$  pot promova în mod specific și genera infiltrarea glomerulară cu macrofage în procesul acut care duce la formarea de semilune celulare.

În concordanță cu rezultatele obținute de noi privind scăderea semnificativă a nivelului MIP-1 $\alpha$  în toate formele de GN în perioada remisiunii, comparativ cu perioada acutizării, Furuichi K. et al. evidențiază faptul că nivelele crescute ale MIP-1 $\alpha$  / CCL3 ale căilor urinare și numărul de celule CCR5-pozitive au scăzut dramatic în reconvalescența indusă de terapia cu glucocorticoizi [5].

MIP-1 $\alpha$  pot participa în mod special în fazele acute ale dezvoltării leziunii glomerulare în timpul formării semilunelor celulare, iar existența receptorilor de chemokine poate confirma rolul funcțional al MIP-1 $\alpha$  în medierea chemotaxisului CCR5-dependent în leziunile glomerulare la pacienții cu glomerulonefrită cu semilune [8, 9].

Studiile efectuate de un șir de cercetători au demonstrat că MIP-1 $\alpha$  induce eliberarea de enzime lizozomale și generează producerea de anioni superoxizi macrofagali, adițional funcției de chemoattractant pentru celulele macrofagale. Implicarea enzimelor lizozomale, oxidului nitric (NO) și speciilor reactive de oxigen (ROS) de către macrofage ar putea juca un rol esențial în inducerea injuriei renale [2, 4].

Astfel, MIP-1 $\alpha$  pot fi implicate în patogenia GN prin recrutarea celulelor macrofagale și activarea lor prin mecanismul dependent de chemokine, iar deter-

minarea nivelelor urinare ale MIP-1 $\alpha$  poate fi utilă pentru monitorizarea procesului patologic și pentru prognosticul maladiei.

#### **Concluzii.**

1. La copiii cu diferite forme de glomerulonefrită în fazele de acutizare au fost înregistrate nivele semnificativ sporite ale proteinei monocitare inflamatorii 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) în urină.

2. În perioada manifestărilor clinice la pacienții cu GNA și sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS) nivelul MIP-1  $\alpha$  în urină depășea de 2,6 ori valorile înregistrate la pacienții cu GNA forma steroid-rezistentă (SNSR).

3. În GNC forma nefrotică în perioada acutizării concentrația MIP-1 $\alpha$  în urină depășea nivelul acestui indice de 4,9 ori, comparativ cu grupul de copii cu GNA SNSS și de 1,8 ori, comparativ cu grupul cu GNA SNSR.

4. În perioada remisiunii, nivelul MIP-1 $\alpha$  scade semnificativ în toate grupurile de pacienți, comparativ cu perioada acutizării.

5. Determinarea MIP-1 $\alpha$  în urină poate fi folosită ca o metodă non-invazivă pentru estimarea activității maladiei și monitorizarea evoluției diferitelor forme de GN, precum și pentru elaborarea unor strategii terapeutice diferențiate la acești pacienți.

#### **Bibliografie**

1. **Arthur C. K., Chung, Lui Y. Lan.** Hemokines in Renal Injury. *JASN* May 1, 2011, vol. 22, pp.5802-5809.

2. **Baud L., Hagege J., Sraer L., Ronsdeau E., et al.** Reactive oxygen production by cultured rat glomerular mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxygenase activity. *J Exp Med* 1983; 158: 1836–1842

3. **Charo I.F., Ransohoff R.M.** Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2006, vol. 354, no. 6, pp. 610–621.

4. **Chen Shufen, Liu Yihong, Chen Huiping, et al.** Glomerular chemokine expression and the effect of steroid and cyclophosphamide pulse therapy in human crescentic glomerulonephritis. *Chinese Med.J.* 2002, vol.115. no 9, pp. 1301-1307.

5. **Furuichi K, Wada T, Sakai N, Iwata Y, et al.** Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. *Am. J.Nephrol.* 2000, vol.20, pp.291-299

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

7. **Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S.** Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology*, 2007, vol. 7, no. 9, pp. 678–689.

8. **Maurer M., von Stebut E.** Molecules in focus. Macrophage inflammatory protein-1. *The Int. J. Biochem.Cell Biology*. 2004, vol. 36, pp.1882–1886.

9. **Ransohoff R. M.** Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity*. 2009, vol. 31, no. 5, pp. 711–721.

10. **Segeer S, Nelson PJ, Schlondorff D.** Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*. 2000, vol.11, pp.152–176,

11. **Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M., et al.** MIP-1 $\alpha$  and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999, vol.56, pp.995–1003.