

ARTICOLE ORIGINALE

Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic
FACTORUL STROMAL DERIVAT- 1 ȘI CD 40
ÎN URINĂ LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

Ioana Mătăcuță-Bogdan, Ninel Revenco,
Mihai-Leonida Neamțu
INFLAMAȚIA CĂILOR AERIENE ȘI BIOMARKERI
INFLAMATORI

Ninel Revenco, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji,
Silvia Foca, Victor Botnaru, Eva Gudumac,
Eugenia Crivceansaia, Marin Ala,
Ludmila Tiron, V. Petrovici
INTERRELAȚIILE DINTRE GRANULOMATOZA
CU POLIANGEITĂ, PORTAJUL STAFILOCOCULUI
AURIU ȘI INFECȚIILE ACUTE - CAZ CLINIC

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

2 (83)
2019



24+4
DIMIA[®]

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile
hormonale***

Combinăția optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenon 3 mg. 4 comprimate filmate placebo (inactive) veri. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor veri placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. **Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți:** Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiență renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV):** Riscul de tromboembolism arterial (TEA): Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredo-colaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Reparația icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de coleastăz, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispușe la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidrat 37,26 mg per comprimat filmat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conține agentul de colorare „galben amurg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic; cloasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

* Dimia[®] RCP



Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol
contraceptiv microdozat oral combinat
cu drospirenon



Planifică
impredizibilul

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscuți sau suspecți (de exemplu la nivelul aparatului genital sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredo-colaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic-uremic, icter colestatic; Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZURII TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



**Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale
al Republicii Moldova**



ULBS
Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu



Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a III-a

„INTERDISCIPLINARITATE ÎN BOLILE INFECȚIOASE PEDIATRICE”

organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu

Facultatea de Medicină de la Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu (România)

16-18 mai 2019

Institutul Mamei și Copilului, Aula „Victor Ghețeu”

(mun. Chișinău, str. Burebista 93)

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Ninel REVENCO – Președinte

Prof. Mihai-Leonida NEAMȚU – Copreședinte (România)

Dr. șt. med. Ludmila BÎRCA

Prof. Svetlana HADJIU

Prof. Angela CIUNTU

Șef de Lucrări Dr. Corina CAZAN (România)

Șef de Lucrări Dr. Luminița DOBROTA (România)

COMITETUL DE ORGANIZARE

Prof. Ninel REVENCO

Conf. univ. Olga CÎRSTEA

Asist. univ. Vladimir IACOMI



Made in Israel

No-Step Strep A Test

depistează imediat
Streptococul în gât



REZULTAT
PESTE 5 MINUTE!



BENEFICIILE No-step Strep A Test:

COMOD (în cabinetul medicului, la patul bonavului, în departamentul de urgență sau secția de internare)

SIMPLU (nu sunt necesare cunoștințe sau abilități speciale, ORICINE poate efectua testul)

SPECIFICITATE - 99,7%

SENSIBILITATE peste 98%

ACURATEȚEA diagnostică 99,1%

Inițierea imediată și țintită a tratamentului antibacterian (în cazul testului pozitiv)

Magazinul specializat "MedHelper"
mun. Chișinău, str. Korolenko, 9, Tel.: **079 31 00 30**
e-mail: info@medhelper.md, www.medhelper.md

BULETIN DE
PERINATOLOGIEPERINATOLOGY
BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic** 3
FACTORUL STROMAL DERIVAT-1
ȘI CD 40 ÎN URINĂ LA COPIII
CU GLOMERULONEFRITĂ
- Ioana Mătăcuță-Bogdan, Ninel Revenco, Mihai-Leonida Neamțu** 7
INFLAMAȚIA CĂILOR AERIENE ȘI BIOMARKERI
INFLAMATORII
- Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh,
Marina Aramă, Dorina Savoschin** 15
RESPONSABILITĂȚILE ȘI ABILITĂȚILE PĂRINȚILOR
PRIVIND SĂNĂTATEA COPILU
- A. Rotari, Larisa Spinei, P. Martalog, Fl. Cenușa, Iulia Rodoman** 19
EVALUAREA SĂNĂTĂȚII GENERALE A COPILOR CU
EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII
- Cornelia Călcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean,
Ninel Revenco, Luminița Dobrota** 24
SINDROMUL CONVULSIV ÎN CADRUL INFECȚIILOR
RESPIRATORII ACUTE
- Veronica Eșanu** 32
RELAȚIA DINTRE GROSIMEA ȚESUTULUI ADIPOS
EPICARDIAL ȘI PARAMETRII ANTROPOMETRICI,
METABOLICI, MORFOFUNCȚIONALI CARDIACI
ȘI INDICATORII TIMPURII AI ATEROSCLEROZEI
LA COPIII CU SINDROM METABOLIC
- Galina Gorbunov** 38
NIVELUL VACCINĂRII COPILOR MARCAȚI DE
MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ
- Natalia Gavriiliuc** 42
FACTORII DE RISC ȘI DIAGNOSTICUL PRECOCE ÎN
COMPLICAȚIILE DIN AORTOPATIILE CONGENITALE
LA COPII
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Petru Martalog** 48
VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS AND
PROGNOSIS IN CHILDREN
- Mariana Sprincean, Hadjiu Svetlana, Ninel Revenco** 51
PARTICULARITĂȚILE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA
COPIII CU UNELE BOLI NEUROGENETICE
- Tatiana Raba, Ludmila Bologa-Gasnaș, Ninel Revenco** 57
GASTROENTEROLOGIA ȘI HEPATOLOGIA
PEDIATRICĂ: PROBLEME ACTUALE ȘI OBIECTIVE
- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic** 3
STROMAL CELL-DERIVED FACTOR-1 AND CD
40 IN URINE SAMPLE IN CHILDREN WITH
GLOMERULONEPHRITIS
- Ioana Matacuta-Bogdan, Ninel Revenco, Mihai-Leonida Neamțu** 7
AIRWAY INFLAMMATION AND INFLAMMATORY
BIOMARKERS
- Ninel Revenco, Adela Horodisteanu-Banuh,
Marina Arama, Dorina Savoschin** 15
RESPONSIBILITIES AND PARENTS ABILITIES
REGARDING CHILD HEALTH CARE
- A. Rotari, Larisa Spinei, P. Martalog, Fl. Cenușa, Iulia Rodoman** 19
GENERAL HEALTH EVALUATION IN CHILDREN WITH
EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE
- Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean,
Ninel Revenco, Luminița Dobrota** 24
SEIZURE FOLLOWING RESPIRATORY VIRAL
INFECTION
- Veronica Esanu** 32
RELATIONSHIP OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE
THICKNESS WITH ANTHROPOMETRIC, METABOLIC,
CARDIAC MORPHFUNCTIONAL AND EARLY
INDICATORS OF ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN
WITH METABOLIC SYNDROME
- Galina Gorbunov** 38
VACCINATION LEVELS OF CHILDREN AFFECTED BY
PARENTAL LABOUR MIGRATION
- Natalia Gavriiliuc** 42
RISK FACTORS AND EARLY DIAGNOSIS OF
COMPLICATIONS IN THE CONGENITAL
AORTOPHATIES AT CHILDREN
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Petru Martalog** 48
VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS
AND PROGNOSIS IN CHILDREN
- Mariana Sprincean, Hadjiu Svetlana, Ninel Revenco** 51
FEATURES OF INFLUENZA-LIKE ILLNESS IN CHILDREN
WITH SOME NEUROGENETIC DISEASES
- Tatiana Raba, Ludmila Bologa-Gasnas, Ninel Revenco** 57
PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY
PEDIATRICS: CURRENT ISSUES AND OBJECTIVES

- Corina Cazan** 64 **Corina Cazan**
SUPRAINFECTIA BACTERIANA
A INFECTIILOR RESPIRATORII VIRALE BACTERIAL SUPERINFECTION
OF THE RESPIRATORY VIRUSES
- Luminița Dobrotă, Cornelia Calcâi** 70 **Luminita Dobrota, Cornelia Calcai**
DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI DE LABORATOR
AMBULATORIU ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ CLINICAL AND LABORATORY AMBULATORY
DIAGNOSIS IN COMMUNITY-BASED PNEUMONIA
- B. Neamtu, Ioana Matacuta, Svetlana Hadju** 74 **B. Neamtu, Ioana Matacuta, Svetlana Hadju**
ETIOPATOGENIA PNEUMONIEI
ACUTE COMUNITARE ETIOPATHOGENESIS OF ACUTE COMMUNITY
ACQUIRED PNEUMONIA
- Ninel Revenco, Vladimir Iacomi, Eugenia Crivceanscaia, Constantin Iavorschi, Stela Kulcițchi** 80 **Ninel Revenco, Vladimir Iacomi, Eugenia Crivceanscaia, Constantin Iavorschi, Stela Kulcitchi**
ABORDAREA DURERII DE ȘOLD LA COPII:
LA CE SĂ SE AȘTEPTĂ? APPROACH TO PEDIATRIC HIP PAIN:
WHAT TO EXPECT?
- I. Iliciuc, I. Ivanes** 84 **I. Iliciuc, I. Ivanes**
TRATAMENTUL MULTIPLELOR MICRO-ANOMALII
ÎN DEZVOLTAREA SISTEMULUI NERVOS LA COPII DE
VÎRSTĂ FRAGEDĂ THE TREATMENT OF THE MULTIPLE MICRO-
ABNORMALITIES IN THE DEVELOPMENT OF THE
NERVOUS SYSTEM IN THE YOUNG CHILDREN
- Cracea Angela, Revenco Ninel** 89 **Cracea Angela, Revenco Ninel**
INFLUENȚA TRATAMENTULUI CU PREPARATUL
ANTIOXIDANT VITA GRAPES ASUPRA INDICILOR
PROOXIDANȚI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ INFLUENCE OF TREATMENT WITH ANTIOXIDENT
DRUG VITA GRAPES ON PROOXIDANTS INDICATORS
IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
- CAZ CLINIC CLINICAL CASE
- Svetlana Hadjiu, Bogdan Neamțu, Cornelia Călcâi, Corina Cazan, Mariana Sprincean, Nineli Revenco** 94 **Svetlana Hadjiu, Bogdan Neamțu, Cornelia Calcai, Corina Cazan, Mariana Sprincean, Nineli Revenco**
ENCEFALITA IMUNĂ: CONSIDERAȚII
ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC IMMUNE ENCEPHALITIS: CONSIDERATIONS
BASED ON A CLINICAL CASE
- Maria Mihalachi-Anghel, Galina Eșanu, Elena Gnatcova, Dorina Agachi** 102 **Maria Mihalachi-Anghel, Galina Esanu, Elena Gnatcova, Dorina Agachi**
CAZ RAR DE LEUCEMIE RARE CASE OF LEUKEMIA
- Stela Racoviță, V. Moșin, Svetlana Capcelea, D. Ponetenco, K. Boiciuc, Mariana Sprincean** 104 **Stela Racoviță, V. Moșin, Svetlana Capcelea, D. Ponetenco, K. Boiciuc, Mariana Sprincean**
BĂRBAT 46,XX, RAPORT DE CAZ CLINIC MALE 46, XX, CLINICAL CASE REPORT
- Dorina Agachi, V. Țurea, Maria Mihalachi** 108 **Dorina Agachi, V. Turea, Maria Mihalachi**
HEMOFILIA LA PACIENT DE SEX FEMININ.
PREZENTARE DE CAZ FEMALE HEMOPHILIA.
CASE PRESENTATION
- Ninel Revenco, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Silvia Foca, Victor Botnaru, Eva Gudumac, Eugenia Crivceanscaia, Marin Ala, Ludmila Tiron, V. Petrovici** 112 **Ninel Revenco, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Silvia Foca, Victor Botnaru, Eva Gudumac, Eugenia Crivceanscaia, Marin Ala, Ludmila Tiron, V. Petrovici**
INTERRELAȚIILE DINTRE GRANULOMATOZA CU
POLIANGIITĂ, PORTAJUL STAFILOCOCCULUI AURIU ȘI
INFECȚIILE ACUTE – CAZ CLINIC RELATIONS BETWEEN GRANULOMATOSIS WITH
POLYANGIITIS, STAPHYLOCOCCUS AUREUS
CARRYING AND ACUTE INFECTION IN CHILDREN –
CLINICAL CASE

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit **Categoria B**.

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu
Ala, Mișu Ion, Paliu Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin,
Sinișana Lilia, Stamatin Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu
Silvia (România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine),
Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia),
Șifman Efir (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia),
Apostolis Athanasiadis (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nejole Dvazdiene
(Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România),
Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
MD-2032, Republica Moldova,
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul executat la Tipografia „Print Caro” SRL (tiraj: 500 ex.)

PRINT
CARO

ANGELA CIUNTU, NINEL REVENCO, JANA BERNIC

FACTORUL STROMAL DERIVAT- 1 ȘI CD 40 ÎN URINĂ LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie*

SUMMARY

STROMAL CELL-DERIVED FACTOR-1 AND CD 40 IN URINE SAMPLE IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

The aim of this study was to study the concentration of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) and CD 40 in urine sample in 65 children with primary glomerulonephritis of clinical different evolutionary stages. Data from the study revealed that SDF-1 levels in urine increased 4,5-4,2 times (up to $3,13 \pm 0,96$ ng / mM creatinine) in steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) versus the control group ($0,69 \pm 0,16$ ng / mM creatinine). In the nephrotic form of chronic glomerulonephritis (CGN), the increase period was 1,8 times (up to $1,22 \pm 0,16$ μ g / mM creatinine) of the SDF-1 level in the urine, and a practically twice reduction during remission (up to $0,35 \pm 0,05$ ng / mM creatinine) compared to $0,69 \pm 0,16$ ng / mM creatinine in the control group. Regarding the CD-40 level in the urine, in the onset of both – SSNS and SRNS, there is a marked increase, which exceeded 3.3-2.4 times the values recorded in the control group. During the remission period the partial recovery of the given index is registered, which demonstrates the persistence of the renal pathological process. Determination of SDF-1 and CD 40 levels in urine are non-invasive markers for the assessment of renal injury, differential diagnosis of clinical evolutionary stages, disease monitoring and, also, development of new strategies for renal protection treatment in glomerulonephritis in children.

Keywords: stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), CD 40, glomerulonephritis, chemokines, children.

РЕЗЮМЕ

СТРОМАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ФАКТОР-1 И CD 40 В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Было изучено концентрации фактора 1 стромальных клеток (SDF-1) и CD 40 в моче у 65 детей с первичным гломерулонефритом в различные клинические стадии развития заболевания. Данные исследования показали, что уровень SDF-1 в моче повышается в 4,5-4,2 раза (до $3,13 \pm 0,96$ нг / мм креатинина) при стероид-чувствительном нефротическом синдроме (СЧНС) и стероид-резистентном нефротическом синдроме (СРНС) в сравнении с контрольной группой ($0,69 \pm 0,16$ нг / мм креатинина). При нефротической форме хронического гломерулонефрита (ХГН) в период обострения уровень SDF-1 в моче повысился в 1,8 раза (до $1,22 \pm 0,16$ мкг / мм креатинина) и практически вдвое снижался во время ремиссии (до $0,35 \pm 0,05$ нг / мм креатинина) по сравнению с контрольной группой. Уровень CD-40 в моче в дебюте, как СЧНС, так и СРНС превышает в 3,3-2,4 раза значения, зарегистрированные в контрольной группе. В период ремиссии регистрируется частичное восстановление данного показателя, что свидетельствует о сохранении патологического процесса почек. Определение SDF-1 и CD 40 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.

Ключевые слова: стромальный клеточный фактор 1 (SDF-1), CD 40, гломерулонефрит, хемокины, дети.

Introducere. Sindromul nefrotic (SN) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni glomerulare la copii, după malformațiile congenitale ale rinichiilor și ale tractului urinar. În SN se atestă proteinurie masivă (raportul proteină urinară/creatinină ≥ 2000 mg/g (≥ 200 mg/

mmol) sau proteină +++ la testul urinar "dipstick", hipoalbumemie ≤ 25 g/l și edeme [7]. Conform studiilor recente incidența SN la copii constituie 1,5 până la 16,9 cazuri, iar prevalența -16 cazuri la 100 000 de copii [2,8].

În prezent, cercetările științifice ne oferă beneficiile legate de evaluarea noilor biomarkeri care sunt folosiți atât pentru diagnostic, cât și pentru inițierea unui tratament țintit al 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 diagnostic și curativ al diverselor boli renale la copii, depistarea precoce, prognozarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta boala renală cronică (BRC)[1,9].

Factorul derivat din celula stromală-1 - stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), cunoscut de asemenea sub numele de C-X-C motif chemokină 12 (CXCL12), este o chemokină expresată ubicuitar prezentă în multe țesuturi și tipuri de celule, inclusiv rinichi, fiind indusă de o multitudine de stimuli proinflamatori, cum ar fi lipopolizaharide, TNF- α și IL-1. CXCL12 mediază efectele sale biologice prin intermediul receptorilor CXCR-4 și CXCR-7, care pot forma hetero- sau monodimeri și exercită o varietate de efecte biologice diferite. CXCR-4 este receptorul factorului derivat din celula stromală-1 (SDF-1) și reprezintă o moleculă cu o activitate chemotactică puternică pentru limfocite [13].

Efectele biologice majore ale SDF-1 sunt: inducerea motilității, reacțiile chemotactice, adeziunea celulară și cea crescută către molecula-1 vasculară de adeziune celulară, molecula 1 de adeziune intercelulară, fibrinogenul, inducerea metaloproteinazelor și a factorilor angiopoietici, precum proliferarea și păstrarea funcțiilor și structurilor celulare [13].

Printre moleculele de semnalizare implicate în dezvoltarea reacțiilor imune și a inflamației, un loc important îi revine sistemului de receptori CD40-CD40 ligand (CD40-CD40L). CD 40 prezintă o glicoproteină membranară care aparține superfamiliei receptorilor factorului de necroză tumorală. Expresarea CD40 și / sau CD40L a fost detectată în limfocite, monocite, trombocite, celulele endoteliale și musculare netede, fibroblaste, adipocite și alte tipuri de celule.

S-a demonstrat că interacțiunea dintre CD-40 și ligandul CD-40 (CD-40L) sporește expresia citokinelor, chemokinelor, metaloproteinazelor matriceale, factorilor de creștere și moleculelor de adeziune, în principal, prin stimularea factorului nuclear kappa B (NF-kB), participând astfel în numeroase căi inflamatorii, și contribuie la dezvoltarea mai multor procese fiziopatologice [4].

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației SDF-1 și CD 40 în urină la copii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material și metode de investigație. Au fost analizate prospectiv datele la 65 pacienți cu glomerulone-

frită primară, inclusiv 30 copii cu sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), 15 copii cu sindrom nefrotic steroid-rezistent (SNSR) și 20 copii cu glomerulonefrită cronică (GNC) forma nefrotică. Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

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”. Vârsta medie a pacienților cu SN a constituit $6,52 \pm 0,66$ ani, iar a pacienților cu GNC forma nefrotică - $8,9 \pm 0,67$ ani.

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) a fost dominat de normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni, după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete. Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) a fost determinat în cazul menținerii proteinuriei până la un nivel < 3 g/dl pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24 h și efectuarea ulterioară a pulsterapie cu prednisolon în doză 20-30 mg/kg/24 h nr. 3[7].

Metoda de cuantificare a concentrației SDF-1, CD 40 în urină, s-a bazat pe procedeul ELISA-sandwich al firmei PeptoTech (SUA), conform protocoalelor oferite de producător. Pentru aprecierea diferenței statistice dintre indicii studiați ai loturilor investigate au fost utilizate metode cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [$\pm m$]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p < 0,05$.

Rezultatele investigațiilor. Manifestările clinice la pacienții cu SN, au constat în prezența edemelor generalizate, a micțiunilor rare, cefalee, vomă, macrohematurie, sindrom algic abdominal, dureri în regiunea lombară, ca rezultat al leziunii renale acute. Datele paraclinice au arătat că nivelul proteinelor serice totale, al albuminei, colesterolului, lipidelor totale, β -lipoproteidelor, proteinuriei au fost mai exprimate în SNSR, comparativ cu SNSS, date similare cu rezultatele altor studii [12].

Tabelul 1. Evaluarea markerilor biochimici în ser la pacienții cu SN în debut

Parametrii biochimici	SNSS	SNSR
Proteină totală, g/l	$53,3 \pm 1,27$	$51,13 \pm 1,49$
Albumină, %	$35,72 \pm 3,56$	$20,76 \pm 2,63$
Ureea, mmol/l	$6,84 \pm 0,80$	$5,12 \pm 0,48$
Creatinină, mmol/l	$0,064 \pm 0,006$	$0,054 \pm 0,037$
Lipide totale, g/l	$9,20 \pm 1,13$	$12,56 \pm 1,49$
Colesterol total, mmol/l	$7,43 \pm 0,34$	$10,05 \pm 0,95$
β -lipoproteide, u.c.	$95,07 \pm 3,64$	$107,23 \pm 6,88$
Protrombină, %	$92,95 \pm 1,096$	$92,50 \pm 1,71$
Fibrinogen, g/l	$4,59 \pm 0,38$	$6,69 \pm 1,88$

Din tabelul 1 reiese că la pacienții cu GNC forma nefro-

tică probele biologice ale sângelui au indicat hipoproteinemie până la $52,7 \pm 1,95$ g/l, majorarea indicilor metabolismului lipidic (lipide totale - $8,39 \pm 1,11$ g/l, colesterolul - $8,11 \pm 0,81$ mmol/l, β -lipoproteidele - $87,0 \pm 6,82$ u.c). Analiza sumarului urinei a evidențiat în SNSS proteinurie până la $4,65 \pm 0,6$ g/l și până la $7,15 \pm 0,09$ g/l în SNSR. În

GNC forma nefrotică analiza sumarului urinei a relevat proteinurie până la $4,26 \pm 0,89$ g/l.

Datele expuse în tabelul 2, relevă că nivelul SDF-1 în urină a crescut de 4,5 -4,2 ori (până la $3,13 \pm 0,96$ ng/mM creatinină) în SNSS și SNSR, față de $0,69 \pm 0,16$ ng/mM creatinină în grupul de control.

Tabelul 2. Nivelul chemokinelor SDF-1 și CD 40 în urină la copiii investigați

Grupuri de studiu	SDF-1 (ng/mM creatinină)		CD 40 (ng/mM creatinină)	
	acutizare	remisiune	acutizare	Remisiune
GNA SNSS	$3,13 \pm 0,96^{***}$ 453,6%	$1,04 \pm 0,16$ 150,7%	$161,2 \pm 43,33^{**}$ 327,0%	$70,0 \pm 8,89$ 142,0%, $p_1 < 0,01$
GNA SNSR	$2,92 \pm 0,62^{***}$ 423,2%	-	$120,2 \pm 34,24^{**}$ 243,8%	$78,1 \pm 9,24$ 158,4%, $p_1 > 0,05$
GNC forma nefrotică	$1,22 \pm 0,16^{**}$ 176,8%	$0,35 \pm 0,05$ 50,7%	$51,1 \pm 5,21$ 103,7%	$27,0 \pm 2,83$ 54,8%, $p_1 < 0,01$
Control	$0,69 \pm 0,16$		$49,3 \pm 35,39$	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. p_1 - autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.

În GNC forma nefrotică, perioada de acutizare s-a atestat o creștere de 1,8 ori (până la $1,22 \pm 0,16$ pg/mM creatinină) a nivelului SDF-1 în urină și o reducere practic de 2 ori (până la $0,35 \pm 0,05$ ng/mM creatinină) în perioada remisiunii, față de $0,69 \pm 0,16$ ng/mM creatinină în grupul de control. În același timp au fost semnalate corelații pozitive puternice între SDF-1 și CD-40 ($r_{xy} = 0,989$, $p < 0,001$).

Din datele tabelului 2 rezultă că, atât în perioada de debut în SNSS, cât și în SNSR, s-a atestat o creștere marcantă a nivelului CD-40 în urină, ce depășea de 3,3-2,4 ori valorile înregistrate în grupul de control. În perioada de remisiune se înregistrează restabilirea parțială a indicelui dat, fapt ce demonstrează persistența procesului patologic renal.

Discuții. Studiile din ultimii ani au adus tot mai multe dovezi despre rolul esențial al semnalizării SDF-1 / CXCR4 în menținerea integrității microvasculare și păstrarea funcției renale în BRC [13]. Cercetările recente relevă modelul de exprimare și funcțiile sistemului SDF-1/CXCR4 în rinichii normali, precum și după ischemie/reperfuție indusă de insuficiența renală acută [14]. Rezultatele obținute au demonstrat că SDF-1 (CXCL12) renal reprezintă un mediator important al migrării celulelor-CXCR4 prezente în rinichii afectați de procesul patologic. Totodată, aceste studii indică faptul că SDF-1 este un factor major implicat în reparația rinichilor prin recrutarea de celule implicate în regenerare, inclusiv celule endoteliale precursori și celule stem progenitoare [13].

SDF-1 (CXCL12) susține integritatea vasculară, similar VEGF, induce angiogeneza, promovează supraviețuirea celulară. În acest sens SDF-1 (CXCL12) s-a dovedit a fi un mediator important al reparației în diverse maladii, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 și insuficiența renală acută ischemică [11].

Unele studii experimentale au demonstrat că SDF-1 se produce în mod constitutiv în podocite și că blocarea temporară a SDF-1 (CXCL12) previne progresia glomerulosclerozei și proteinuria în modelul experimental de diabet zaharat de tip 2. Aceste date demonstrează elocvent faptul că SDF-1 (CXCL12) joacă un rol patogenic în glomeruloscleroza indusă de diabetul zaharat și că podocitele glomerulare sunt o sursă importantă a acestei chemokine [11].

Biopsiile umane în cadrul nefropatiei IgA și glomerulonefritei extracapilare relevă expresia înaltă a CXCR 4, detectată prin imunofluorescență în leziunile hiperplastice asociate cu celulele progneratoare CD 24+. Contrar acestor date, la pacienții cu nefropatie membranoasă și diabet, expresia CXR 4 este vagă. Totuși în modelele experimentale de nefropatie diabetică podocitele au produs cantități mari de CXCL12 [10]. Nivelele serice ridicate ale anticorpilor anti-CD 40 au fost raportate recent în asociere cu recurențele proteinuriei în forme mai severe ale SN cu schimbări minime care s-au soldat cu glomeruloscleroză focal-segmentară (GSFS) [5].

Pe modelele experimentale de nefroză indusă de adriamicină și alte stări experimentale autoimune și degenerative, blocarea CD 40-CD 40L a demonstrat efect protectiv renal. S-a constatat că CD 40L are potențial de creștere a permeabilității renale și este considerat în prezent ca factor de permeabilizare la pacienții cu glomeruloscleroză.

Activarea receptorului CD 40 de pe epiteliul tubular proximal al rinichilor asociază fibroză și inflamația în modelele experimentale de leziuni renale. Legarea CD 40 la ligandul CD40 exprimat pe limfocitele T și trombocite declanșează un proces inflamator cu consecințe majore. Cartografia epitopilor a sugerat modificarea imunogenității CD 40 la pacienții cu glomeruloscleroză și a anticorpilor anti-CD 40 cu scopul identificării pacienților cu risc crescut de incompatibilitate posttransplant [5].

Stabilirea semnificației anticorpilor anti-CD 40 este importantă în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale proteinuriei; o altă posibilitate ar fi și saturarea cu CD 40 pe celulele prezentatoare de antigeni, ce ar permite creșterea nivelului de liganzi liberi CD 40 (sCD40L) capabili de a interacționa cu CD 40 în podocite. Astfel, CD 40 reflectă un ansamblu de stări inflamatorii în care sunt implicate celulele prezentatoare de antigeni, care imită SN cu schimbări minime în fazele timpurii și tardive ale bolii [3].

Unele studii demonstrează că interacțiunile CD40-CD40L pot ameliora angiogeneza indusă de factorul vascular endotelial de creștere (VEGF) și migrarea celulelor endoteliale. Totodată, CD40-CD40L sunt implicate în reglarea semnalizării proceselor cu radicali liberi de oxigen, ceea ce ar putea facilita elaborarea unor metode de medicație a bolilor inflamatorii [6].

Concluzii: Din studiul propriu reiese că evaluarea nivelului SDF-1 și CD 40 în urină reprezintă markeri noninvazivi în aprecierea injuriei renale, permite diferențierea diagnostică a diferitor variante ale maladiei, monitorizarea evoluției, prognozarea complicațiilor, a exodului bolii, precum și elaborarea strategiilor noi de tratament renoprotector în glomerulonefrită la copii.

Bibliografie

1. Ana Cristina Simões e Silva, André Barreto Pereira, Mauro Martins Teixeira, Antônio Lúcio Teixeira. Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases In: Disease Markers, 2014, Article ID 278715, p.9
2. Banh THM., Hussain-Shamsy N., Patel V. et al. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome. In: Clin J Am Soc Nephrol. 2016, 11:1760–8.
3. Bertelli R., Bonanni A., Di Donato A. et al. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. In: Clin Exp Immunol. 2016;183(2):166-74.
4. Colucci M., Corpetti G., Emma F., Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. In: Pediatr Nephrol. 2018;33(4):573-584.
5. Delville M., Sigdel T.K., Wei C.L. et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. In: Sci Transl Med., 2014;1, 6(256): 256ra136.
6. Desideri G., Panichi V., Paoletti S. et al. Soluble CD40 ligand is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients on haemodialysis at a relatively short-term follow-up. In: Nephrology, Dialysis and Transplantation., 2011; 26(9):2983-8.
7. Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. In: Kidney Int Suppl., 2012; 2: 139-274.
8. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 2018;7;392(10141):61-74.
9. Pereira W.de F., Brito-Melo G.E., Guimarães F.T. et al. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. In: Inflamm Res. 2014;63:1-12.
10. Rizzo P., Perico N., Gagliardini E. et al. Nature and mediators of parietal epithelial cell activation in glomerulonephritides of human and rat. In: Am J Pathol. 2013;183(6):1769-1778.
11. Romoli S., Angelotti M.L., Antonelli G., Kumar Vr. S. et al. CXCL12 blockade preferentially regenerates lost podocytes in cortical nephrons by targeting an intrinsic podocyte-progenitor feedback mechanism. In: Kidney Int. 2018;94(6):1111-1126.
12. Sreenivasa B., Manjunatha B., Nivil Joseph. Comparative study of lipid profile abnormalities in first episode and relapse cases of childhood nephrotic syndrome. In: J Contemp Pediatr., 2016;3(4):1297-1300.
13. Togel F.E., Westenfelder C. Role of SDF-1 as a regulatory chemokine in renal regeneration after acute kidney injury (Review). In: Kidney Intern Suppl., 2011;1(3):87-89.
14. Xin Wan., Wenkai Xia., Yasser Gendoo et al. Upregulation of Stromal Cell-Derived Factor 1 (SDF-1) is Associated with Macrophage Infiltration in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. In: PLoS One., 2014; 9(12): e114564.

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN^{1,2}, NINEL REVENCO³, MIHAI-LEONIDA NEAMTU¹

AIRWAY INFLAMMATION AND INFLAMMATORY BIOMARKERS

¹ *Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină 1*

² *Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu*

Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil,

³ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie*

SUMMARY

Keywords: inflammation, airway inflammation, biomarkers.

Introduction. Airway inflammation is a common feature of many diseases. Its repercussions can be discovered in many aspects of the disease, therefore finding the biomarker or combination of biomarkers to define it continues to be challenging.

The scientific **material and methods** used are the review of current literature data, controversies, discordances and peculiarities of respiratory tract inflammation and biomarkers capable to assess it.

The **results** are centered on those biomarkers capable to capture inflammation from as many angles as possible, with impact not only on the pathogenesis of the disease but also with clinical, evolution, therapeutic and monitoring implications.

Conclusions. For airway inflammation many biomarkers are useful, some define the disease as a whole, some are defining for certain aspects or endotypes. The winning combination proposed by many authors appears to be a panel of biomarkers which captures as many aspects as possible for each entity, but is usually difficult to find.

Tables and figures

Table 1. Types of biomarkers assessing the airway inflammation

Table 2 Types of interleukines and their connection with airway inflammation

Figure 1 Lymphocyte T polarization: type 1 and type 2 immune responses

Introduction

Despite all its negative traits, the inflammation is a remarkable reaction of the body to injurious factors, designed to restore homeostasis. The inflammatory process is very complex, implicating numerous cells, mediators, immune system and regulatory pathways. Two forms of inflammation are classically described, acute and chronic, based on its duration. Chronic inflammation lasts more than 4 weeks and is usually preceded by an acute form. These two forms may also coexist. In order to keep a prolonged duration, the inflammatory response lingers and the injurious agent acts continuously. Chronic inflammation includes several events, involving recruitment of cells and chronic cellular infiltrate as a result, tissue destruction, resolution or scarring in the attempt to repair the damaged tissue. Repair is a very complex process, far from perfect, involving proliferation of the fibroblasts and fibrosis, collagen deposition and remodeling of the tissues.

Biomarkers to define both acute and chronic inflammation are continually discovered. These biomarkers are far

more important for chronic inflammation, where they define many endotypes for each disease and have impact on its evolution, treatment and prognosis.

Chronic airway diseases are defined by chronic local inflammation and a state of low-grade systemic inflammation.

Biomarker – definition

According to the Food and Drug Administration (FDA), a **valid biomarker** is defined as “measured in an analytical test system with well-established performance characteristics and for which there is an established scientific framework or body of evidence that elucidates the physiologic, toxicologic, pharmacologic, or clinical significance of the test results.” [1]

Classification of biomarkers

Molecular biomarkers can be classified based on many criteria, such as objective, source, origin, chemical composition, genetics and molecular biology.

Based on their *objective*, biomarkers can be: diagnostic biomarkers, prognostic biomarkers and biomarkers for monitoring clinical response.

If the *the measured parameter* is taken into consideration, the biomarkers can be divided into three distinct groups:

- Biomarkers of exposure – measuring in an internal compartment an exogenous molecule or metabolite resulting from an extrinsic exposure. They assess the exposure and are useful for biomonitoring.
- Biomarkers of effect – physical, biochemical, molecular parameters correlated with a certain dysfunction or disease;
- Biomarkers of susceptibility – refers to the intrinsic ability of the body to react in a predictable way to a extrinsic exposure, reflect the features that make an organism more susceptible.[8]

Biomarkers are classified in three categories, based on *genetics* and *molecular biology methods*:

- Type 0 – natural history biomarker – correlates the natural history of the disease with the clinical features.
- Type 1- drug activity biomarker- which capture the effects of an action, act as marker of responsiveness to the treatment and can be further divided into efficacy biomarkers (therapeutic effects of a drug), mechanism biomarkers (mechanism of action of a drug) and toxicity biomarkers (toxicological effects of a drug)
- Type 2 – surrogate marker, indicating a risk. [5]

Sources of biomarkers correlated to airway inflammation are very divers. Some of them are easier to approach, others are reserved only to selected cases.

- Bioptic fragments obtained by bronchoscopy are considered the gold standard but difficult to obtain, costly, therefore not accessible;
- Bronchoalveolar lavage is reliable for the underlying

inflammatory process and obtained with minimum invasiveness;

- Induced sputum is also reliable for the inflammation and noninvasive, but difficult to obtain for pediatric patient;
- Exhaled breath condensate contains a group of biomarkers and great variability in composition;
- Serum is a rich source of divers biomarkers and reliable for the disease;
- Urine has limited value for airway inflammation, even though many biomarkers have been discovered in the past years.

Origin of biomarkers can be the resident cells of the lung and airway or the cells infiltrating at inflammation site. The cells themselves and their products can be considered biomarkers. Some of the biomarkers assess the inflammation overall while others give information about certain aspects, closely related with the underlying immune processes.

Biomarkers of chronic airway inflammation

There is a large variety of biomarkers assessing the airway inflammation. The panel includes cellular biomarkers, proteic molecules, lipidic derivates, oxidative stress products, enzymes, hormones, receptors, nucleic acids in different combinations and evaluated in varied conditions such as: stable disease, exacerbation, association of infection.

Biomarkers that assess globally the inflammatory process are acute phase reactants- fibrinogen, ferritin, “C” reactive protein, complement, haptoglobin, serum amyloid A, plasminogen and white blood cells. They give a measure to the inflammation, without giving information of the immune dyregulations underlying it. Together with other biomarkers can build an endotype of a disease. Among these biomarkers hs-CRP, serum amyloid A, haptoglobin were highly studied.

Table 1. Types of biomarkers assessing the airway inflammation [1,11,24]

Source	Type of biomarker
Bronchoalveolar lavage	Cells: macrophages, neutrophils, eosinophils, lymphocytes,epithelial cells, Proteic molecules: cytokines (IL-1RA, IL-1α, IL-1β, IL-2Ra, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-37, G-CSF, RANTES). Enzymes: matrix metalloprotease 9 (MMP-9)
Induced sputum	Cells: Eosinophils, neutrophils, NK, lymphocytes Proteic molecules: cytokines, eosinophil cationic proteins, granulocyte macrophage colony stimulator factor, neurokinin A, claudins, HMGB1 Lipidic derivates: Cys-LT, lipoxin A4, isoprostan Oxidative stress products: NO derivates, aldehydes. Receptors: IL17R Enzymes: plasminogen activator, MMPs, tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMPs), ADAMTS, ADAM-8, ADAM-7, ADAM-33
Exhaled breath condensate	Oxidative stress products: eNO, hydrogen peroxide, nitric oxides Lipidic derivates: LT, PGE2, TXB2, Cys-LT, isoprostanes Proteic molecules: cytokines, endotelin-1. Nucleic acids: micro-ribonucleic acid (miRNA). Enzymes: matrix metalloprotease 9 (MMP-9)

<i>Serum</i>	<p>Cells: Eosinophils, IgE total and specific, Proteic molecules: cytokines, eosinophil cationic protein, eosinophil- derived neurotoxin, surfactant protein D, fibrinogen, hsCRP, growth factors- fibroblast, hepatocyte, stem cell, periostin, YKL-40, leptin, lactoferin, desmosine, natriuretic peptide type b, copeptin, DDP-4, defensins, collectins, osteopontin, galectin 9, TLRs, complement fractions serum Amyloid-A, pancreatic stone protein/regenerating protein, neopterin Nucleic acids: micro-ribonucleic acid (miRNA), DNA methylation profile Other molecules:, LT antagonists, MAMPS, DAMPS</p>
<i>Urine</i>	<p>Proteic molecules: eosinophil protein X, bromotyrosine, lactate, taurine, trimethylamine N oxide (TMAO), myoinozitol, β2 micro-globulin Lipidic derivates: Cys-LT- LTC4, LTD4, LTE4, PGD2, PGF2, F2- isoprostane, 8-hydroxyguanosine</p>

IL-interleukin, G-CSF- Granulocyte colony-stimulating factor, RANTES- regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, NK- natural killer, HMGB1-high mobility group box type 1, Cys-LT- Cysteinyl leukotrienes, NO- nitric oxide, LT- leucotrien, PG-prostaglandin, TX-thromboxan, IgE- imunglobulin E, YKL-40- Chitinase-3-like protein 1, hs-CRP-highly sensitive C reactive protein,TLR-Toll-like receptor, MAMP- microbe-associated molecular pattern, DAMPs -Damage-associated molecular patterns

Biomarkers that assess globally the inflammation

Highly sensitive “C” reactive protein is elevated in patients with asthma, especially allergic asthma, COPD, cystic fibrosis highly related with stage and severity of the disease. Higher levels are associated with the decline of pulmonary function. [2,12,19]

Recent studies attest that there is a significant positive correlation between the hs-CRP values and the exacerbation

rate, that the level of hs-CRP is significantly higher during exacerbations than in stable asthmatics, and the treatment with inhaled corticosteroids may reduce hs-CRP values. [18]

The association with other conditions that induce low grade systemic inflammation, such as anemia, obesity or malnutrition interferes with hs-CRP values. [19]

Hs – CRP levels are elevated for the pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia and Ureaplasma spp. colonization. [21]

Biomarkers related with a certain subtype of disease, endotype or particular condition

Cytokines are small, soluble, molecules responsible for intercellular communication. In airway inflammatory diseases, cytokines are produced by both residents cells as well as the inflammatory cells recruited at the inflammation site. They have an important role in maintenance and prolongation of inflammatory process.[3]

Table 2. Types of interleukines and their connection with airway inflammation [3,15]

Type of interleukin	Origin	Effects related with airway inflammation	Asthma COPD	Cystic fibrosis	Broncho-pulmonary dysplasia
IL-1α,β	Macrophages, monocytes, lymphocytes, neutrophils, fibroblasts	Induction of proinflammatory proteins, Th17 differentiation	√	√	√
IL-2	CD4, CD8 activated cells, mast cells, NK	Proliferation of T and B cells, NK cells	√		√
IL-3	Macrophages, mast cells, T cells, NK eosinophils	Activatory for eosinophils and basophils, differentiation of dendritic cells	√		√
IL-4	Basophils, eosinophils, mast cells, NK cells,Th2 cells	Differentiation of Th2 Inflammatory and tissue adhesion, IgE synthesis, eosinophil recruitment	√		
IL-5	Eosinophils, mast cells, NK cells,Th2 cells	Chemotactic for eosinophils, remodelling	√		
IL-6	Mast cells, eosinophils, Endothelial cells, fibroblasts, macrophages, monocytes	Induction of acute phase reactants T and B diffetentiation	√		
IL-7	Epithelial cells, dendritic cells, monocytes, macrophages, B cells	Induction of proliferation of pre-B cells			

IL-8	Monocytes, eosinophils, lymphocytes, neutrophils	Chemoattractant for neutrophils, basophils, NK cells, T cells		√	
IL-9	Eosinophils, mast cells, Th2, Th9, Th17	Growth factor for T cells and mast cells Inhibition Th1 cytokines Stimulatory for mucus production	√		
IL-10	Dendritic cells, macrophages, T and B cells	Imunosuppressive effect	√		√
IL-11	Endothelial cells, epithelial cells, fibroblasts	Induction of acute phase proteins, chronic remodeling	√		
IL-12	Dendritic cells, neutrophils, macrophages, B cells	Development of Th1 Activatory for NK cells			
IL-13	Basophils, eosinophils, mast cells, T cells	Activator and recruitment for eosinophils	√		
IL-15	Macrophages, monocytes, T cells	T cell activation Th2 differentiation	√		
IL-16	Macrophages, monocytes, T cells	Modulatory for T cells responses	√		
IL-17A	Th17, NK cells	Induction of proinflammatory cytokines	√		√
IL-17B	Mucosal epithelial cells, lung cells	Induction of proinflammatory cytokines	√		√
IL-18	Macrophages, epithelial cells, dendritic cells	Promoting Th1, Th2 cell responses IFN γ induction	√		
IL-21	Th9, Th17, NK cells	Stimulatory for B cells proliferation			
IL-22	Th17, NK cells	Tissue remodeling			
IL-23	Macrophages, dendritic cells	Stimulatory for production of IL-17 Proliferation T cells, NK cells			
IL-25	Eosinophils, Th2	Induction Th2 Inhibition for Th1, Th17 Stimulatory for IgE production	√		
IL-27	Dendritic cells, epithelial cells, macrophages	Differentiation of Th1 Inhibition of Th17	√		
IL-28	Dendritic cells	Downregulation Th2, upregulation Th1	√		
IL-31	Monocytes, mast cells	Eosinophils production of IL-6, IL-8	√		
IL-33	Epithelial cells, fibroblasts	Induction Th2 inflammation Proinflammatory cytokines release	√		
IL-36					
IFN α , β	Dendritic cells, nucleated cells	Activation T cells	√		
IFN γ	Macrophages, NK cells, T and B cells	Th 1 differentiation			√
TGF- β	Various cells	Balance of proinflammatory and antiinflammatory actions Imuntolerance			
TNF- α	Macrophages, monocytes, T and B cells, mast cells	Both proinflammatory (strong host defense) and antiinflammatory actions (protection against autoimmunity)		√	√

Asthma

The immune response can be divided in type 1 and type 2 and has in the center the CD4+ T- T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cell. Th1 cells produce IL-2 and IFN γ being responsible by the type 1 immune response, and Th2 cells secrete IL-4, IL-5 and IL-13, responsible for type 2 immunity. Eosinophilia and high antibody titres characterize type 2 immunity. [10]

In asthmatic inflammation there is a Th1/Th2 imbalance, predominantly Th2, and probably a relative Th1 cytokine production deficit, which will direct the immune response by proinflammatory cytokines that stimulate the synthesis of IgE and eosinophils (IL-5). [14,30]

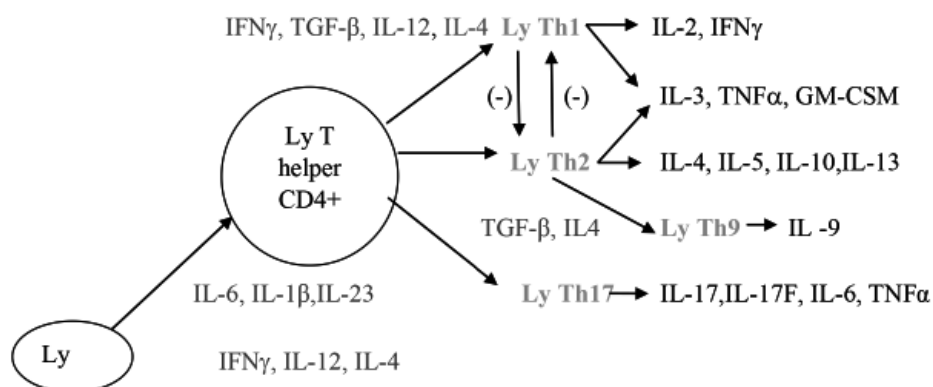


Figure 1. Lymphocyte T polarization: type 1 and type 2 immune responses

Therefore, asthma biomarkers can be divided into biomarkers related with type 2 asthma and eosinophilic inflammation and non-type 2 asthma.

Biomarkers related with type 2 asthma:

- *Eosinophils* continue to be a valuable biomarker for asthma as a risk factor, severity marker and as an indicator for disease control. Eosinophils can be determined in both sputum and blood. The controller medication, especially ICS, can be assessed by evaluating the sputum and blood eosinophilia- persistence of peripheral blood eosinophils indicating that anti-IL-5 therapy can be effective. The relation with asthma exacerbations is not yet totally defined, the sputum eosinophilia appears to be more predictable for exacerbation, comparing to blood eosinophilia. [5] Some surface biomarkers have been directly correlated with severe asthma: CD13, CD25, CD29, CD32, CD44 and eosinophilic TGFβ expression. [28]
- *Interleukins* such as IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 have high levels in sputum and serum. In a recent research, Agache I. and colleagues proposed a combination of biomarkers- IL-5, IL-13 as “best predictor for blood eosinophilia in adult asthmatics”. [1]
- *Periostin* – protein encoded by a gene induced by IL-4 and IL-13 is a marker of type 2 immune response and therefore can be used as a biomarker for Th2 asthmatic phenotypes along with IL-13. High levels of periostin were found in bronchoalveolar lavage fluid, having as a source the epithelial cells of the airways. [5] It is involved in the amplification and extension of chronic inflammation, recruitment and tissue infiltration by eosinophils. [15,28] The limitations in the use of periostin are related to the other sources such as osteoblasts and tumors, nevertheless it can be considered as a surrogate marker not only for type 2 immunity, but also for the assessment of treatments targeting IgE and IL-13. [5,15]
- *Dipeptidyl peptidase 4* (DDP-4, adenosine deaminase complexing protein 2, CD26) is a glycoprotein with a molecular weight of 110 kDa encoded by DPP4 gene

induced by IL-13. DPP4 is composed of 766 amino acid residues, and is found in both structural cells in their membrane and as a soluble protein in the blood. [27] Although the role in asthma is not yet completely elucidated, it seems to have a stimulating role in proliferation of bronchial smooth muscle cells and lung fibroblasts. [15] DPP-4 regulates immunological pathways in asthma. There is evidence that DDP-4 can be used as a surrogate marker for aspirin-exacerbated asthma. [15,26] Recent studies show that increased serum DPP-4 levels predicted a beneficial response to tralokinumab (anti-IL-13 monoclonal antibody). [7]

- *Osteopontin* – cytokine having the extracellular matrix, most the immune system cells and structural cells as source is found to be elevated in both serum and bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic patients. This molecule is upregulated in the tissue of the bronchi of asthmatics, being related to basal membrane thickness. [28]
- *VEGF*- vascular endothelial growth factor – has elevated expression in the airways of asthmatic patients, responsible for the reduction of the caliber and has high levels in sputum. [28]
- *HMGB1* – high mobility group box type 1-group of proteins from the alarmins family, a highly conserved DNA-binding protein, is one important damage-associated molecular pattern (DAMP), acting as a “danger signal”, responsible for both the initiation and perpetuance of the immune responses. HMGB1 is produced by dendritic cells, NK, macrophages and released by necrotic cells. [16] HMGB1 interacts with DNA and histones to determine chromatin structure and regulate key processes such as transcription [17], upregulates the synthesis of inflammatory cytokines, chemotaxis of inflammatory cells, being associated with acute and chronic inflammation, immune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, myositis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome or ankylosing spondylitis. [17]. HMGB1 is implicated in the pathogenesis of asthma,

inducing peribronchial collagen deposition. [9] Recent studies show that HMGB1 positively related to total serum IgE in children with asthma. [16]

Biomarkers correlated with non type 2 asthma:

- *Cellular biomarkers* are neutrophils and paucigranulocytic pattern. [5]
- *Interleukins* – IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-32 are associated with non type2 asthma. Among them, IL-17 have prognostic value for asthma severity. [1] IL-17 is produced by activated CD4+ T cells – the Th17 cell lineage, along with IL-6, IL-17F, IL-22, αTNF. IL-17 and IL-17F can induce lung structural cells to secrete proinflammatory cytokines. IL-17 expression is increased in the lung, sputum, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and serum of asthmatics. IL-17 has an important therapeutic role- the presence of Th17 cells may be responsible for the steroid insensitivity due to uncontrolled IL-17 inflammation induced by progressive doses of steroids. Recent studies show that a IL-17A contributes to airway fibrosis in asthma due to profibrotic cytokines, proangiogenic factors, and collagen production and also IL-17, promote airway smooth muscle cell proliferation and migration. [6]

Cystic fibrosis (CF)

Cystic fibrosis is a recessive genetic exocrine disorder caused by mutations affecting the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The most common mutation is the deletion of a phenylalanine at position 508 on chromosome 7, but there are over 2000 CFTR mutations.

In cystic fibrosis the biomarkers follow more than one direction: biomarkers of infection, biomarkers if inflammation, biomarkers for therapy assessment. [22]

Biomarkers of inflammation in cystic fibrosis demonstrate the neutrophilic inflammation which is the hallmark of the disease:

- *Neutrophils* accumulate in the airways of cystic fibrosis patients, playing a key role in the pathogenesis of the disease. The excess of neutrophils drive a normal and salutary immune process, ment to defend the host, towards a pathological one. Besides the neutrophils accumulated, a lot of neutrophilic products IL-8, LTB4, C5a, IL-17 are found at the inflammatory site which contribute to the chemotaxis of new neutrophils. The clearance of these cells is defective in cystic fibrosis. Among the neutrophilic products, serine proteases: elastase, cathepsin G, and proteinase-3, have an important role. The proteases released at high concentrations in the airway overload natural defense systems, induce the histological changes of the airway walls: disrupting tight junctions between epithelial cells, destruction of elastin, bron-

chiectasis, impaired mucociliary clearance. [23]

- *Cytokines* such as the proinflammatory interleukins: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL-33 have high concentrations in the airways of patients with cystic fibrosis, being responsible for the attraction of neutrophils at the site of inflammation. They stimulate acute phase responses, induce cachexia and muscle catabolism. On the other hand, in cystic fibrosis, the airways lack some counter-regulatory molecules, such as IL-10 and nitric oxide. All these factors contribute to the status of chronic inflammation present in the disease. [23]
- *Neutrophil elastase* (NE) – a very valuable sputum biomarker capable to monitor CF lung disease- correlating with bronchiectasis, with the ability to predict the lung function decline. It is related to pulmonary exacerbations, predicting time to next exacerbation and can offer data relating the response to the treatment. Other sputum biomarkers found in CF are calprotectin, myeloperoxidase, high-mobility group box 1 (HMGB-1) and YKL-40. [22] *High mobility group box 1* (HMGB1) levels in sputum may predict future exacerbation. Recent studies, – Sagel and colleagues – demonstrated a strong association between sputum *neutrophil elastase levels* and the high velocity in the decline of the lung function. [24]
- *Systemic inflammatory biomarkers* are serum C reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) and calprotectin, neutrophil elastase antiprotease complexes (NEAPC), IL-6. *CRP* brings no valuable information on the severity of exacerbation when compared to clinical scoring. *IL-8* and neutrophil elastase antiprotease complexes at the onset of exacerbation were associated with increased response to therapy, *calprotectin* is a superior biomarker for exacerbation than CRP. Serum calprotectin levels are significantly associated with pulmonary exacerbations and lung function decline in patients with cystic fibrosis [13,20,22,24]

Bronchopulmonary dysplasia

The development of the lung takes place in several stages: embryonic, pseudoglandular, canalicular, saccular and alveolar. Premature birth leads to disruption of lung development in the saccular stage. The final stage in the development is the alveolar and vascular growth, requiring a complex network of signals, involving VEGF (vascular endothelial growth factor) and nitric oxide synthesis from the endothelium. [25]

Genetic and environmental factors act together on immature lung in its development leading to inflammation which is one of the main features of bronchopulmonary dysplasia. [4] Some other factors participate, such as infection, injurious factor associated with mechanical ventilation, hyperoxia along with immune dysregulation. [4]

The immune dysregulation can be proven by decreased expression of CD62L on CD4 T cells, suggestive for their activation, while CD54 has an increased expression. [4]

Biomarkers of bronchopulmonary dysplasia

- Cytokines- oxidation and cellular damage are responsible for the production of pro-inflammatory cytokines, such as *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*. These interleukins have high levels in broncho-alveolar lavage fluid, along with macrophages inflammation proteins and monocyte chemoattractant proteins.[4,25]
- VEGF- altered levels of *VEGF* constitutes a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. [25]
- *Endostatin* is a molecule derived from collagen, an inhibitor of angiogenesis and an antagonist of VEGF, therefore aggressive for the lung. Studies demonstrated high levels of endostatin in the lung of very low birth weight infants who developed bronchopulmonary dysplasia.[25]
- *Endothelin-1* is a endogenous vasoconstrictor, with pro-inflammatory actions. High levels of endothelin-1 were demonstrated in the lung of infants with bronchopulmonary dysplasia. [25]
- The maternal blood can serve as a source of biomarkers for the infant. High levels of *alpha-fetoprotein*, *human chorionic gonadotrophin* and *unconjugated estriol* are associated with higher risk for bronchopulmonary dysplasia in the newborn [25]

Conclusion

For airway inflammation many biomarkers are useful. Some define the disease as a whole, some are defining for certain aspects or endotypes. There is no ideal biomarker for every disease. The winning combination proposed by many authors appears to be a panel of biomarkers which captures as many aspects as possible for each entity, but is usually difficult to find.

REFERENCES

1. Agache i., Rogozea L. Asthma Biomarkers:Do They Bring Precision Medicine Closer to the Clinic, *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(6):466-476
2. Agarwal R., Zaheer M.S., Ahmad Z., Akhtar J., The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease, *Multidiscip Respir Med.* 2013; 8(1): 63.
3. Akdis M., Alar Aab A., Altunbulakli C, Kursat Azkur K., , Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor b, and TNF-a: Receptors, functions, and roles in diseases, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016,Volume 138, Issue 4, Pages 984–1010
4. Balany J., Vineet Bhandari V., Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia *Front. Med.*, 21 December 2015
5. Berry A., Busse W., Biomarkers in asthmatic patient-:Has their time come to direct treatment? *J. Allergy and Clin Immunol*, 2016; 137(5):1317-24
6. Chesné J., Braza F. , Mahay G., Brouard S., s.a, IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand?, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 190, No. 10 | 2014
7. Colice G., Price D., Gerhardsson de Verdier M., Rabon-Stith K., The effect of DPP-4 inhibitors on asthma control: an administrative database study to evaluate a potential pathophysiological relationship, 2017
8. Correla D., Ordovas M., Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology, *Nutr. Hosp.*, 2015;31 (Suppl 3):177-188
9. Di Candia L., Gomez E., Venereau E., Latifa Chachi L., s.a, HMGB1 is upregulated in the airways in asthma and potentiates airway smooth muscle contraction via TLR4, *J Allergy Clin Immunol.* 2017 ; 140(2): 584–587.
10. Fahy JV, Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many, *Nat Rev Immunol.* 2015;15 (1):57-65
11. Fatemi F., Sadroddiny E., Gheibi A., Farsani T.M, s.a, Biomolecular markers in assessment and treatment of asthma, *Respirology*, Volume 19, Issue 4, 2014, 514-523
12. Ghobadi H., Fouladi N., Beukaghazadeh K., Ansarin K.. Association of High Sensitive CRP Level and COPD Assessment Test Scores with Clinically Important Predictive Outcomes in Stable COPD Patients *Tanaffos.* 2015; 14(1): 34–41.
13. Gray R.D, Damien Downey D., Taggart C.C, Biomarkers to monitor exacerbations in cystic fibrosis, *Journal Expert Review of Respiratory Medicine*, Volume 11, 2017 – Issue 4
14. Kikkawa Y., Sugiyama K., Obara K., Hirata H., s.a, Interferon-alpha inhibits airway eosinophila and hyperresponsiveness in an animal asthma model, *Asia Pac Allergy.* 2012 ; 2(4): 256–263
15. Kim H., Ellis A.K, Fischer D., Noseworthy M., Asthma biomarkers in the age of biologics, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*201713:48
16. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., Marseglia A., Tosca M.A., Marseglia G.L, Ciprandi Gsthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma, *Pedi-*

- atric Allergy, Immunology and Pulmonology, 2018, Vol 31, 31(2): 44–55.
17. Magna M., Pisetsky D.S, The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Inflammatory and Autoimmune Diseases, *Mol Med.* 2014; 20(1): 138–146.
 18. Matacuta Bogdan I. Is hs-pcr a reliable inflammatory marker for children with asthma and recurrent wheezing, EAPS, 2016 – The 6th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, 2016
 19. Matacuta-Bogdan I.O, Neamtu M.L, Asthma and recurrent wheezing: the influence of personal history and nutritional status over the inflammatory status assessed by hs-CRP, the 8 th Europaediatrics Congress, ARCHDISCHILD-2017
 20. Matouk E., Nguyen D., Benedetti A., Bernier J.,1 s.a, C-Reactive Protein in Stable Cystic Fibrosis: An Additional Indicator of Clinical Disease Activity and Risk of Future Pulmonary Exacerbations, *J Pulm Respir Med.* 2016 Oct 14; 6(5): 1000375
 21. Meadows T.J Jr, Kopp B.T., Shook L.A., Hubert O. Ballard H.O., Elevated high-sensitivity C-reactive protein in preterm infants with pulmonary colonization with *Ureaplasma*, *J Thorac Dis.* 2013 Jun; 5(3): 223–227.
 22. Muhlebach MS,, Clancy JP, Heltshe S.L, Assem Ziady A., s.a,Biomarkers for Cystic Fibrosis Drug Development, *J Cyst Fibros.* 2016 Nov; 15(6): 714–723.
 23. Nichols D.P, James F. Chmiel J.F Inflammation and its genesis in cystic fibrosis, *Pediatric Pulmonology*, 2015 ;50 Suppl 40:S39-56
 24. Reid P.A, David A. McAllister D.A, Boyd A.C, Alastair Innes Measurement of Serum Calprotectin in Stable Patients Predicts Exacerbation and Lung Function Decline in Cystic Fibrosis, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 191, No. 2, 2015
 25. Rivera L, Siddaiah R., Oji-Mmuo C., Silveyra G.R., Silveyra P., Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant, *Front. Pediatr.*, 31 March 2016 | <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00033>
 26. Seung-Hyun Kim, Hyunna Choi, Moon-Gyung Yoon, Young-Min Ye, s.a, Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype, *nnals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 114, Issue 3, 2015, Pages 208-213
 27. Shiobara T., Chibana K., Watanabe T., Ryo Arai R., s.a, Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells, *Pragmat Obs Res.* 2017; 8: 231–240.
 28. Uwaezuoke S.N, Ayuk A.C., Eze J. N, Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers uses as predictors of the disease, *Journal of Asthma and Allergy*, 2018;11:11-18
 29. Ye Y-M, s.a, Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* , Volume 114, Issue 3, March 2015, Pages 208-213
 30. Zhu M., Liang Z., Wang T, Chen R, Th1/Th2/Th17 cells imbalance in patients with asthma with and without psychological symptoms. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Mar-Apr;37(2):148-56. doi: 10.2500/aap.2016.37.3928.

NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH¹, MARINA ARAMĂ¹, DORINA SAVOSCHIN¹

RESPONSABILITĂȚILE ȘI ABILITĂȚILE PĂRINȚILOR PRIVIND SĂNĂTATEA COPILULUI

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

SUMMARY

RESPONSIBILITIES AND PARENTS' ABILITIES REGARDING CHILD HEALTH CARE

Key words: children, health, knowledge, parents.

Aim of the study: to assess parental knowledge and abilities regarding child health.

Materials and methods: the study was conducted to assess the Healthy Child Development and Monitoring Standards in Ambulatory settings with support from UNICEF Moldova and the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova. One of the goals of the study was to assess the knowledge and abilities of parents in raising a healthy child. Special questionnaires were developed in order to interview parents/caregivers of children aged 0 to 18 years from the Chisinau and Balti municipalities, and districts of Drochia, Cahul and Hincesti.

Results: the study revealed a low level of parental skills in early identification of different changes in the health of children. Thus, in the general group only one out of 5 caregivers is able to mention at least 3 signs of danger for the child's life when he requires immediate medical attention; only 2.5% of parents were able to list all five signs. Analysis of parental responses revealed deficiencies in the issue of first aid in case of an emergency, for example when the child has fever – parents were not able to explain about physical methods of decreasing fever, mentioning mostly antipyretic drugs. In the mean time, only one-third of parents know what is the first aid when the child has diarrhea and/or vomiting.

Conclusions: poor knowledge and parental skills regarding the signs of danger to the child's life and health and first aid measures lead to late identification of child health problems and delayed medical assistance. Therefore, it is necessary to implement effective methods to improve parental skills regarding the good practice and child growth and development (discussions, trainings, mass media, informative leaflets, and other).

РЕЗЮМЕ

РОДИТЕЛЬСКИЕ НАВЫКИ И ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дети, здоровье, навыки, родители.

Цель исследования: оценить знания и навыки родителей, касающиеся здоровья их детей.

Материалы и методы: при поддержке ЮНИСЕФ Молдова и Министерства Здравоохранения, Труда и Социальной Защиты РМ было проведено исследование по оценке Стандартов наблюдения здорового ребёнка в амбулаторных условиях. Одной из задач было изучить уровень родительских знаний и навыков, необходимых для того, чтобы вырастить здорового ребёнка.

Для этого родителям/опекунам детей до 18 лет предлагалось ответить на вопросы специально разработанного для этой цели опросника. Интервью проводились в мун. Кишинёв и мун. Бельцы, а также в районах Дрокия, Кагул и Хынчешты.

Результаты: Исследование выявило довольно низкий уровень родительских знаний, касающихся раннего выявления различных изменений в состоянии здоровья детей. Так лишь 1 из 5 родителей/опекунов способен указать минимум 3 признака угрозы жизни ребенка, которые требуют немедленной медицинской помощи. Ответы многих родителей продемонстрировали отсутствие необходимых навыков оказания первой медицинской помощи ребёнку. Так, например, при высокой температуре родители дают детям жаропонижающие препараты и совсем не знают физических методов борьбы с лихорадкой. Только треть родителей знает, как оказывать первую доврачебную помощь при диарее или рвоте у детей.

Выводы: Недостаточные знание родителей признаков угрозы жизни и здоровью ребенка, алгоритмов поведения при этих состояниях, а также навыков оказания первой помощи приводят к позднему выявлению проблем со здоровьем ребенка и несвоевременному оказанию медицинской помощи, что в некоторых ситуациях может иметь фатальные последствия. Таким образом, необходимы срочные и эффективные меры по информированию родителей, их обучению и формированию родительских навыков по вопросам здоровья и развития ребенка (обсуждения, тренинги, информационные буклеты и т. д.).

Reducerea mortalității infantile și celei a copiilor sub 5 ani rămâne o problemă prioritară pentru Republica Moldova, luând în considerare indicii înalți înregistrați la acest capitol, comparativ cu indicii similari ai majorității țărilor înalt dezvoltate (țările Uniunii Europene, SUA, Japonia, Canada etc.) [7]. Printre locurile prioritare în structura cauzală a mortalității infantile și cea a copiilor sub 5 ani se enumeră maladiile căilor respiratorii, bolile infecțioase, traumele și intoxicațiile, adică patologii considerate a fi evitabile. Astfel, peste 2/3 dintre decesele copiilor sub 5 ani sunt datorate unor boli care ar putea fi prevenite și tratate prin intervenții simple, la prețuri accesibile: pneumonia, diareea, malnutriția etc.

După anul 2001, indicii mortalității infantile s-au micșorat de la 16,3‰ la 9,7‰ în 2017, rămâne, totuși, alarmant faptul că într-un șir de raioane ale țării se înregistrează valori înalte ale mortalității copiilor sub 5 ani (11,7-24,3‰), inclusiv la domiciliu (în unele localități acest indicator atinge 30-50% din cazuri). În Republica Moldova anual decedează circa 380 de copii neatingând vârsta de 5 ani, majoritatea dintre ei – până la 1 an [7]. Cauzele principale ale decesului sunt de afecțiunile perioadei perinatale, malformațiile congenitale, bolile respiratorii, traumele și intoxicațiile.

Vom menționa că cca 20% dintre decesele la copiii sub 5 ani au loc la domiciliu, în special în familii cu risc medico-social, și din cauze care pot fi prevenite: boli respiratorii și infecțioase, traume și intoxicații.

Metodele de prevenire a mortalității infantile și a deceselor copiilor sub 5 ani și măsurile de fortificare a sănătății copiilor nu se limitează doar la asistența oferită de către sistemul de sănătate, ele presupun posesia cunoștințelor din partea părinților și îngrijitorilor în domeniul creșterii și supravegherii stării de sănătate a copilului.

Scopul studiului: evaluarea cunoștințelor și abilităților parentale privind creșterea unui copil sănătos.

Material și metode: cu suportul UNICEF Moldova și Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al

RM, în municipiile Chișinău, Bălți și raioanele Drochia, Cahul și Hâncești, a fost desfășurat un studiu de evaluare a Standardelor de supraveghere a copilului sănătos în condiții de ambulatoriu, inclusiv unul din obiective a fost evaluarea cunoștințelor părinților și abilităților parentale privind creșterea unui copil sănătos. A fost realizat un sondaj, la care au participat 400 de părinți/îngrijitori ai copiilor de 0-18 ani, repartizați conform locului de trai în felul următor: 40,6% – proveneau din localități urbane mari, 22,6% aveau locul de reședință în localități urbane mici (centre raionale) și 36,8% erau locuitori ai satelor.

Din lotul general de respondenți 8,6% (36 persoane) făceau parte din familii cu RMS sporit, dintre care 2/3 (24 de persoane) locuiau în zone rurale ale republicii.

Rezultate și discuții: Percepția generală a părinților referitor la starea de sănătate a copiilor reprezintă o alertă sporită în legătură cu orice simptom ca un motiv pentru a consulta un medic, iar creșterea gradului de conștientizare al îngrijitorilor despre semnele de pericol pentru viața și sănătatea copilului majorează nivelul de adresabilitate la AMP, spitale și asistența de urgență în cazul acestor semne.

Evaluarea gradului de cunoaștere de către îngrijitori a *semnelor de pericol* pentru viața sugarului a relevat că nivelul de cunoștințe al părinților/îngrijitorilor este unul nesatisfăcător, mai puțin de ½ din ei au putut relatea aceste semne (fig. 1). *semnele de pericol* cele mai cunoscute au fost: copilul vomită după fiecare hrană sau băutură (40,6%); copilul este letargic, nu poate fi trezit sau este fără cunoștință (24,8%); copilul respiră din greu, intens, dificil (20,8%); prezența convulsiilor la copil a fost indicată ca semn de apelare urgentă la medic de către 19,8% din respondenți; copilul nu poate suga la sân sau bea lichide – a fost indicat ca semn de apelare urgentă la medic de doar 16,04% dintre îngrijitorii copiilor.

De menționat că 77,4% dintre îngrijitori au calificat eronat în calitate de *semne de pericol* așa manifestări ca: febra, obstrucția nazală, copil neliniștit, palid ș.a.

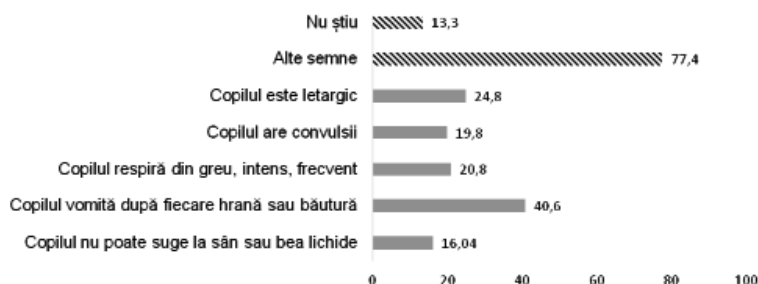


Fig. 1. Răspunsurile oferite de către îngrijitori la enumerarea SEMNELOR DE PERICOL pentru viața sugarului (%)

Am comparat datele studiului nostru cu sondajul efectuat în cadrul studiului din anul 2014, când în lotul general mai mult de 2/3 dintre îngrijitori au fost capabili să specifice cel puțin 3 semne de pericol pentru viața copilului, care necesită ajutor medical imediat. Cu regret, am constatat că îngrijitorii chestionați în cadrul studiului actual au manifestat un nivel mai jos de cunoș-

tințe privind cunoașterea *semnelor de pericol pentru viața sugarului*, comparativ cu părinții/îngrijitorii care au participat la studiu în 2014 (fig. 2). Putem explica acest lucru prin faptul că o bună parte din îngrijitorii chestionați în 2014 erau posesorii „Carnetului de dezvoltare a copilului”, agendă pentru familie (Formular 112/e/1), fapt ce a îmbunătățit nivelul de cunoștințe al acestora.

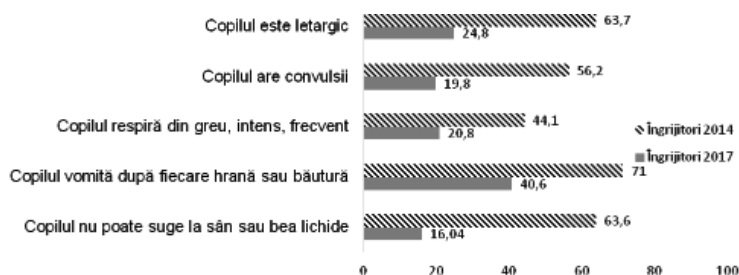


Fig. 2. Răspunsurile oferite de către îngrijitori la enumerarea SEMNELOR DE PERICOL pentru viața sugarului (%) în cadrul studiului din 2014 vs rezultatele actuale

În cadrul studiului realizat nu a existat o corelație pozitivă între nivelul de studii al îngrijitorilor și gradul de cunoaștere a *semnelor de pericol* pentru viața sugarului. În toate subploturile de îngrijitori a existat tendința de a enumera alte semne (rinoree, febră, copil neliniștit etc.) în calitate de *semne de pericol* pentru viața sugarului.

Am analizat gradul de cunoaștere al *semnelor de pericol* pentru viața sugarului în dependență de experiența de a fi părinte a îngrijitorilor, raportând cunoștințele pe care le posedă la acest subiect la numărul de copii din familie.

Astfel, menționăm că diferențe esențiale între îngrijitorii care sunt responsabili de 1-2 copii și cei care îngrijesc 2 și mai mulți copii nu s-au atestat. Conform rezultatelor studiului, putem remarca doar o ușoară tendință de a cunoaște mai bine *semnele de pericol* pentru viața sugarului printre îngrijitorii cu > 2 copii în familie. Doar semnul „*Copilul nu poate suge la sân sau bea lichide*”, a avut un rezultat, cu semnificație statistică fiind cunoscut mai bine de către îngrijitorii cu > 2 copii în familie (26,9%) față de doar 13,8% dintre îngrijitorii cu 1-2 copii ($\chi^2 = 6,13$; $p = 0,0133$).

Tabelul 1. Gradul de cunoaștere al SEMNELOR DE PERICOL pentru viața sugarului în funcție de numărul de copii în familie (%)

Semnele de pericol enumerate de îngrijitori	Numărul de copii în familie < 2 copii	Numărul de copii în familie > 2 copii	χ^2	P
Copilul nu poate suge la sân sau bea lichide	13,8	26,9	6,13	0,0133*
Copilul vomită după fiecare hrană sau băutură	40,5	40,3	0,001	0,9706
Copilul respiră din greu, intens, frecvent	21,3	19,4	0,1035	0,8514
Copilul are convulsii	19,8	20,9	0,001	0,9733
Copilul este letargic/inconștient	24,3	26,8	1,946	0,1631
Nu cunosc nici un semn	13,8	10,5	0,296	0,5864
Alte semne (rinoree, febră ș.a.)	77,8	76,1	0,019	0,8916

Deoarece infecțiile tractului respirator sunt frecvente în practica pediatrică și reprezintă una din cauzele principale de solicitare a asistenței medicale și spitalizării, am evaluat gradul de cunoaștere al *Semnelor de infecție respiratorie la sugari, care necesită ajutor medical urgent*. Am constatat că aceste semne sunt cunoscute de mai puțin de 1/2 dintre îngrijitori: numai 48% dintre părinți cunosc că trebuie să apeleze la medic în cazul prezenței respirației dificile, cu un sunet neobișnuit, și doar 16,8% dintre părinți apelează urgent la medic în cazul respirației accelerate frecvente; numai 9% ar apela la medic în cazul prezenței tirajului mușchilor cutiei toracice. Totodată, 8,5% au declarat că nu cunosc nici un *semn de infecție respiratorie* la sugari ce necesită ajutor medical urgent.

Diareea și voma sunt, de asemenea, niște situații care apar frecvent la copiii mici, punând viața acestora în pericol și care necesită intervenția promptă a cadrelor medicale. Estimarea cunoștințelor pe care le posedă părinții/îngrijitorii referitor la acordarea primului ajutor în cazul în care copilul are *diaree* (scaun lichid, apos, frecvent, verde sau cu mucozități sau sânge, urât mirositor) și/sau vomă, a relevat că practic doar 1/3 din părinți/îngrijitori cunosc care este primul ajutor în caz de *diaree* la copil: necesitatea de a administra mai mult lichid a fost menționată de 29,3% dintre îngrijitori, administrarea SRO – de către 32,8%, aplicarea copilului mai des la sân a fost menționată de doar 2,3% dintre îngrijitori. Totodată, 18% dintre respondenți au spus că nu cunosc nici o metodă de acor-

dare a primului ajutor copilului cu *diaree*, iar 26,3% și, respectiv, 7,3% au indicat administrarea de probiotice și respectiv antibiotice în calitate de acțiuni de prim ajutor.

Febra este practic cea mai frecventă manifestare clinică a numeroaselor maladii la copii (infecții respiratorii, otite, infecții ale tractului urinar), fiind și o cauză majoră de neliniște pentru părinți, iar profesioniștii din sectorul de sănătate sunt rugați să intervină zilnic în astfel de situații. Am estimat în cadrul studiului de față care sunt acțiunile îngrijitorilor/părinților în cazul unui copil cu febră. Răspunsurile lor au fost următoarele: administrarea preparatelor antipiretice – 91,5%, efectuarea frecțiilor – 30,7%, descoperirea/dezbrăcarea de haine – 16,3%, alăptarea mai des sau administrarea lichidelor în cantitate mai mare – 12,8%, temperatura aerului în cameră să nu depășească 20° C – 3,8%, 2,5% părinți au menționat utilizarea altor metode, iar 2,5% îngrijitori au răspuns că nu cunosc nici o metodă.

În calitate de măsuri fizice utilizate pentru combaterea febrei părinții în 47,9% cazuri au menționat frecții cu oțet, în 14,9% cazuri – frecții cu apă la temperatura camerei, 6,4% – frecții cu alcool, 1,8% cazuri – varză cu miere, iar 35,1% părinți au răspuns că nu cunosc asemenea măsuri.

Menționăm că în cadrul *Algoritmului de conduită în urgențe pediatrice*, în calitate de măsuri fizice menite să soluționeze sindromul hipertermic la copil sunt enumerate: amplificarea circulației aerului, administrarea lichidelor orale reci și frecții cu apă caldă (cu 2°C sub temperatura corporală). Astfel, măsuri fizice ca: frecții cu oțet, frecții cu alcool, frecții cu apă rece nu se regăsesc în calitate de recomandări pentru rezolvarea sindromului hipertermic la copil.

Deoarece majoritatea dintre îngrijitori (91,5%) au nominalizat administrarea de antipiretice în calitate de metodă de prim ajutor când copilul are *febră* până la sosirea medicului, am elucidat ce preparate utilizează. Astfel, fiind întrebați ce preparate administrează în cazul febrei la copil, 75,4% părinți au menționat paracetamolul și 44,5% – ibuprofenul. Totodată, câte 2% părinți au menționat administrarea intramusculară a soluțiilor de Analgină și Dimedrol, și administrarea aspirinei „per os”, preparate nerecomandate pentru a fi administrate copiilor, iar 2,5% din părinții intervievați au răspuns că nu cunosc ce preparate se administrează la copil.

Concluzii: studiul a relevat un nivel scăzut al abilităților parentale în identificarea precoce a diferitor modificări

ale stării de sănătate a copiilor, inclusiv în lotul general. Doar 1 îngrijitor din 5 este capabil să specifice cel puțin 3 semne de pericol pentru viața copilului când necesită ajutor medical imediat, doar 2,5% dintre părinți fiind capabili să enumere toate cele 5 semne de pericol care necesită ajutor medical imediat.

Estimarea răspunsurilor părinților a relevat și carențe la capitolul acordarea primului ajutor atunci când copilul face febră, părinții necunoscând metodele fizice de combatere a febrei, fiind menționate preponderent preparatele antipiretice. Totodată, practic doar 1/3 din părinți cunosc care este primul ajutor când copilul are diaree și/sau vomă.

Iar, necunoașterea de către părinți a semnelor de pericol pentru viața și sănătatea copilului și a măsurilor de prim ajutor, are ca urmare identificarea tardivă a problemelor de sănătate ale copilului și acordarea cu întârziere a asistenței medicale de către lucrătorii medicali. Astfel, sunt necesare măsuri eficiente de educare și informare a părinților în spiritul bunelor practici și formarea de abilități parentale privind creșterea și dezvoltarea copilului (discuții, instruire, articole în mass-media, pliante informative etc.).

Bibliografie

1. Bright futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents, Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2008.
2. de Onis, M., et al., Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. Public Health Nutr, 2012, p. 1-8.
3. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health: 2016-2030.
4. Health Nutr, 2012, p. 1-8. UNICEF, WHO, World Bank, UN-DESA Population Division, Report 2015 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation Levels & Trends in Child Mortality
5. Manual CIMC, Conduita integrată a maladiilor la copii, Chișinău, Organizația Mondială a Sănătății, 2002, 182 p.
6. Sănătatea publică în Moldova 2017.
7. UNICEF, WHO, World Bank, UN DESA/Population Division. Levels and Trends in Child Mortality 2015.

A. ROTARI, LARISA SPINEI, P. MARTALOG, FL. CENUȘA, IULIA RODOMAN

EVALUAREA SĂNĂTĂȚII GENERALE A COPIILOR CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

GENERAL HEALTH EVALUATION IN CHILDREN WITH EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE.

The epilepsy is one of the most common neurological disorders among children. The epidemiological studies have shown that 1/5 of children with intellectual disabilities have epilepsy. The heterogeneity of the complications, the cognitive disorders require a particular approach, because the consequences of these prejudices have a negative impact on the child's life and his/her placement in the society, thus representing a major problem not only for the Republic of Moldova but also for the entire medical community. Taking into account the importance of the problem and the obvious gaps in the research of this phenomenon, we have proposed a complex survey to assess the real values of the quality of life indicators in children with epilepsy.

The Quality of Life in Epilepsy questionnaire was used to implement the purpose of this descriptive cohort study and to assess the parameters that affect the daily activity of the children with epilepsy: mental and physical health, memory, mental state (fatigue, general quality of life, functional state of the patient, fear of seizure, education, social restrictions).

Key words: epilepsy, general health, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических расстройств, встречающихся у детей. Эпидемиологические исследования показали наличие эпилепсии у 1/5 детей с нарушениями интеллекта. Неоднородность осложнений, когнитивные расстройства у этих детей требуют особенного терапевтического подхода, поскольку последствия этих осложнений оказывают негативное влияние не только на жизнь ребенка, но и на его окружение в обществе, что представляет собой серьезную проблему не только для нашей страны, но и для всего медицинского сообщества. Учитывая важность этой проблемы, а также явных пробелов в исследовании этого явления, мы выполнили комплексное обследование, оценивающее реальные показатели качества жизни детей с эпилепсией.

Для реализации цели данного описательного когортного исследования, был использован опросник «Quality of Life in Epilepsy» для оценки параметров, влияющих на ежедневную активность детей с эпилепсией: состояние психического и физического здоровья, память, ментальное состояние (энергичность, усталость, оценка общего качества жизни, функциональное состояние пациента, страх перед кризами, обучение, социальные ограничения).

Ключевые слова: эпилепсия, общее здоровье, дети, качество жизни.

Actualitatea temei. Epilepsia reprezintă una din cele mai frecvente tulburări neurologice întâlnite la copii. Studii epidemiologice au demonstrat că 1/5 din copiii cu dizabilități intelectuale au epilepsie. Heterogenitatea complicațiilor, dereglările cognitive și eșecurile școlare ce apar la acești copii necesită o abordare minuțioasă, deoarece sechelele acestor prejudecii au un impact negativ asupra

calității vieții copilului și a încadrării lui în societate, reprezentând astfel o problemă majoră nu numai pentru Republica Moldova, dar și pentru întreaga comunitate medicală [1,2].

Copiii cu epilepsie, în comparație cu cei fără epilepsie, au un risc mai mare de a prezenta retenții și dificultăți în reușitele școlare, și în dezvoltarea lor normală conform

vârstei. Mai mult ca atât, acești copii au mai puține șanse decât semenii lor sănătoși să fie angajați în câmpul muncii când ajung la vârsta adultă [3,5].

Copilul suferind de epilepsie trebuie să beneficieze la timp de asistență multidisciplinară complexă și individualizată. Acest program va fi de lungă durată, adaptându-se permanent nevoilor copilului, ceea ce ar permite socializarea adecvată a copilului și ar micșora riscurile afectării calității vieții [8,9,10].

Părinții trebuie convinși că acțiunile familiei ce vizează tratamentul epilepsiei la copil, instituirea unui regim adecvat de viață precum și a unor restricții sunt în favoarea copilului și pot duce la vindecare în marea majoritate a cazurilor. Sigur, există multe cazuri de forme grave de epilepsie în care succesul tratamentului este parțial. În acest caz respectarea indicațiilor și terapiile complementare pot îmbunătăți calitatea vieții pacientului [6.]

Ținând cont de importanța problemei și lacunele evidente în cercetarea acestui fenomen, ne-am propus să efectuăm un complex de sondaje prin care să evaluăm dimensiunile reale ale indicatorilor calității vieții copiilor cu epilepsie [11,12].

Obiectivele studiului. Analiza caracterelor de ansamblu și evaluarea parametrilor principali ai calității vieții copiilor ce suferă de epilepsie pentru a mări integrarea lor socială.

Material și metode. Ne-am propus să realizăm un studiu asupra unor parametri ai calității vieții copiilor suferinzi de epilepsie, obiectiv pentru care ne-am documentat din sursele statistice oficiale, din anualele *Centrului Național de Management în Sănătate*, dar am recurs și la culegere programată de informații prin intermediul unui chestionar adaptat spectrului de interese pe care le-am urmărit. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu de cohortă de tip descriptiv care a inclus 152 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 4-12 ani (4-6 ani 79 copii, 6-12 ani 61 copii, >12 ani 12 copii). Copiii au prezentat epilepsie de etiologie variată, fiind spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie (spital?) în perioada anilor 2014- 2016. Cu scop de apreciere a parametrilor calității vieții a fost folosit chestionarul adaptat **“Quality of Life in Epilepsy”**, prescurtat **QOLIE**, care permite aprecierea parametrilor care determină activitatea cotidiană a copiilor suferinzi de epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătății psihice, fizice, memoriei, apăsarea stării mentale a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calității generale a vieții, starea funcțională a pacientului, teama de atacuri, învățătura, restricții sociale).

Rezultate și discuții. Din cei 152 copii incluși în studiu, 56 (36,8%) erau de sex feminin, 96 (63,2%) de sex masculin.

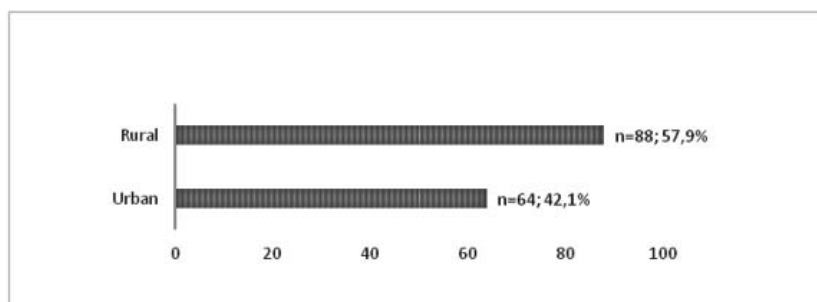


Fig. 1. Repartiția pacienților investigați în funcție de mediul de reședință (%)

Din figura 1. a cazurilor în funcție de mediul de trai rezultă o distribuție aproximativ omogenă. 88 copii

(57,9%) proveneau din mediul rural și 64 copii (42,19%) din urban.

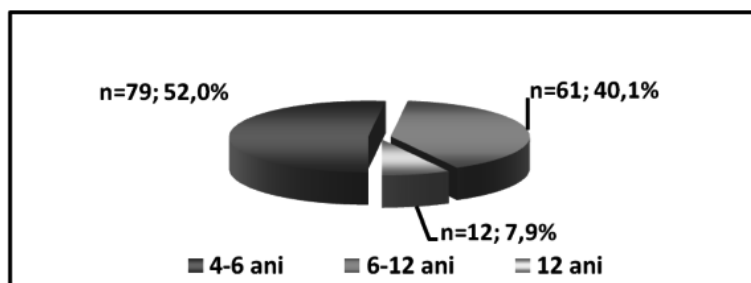


Fig. 2. Repartiția pacienților investigați după vârsta lor la debutul maladiei (%).

Din datele reprezentate în figura 2 reiese că epilepsia a debutat mai frecvent la vârsta de până la 4-6 ani – 52%, între 6 și 12 ani s-a depistat la 40,1% pacienți, după vârsta de 12 ani – 7,9% cazuri.

Crizele epileptice se pot corela cu anumite etiologii specifice copilului mic. În acest context, pe parcursul studiului nostru, am determinat cauzele cele mai frecvente care s-au intricat la originea epilepsiilor dezvoltate de copiii din lotul studiat. Ele sunt prezentate în figura 3.

La 63 copii (41,45%) s-au dezvoltat fenomene epileptice în urma unor traumatisme craniocerebrale accidentale. Infecțiile intracraniene au definit etiologic epilepsiile a 32 copii (21,05%). Encefalopatia reziduală a determinat dezvoltarea epilepsiei la 20 copii (13.12%), iar la 11 copii

(7,23%) s-a depistat prezența factorului ereditar (antecedente familiale de epilepsie la rude apropiate). La 26 (17,1%) copii boala fusese suscitată prin exercițiul asociat al mai multor factori etiologici.

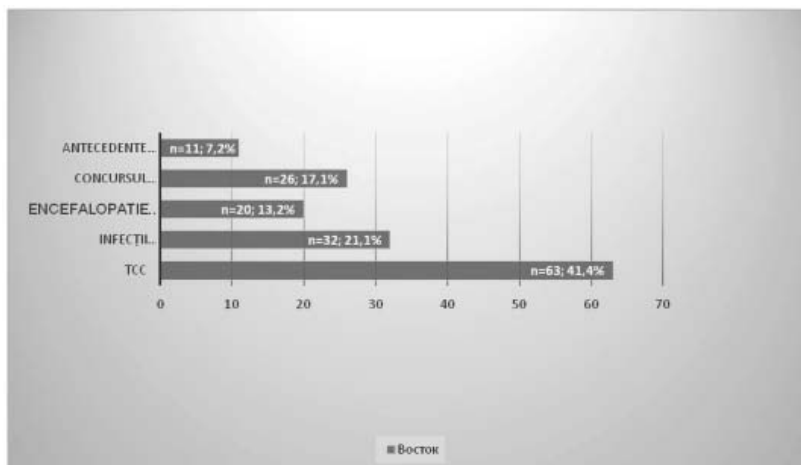


Fig.3. Cauzele epilepsiilor declanșate la copii (%).

În studiu dinamic am examinat variantele și tipurile de crize epileptice prin care au evoluat cei 152 de copii din

lotul general de investigare. Datele relevate pe parcurs sunt prezentate în figura 4.

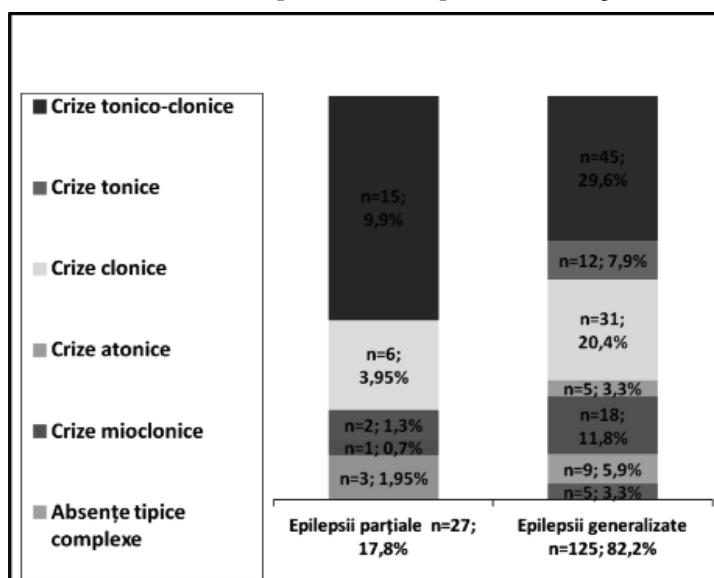


Fig. 4. Manifestările clinice ale epilepsiilor dezvoltate de copiii investigați.

Epilepsii generalizate au dezvoltat 125 copii (82,2%), în timp ce 27 (17,8%) au manifestat semne de epilepsii parțiale.

Epilepsiile generalizate au evoluat mai frecvent sub formă de crize tonico-clonice motorii, care s-au înregistrat la 45 copii (29,6, %), de crize clonice 31 (20,39%), crize mioclonice au manifestat 18 (11,84%) copii, crize tonice – 12 copii (7,89%), crize atonice – 5 (3,29%). Epilepsiile generalizate nemotorii, atestate la 14 copii (9,21%), s-au manifestat prin absențe tipice simple, la 5 (3,29 %) prin absențe tipice complexe 9 copii (5,92%).

Epilepsiile parțiale (focale) s-au atestat la 15 copii (9,87%), inclusiv crize parțiale secundar generalizate, crize parțiale

complexe la 6 (3,95%) copii, crize parțiale simple motorii jacksoniene la 3 (1,97%) copii, crize posturale la 2 (1,31%), prin crize adverse la 1 (0,66%) copil.

Datele obținute de noi confirmă relațiile din literatura de specialitate, conform cărora la vârsta de copil epilepsiile generalizate evoluează mai frecvent cu acces de crize generalizate motorii tonico-clonice, tonice, atonice, mioclonice (retropulsive, propulsive, akinetice).

În studiu dinamic, am examinat activitatea fizică a copilului ce suferă de epilepsie, dat fiind faptul că determinarea activității fizice este una din părțile componente ce determină calitatea vieții și implicarea socială a lui.

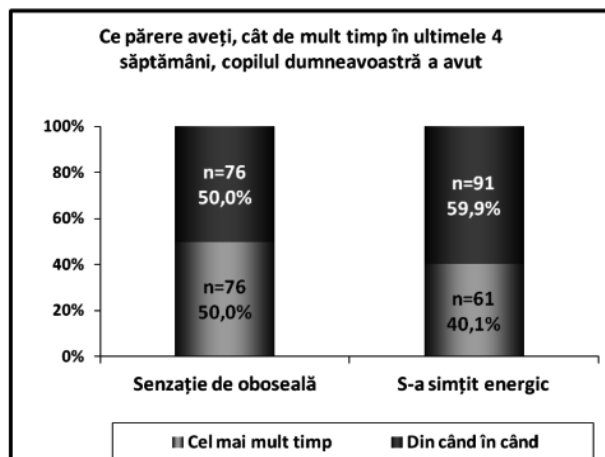
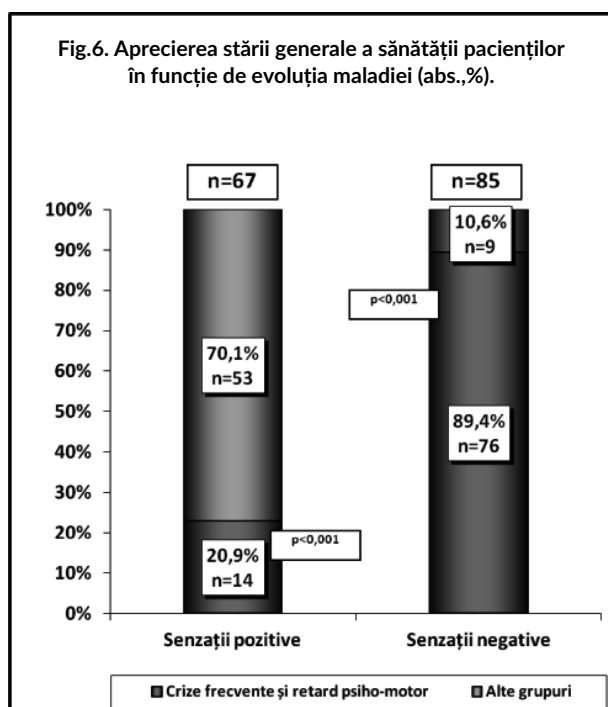


Fig.5. Setul de experiențe subiective ce caracterizează starea generală a copilului ce suferă de epilepsie (abs.,%).

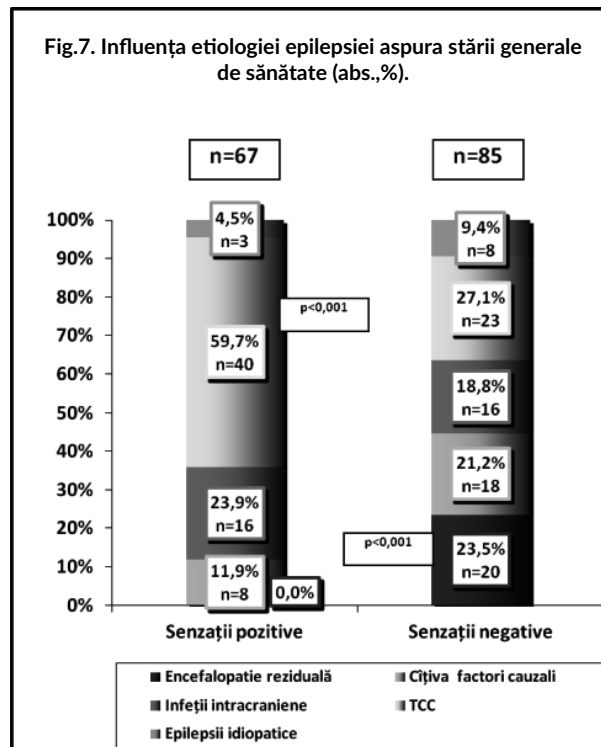
Senzație de oboseală cel mai mult timp o au 76 copii (50%), din când în când energici se simt 91 copii (59,9%)

Aprecierea stării de sănătate este alt capitol al chestionarului nostru. Întrebările au fost grupate în funcție de percepțiile lăuntrice ale fiecărui pacient în ceea ce privește descrierea sănătății proprii în 2 grupuri mari de senzații negative și pozitive.



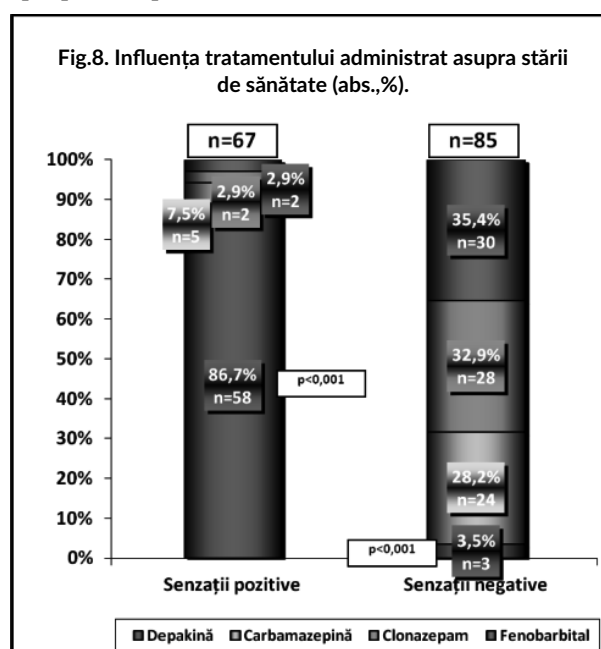
Din statisticile afișate de această diagramă reiese că 76 copii (89,4%) din numărul celor cu epilepsie ce decurge cu crize frecvente și retard psihomotor acuză o stare de sănătate scăzută, la fel ca și 9 copii (10,6%) cu epilepsie necomplicată.

O senzație pozitivă a stării sănătății au menționat 53 copii (70,1%) din numărul celor la care epilepsia decurge fără complicații, și doar 14 copii (20,9%) dintre cei care au crize frecvente și retard psihomotor au răspuns pozitiv la această întrebare.



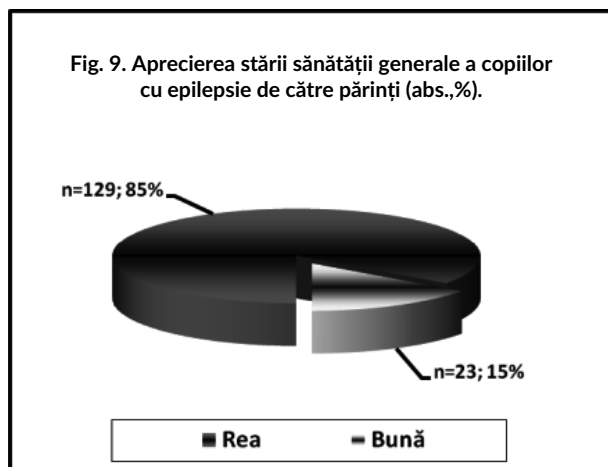
Conchidem din statistica acestei diagrame (fig. 7) că printre pacienții care au menționat starea sănătății prevalează cei care suferă de epilepsie secundară traumei craniocerebrale – 23 copii (27,1%), urmează 20 copii (23,5%) cu epilepsie secundară encefalopatiei reziduale, 18 copii (21,2%) cu epilepsie secundară câtorva factori cauzali, 16 copii (18,8%) care suferă de epilepsie secundară infecției intracraniene, 8 copii (9,4%) – de epilepsie idiopatică.

O stare de sănătate satisfăcătoare au relatat 40 copii (59,7%) diagnosticați cu epilepsie secundară traumei craniocerebrale, 16 copii (23,9%) cu epilepsie secundară infecției intracraniene, 8 copii (11,9%) cu epilepsie secundară câtorva factori cauzali, și 3 copii (4,5%) cu epilepsie idiopatică.

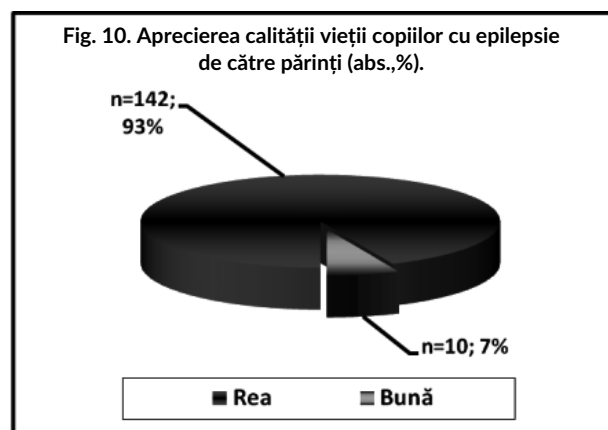


Din datele diagramei 8 se desprinde concluzia că 58 copii (86,7%) dintre cei care consideră starea sănătății lor satisfăcătoare se tratează cu depakină, 5 copii (7,5%) se tratează cu carbamazipină, 2 copii (2,9%) – cu clonazepam, 2 copii (2,9%) cu fenobarbital.

Din cei 85 copii care relatează o stare de sănătate proastă, 35 (35,4%) iau fenobarbital, 28 copii (32,9%) se tratează cu clonazepam, 24 copii (28,2%) urmează tratament cu carbamazipină, 3 copii (3,5%) – cu depakin.



Marea majoritate (129 (85%)) a părinților consideră starea sănătății copiilor lor ca fiind rea, iar 23 respondenți (15%) – ca bună.



Marea majoritate (142 (93%)) a părinților consideră calitatea vieții copiilor lor ca fiind rea, iar 10 respondenți (10,7%) – ca bună.

Astfel, epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cerebrale cu un impact diferit asupra vieții copiilor și adolescenților. Studiile evidențiază faptul că prognosticul evoluției crizelor este în general favorabil în cazul copiilor cu epilepsie, dar calitatea vieții lor este mai puțin favorabilă în comparație cu oricare altă boală cronică, chiar și față de cazurile cu epilepsie necomplicată. Cauzele nu sunt foarte clare însă este posibil ca stigmatizarea acestor pacienți, încă prezentă la noi în societate, să contribuie la această percepție. Este nevoie ca părinții copiilor cu epilepsie să primească informații corecte despre prognostic, despre atitudinea cea mai potrivită pe care ar trebui să o aibă și, de asemenea, este nevoie să li se ofere suport susținut pentru a ameliora frustrările, tendința la izolare socială, neglijaarea lor etc. Educarea și

susținerea părinților și a copiilor cu epilepsie este foarte importantă. Pentru copiii a căror problemă este în primul rând a crizelor, care au mai puține anomalii asociate, este extrem de important ca activitățile normale pentru vârsta lor să fie încurajate și de a se preveni supraprotecția.

Concluzii

1. Complexitatea și calitatea sănătății generale a copiilor suferinzi de epilepsie este dependentă de etiologia psihomotei, de frecvența crizelor și prezența retardului psihomotor.
2. Studiul arată că rudele apropiate ale copiilor suferinzi de epilepsie suportă de asemenea rezultatele stigmatizării acestora, manifestând anxietate și considerând calitatea vieții și sănătatea copilului lor reduce.

Bibliografie

1. Annegers J.F. The epidemiology of epilepsy. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 165-172.
2. Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. Medico-social aspects of risk factors impairing quality of life in patients with epilepsy. // J. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. 2002. 102 (9): P. 45-9;
3. Buck D., Smith M., Appleton R., et al. The development and validation of the Epilepsy and Learning Disabilities Quality of Life (ELDQOL) scale // Epilepsy Behav. – 2007. – Vol. 10, №1. – P.38-43.
4. Callenbach P.M., Geerts A.T., Arts W.F., van Donseelaar CA., Peters A.C. Stroink H., Brouwer O.F. Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, The Netherlands. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizure: Dutch Study of Epilepsy in Childhood// 1998,39(3):331-6.
5. Cansu A. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. In: Seizure, 2007, vol. 16, p. 338-344.
6. Elger C.E., Helmstaedter C., Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. In: Lancet Neurol, 2004, vol. 3, p. 663-672.
7. Gaitatzis A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: Epilepsia, 2004, vol. 45, p. 1613-1622.
8. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P.L., et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: Theoretical model for clinicians and researchers. Part I: The role of epilepsy and co-morbidity // Qual Life Res. – 2006. – Vol. 15, №7. – P. 1161-1171.
9. McEwan M., Espie C., Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy // Seizure. – 2004. – Vol. 13, №1. – P. 3-14.
10. Moffat C., Dorris L., Connor L., Espie C.A. The impact of childhood epilepsy on quality of life: a qualitative investigation using focus group methods to obtain children's perspectives on living with epilepsy // Epilepsy Behav. – 2009. – Vol. 14, №1. – P. 179-189.
11. Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией // Эпилепсия -диагностика, лечение, социальные аспекты. Материалы Международной конференции СПб., 2005. С. 120-133;
12. Громов С.А. Флерова И.Л. Качество жизни и реабилитация больных эпилепсией / Громов С.А., Михайлов В.А., Вассерман Л.И., Линник С.Д., Флерова И.Л. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 6. С. 4-8.

CORNELIA CĂLCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRINCEAN^{1,2},
NINEL REVENCO^{1,2}, LUMINIȚA DOBROTĂ³

SINDROMUL CONVULSIV ÎN CADRUL INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie;

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

³ Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

SUMMARY

SEIZURE FOLLOWING RESPIRATORY VIRAL INFECTION

Keywords: epilepsy, febrile infection-related epilepsy syndrome, febrile status epilepticus, meningitis

Febrile seizure is a seizure disorder that occurs in children between 6 months and 5 years of age, in association with a fever but without evidence of intracranial infection.

Objective. To provide an update on the current understanding, evaluation, and management of febrile seizures.

Methods. It was completed a search for ‘febrile convulsions’ and ‘seizures following viral infection’. Here were included some meta-analyses, clinical trials, observational studies, and reviews.

Results. Febrile seizures may be of any type, although they are usually generalized tonic-clonic or tonic. Febrile seizures are classified as complex if the seizure duration is longer than 15 minutes, if more than one seizure occurs in 24 hours, or if focal features are present. Electroencephalography has not been found to be useful in the evaluation of a child with febrile seizures, but some authorities believe that the EEG is a poor predictor of either febrile or afebrile seizures recurrence. The physician must first identify whether an underlying illness exists that requires immediate, specific treatment. The most urgent diagnostic decision is whether to do a lumbar puncture. Unless the physical examination points to a possible structural lesion, a computed tomographic scan or magnetic resonance imaging is not warranted in the evaluation of febrile seizures. Because the EEG is of questionable value after febrile seizures, routine EEG are not necessary.

Conclusion. Continuous preventative antiepileptic therapy for the prevention of recurrent febrile seizures is not recommended. The use of intermittent anticonvulsant therapy is not routinely indicated. Antipyretics have no role in the prevention of febrile seizures.

РЕЗЮМЕ

СУДОРОГИ ПОСЛЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ключевые слова: эпилепсия, синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией, эпилептический фебрильный статус, менингит.

Введение. Фебрильный припадок – это судорожное расстройство, которое возникает у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в сочетании с лихорадкой, но без признаков внутричерепной инфекции. Цель исследования было предоставить обновленную информацию о текущем понимании, оценке и лечении фебрильных судорог.

Методы и материалы. Был завершен поиск исследований в Pub Med по аббревиатуре «фебрильные судороги» и «судороги после вирусной инфекции». Здесь были включены некоторые мета-анализы, клинические испытания, наблюдательные исследования и обзоры.

Результаты. Фебрильные судороги могут быть любого типа, хотя обычно они являются тонико-клоническими или тоническими. Фебрильные судороги классифицируются как сложные, если продолжительность приступа превышает 15 минут, если в течение 24 часов происходит более одного приступа или присутствуют очаговые признаки. Электроэнцефалография не была признана полезной при оценке ребенка с фебрильными судорогами, но некоторые авторитетные специалисты считают, что ЭЭГ является плохим предиктором

рецидивов фебрильных или афебрильных судорог. Врач должен сначала определить, существует ли скрытая лихорадка, требующая немедленной, специфической лечения. Наиболее срочное диагностическое решение – стоит ли делать люмбальную пункцию? Если физическое обследование не указывает на возможное структурное повреждение, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография не обязательны при оценке фебрильных судорог. Поскольку ЭЭГ представляет сомнительную ценность после фебрильных судорог, рутинная ЭЭГ не является необходимой.

Заклучение. Непрерывная профилактическая противоэпилептическая терапия для предотвращения рецидивов фебрильных судорог не рекомендуется. Использование прерывистой противосудорожной терапии обычно не указывается. Жаропонижающие средства не играют никакой роли в предотвращении фебрильных судорог.

Introducere. Convulsiile din infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt acele convulsii ce apar la copii cu vârstele cuprinse între 6 luni și 5 ani în asociere cu febra, fiind numite convulsii febrile (CF). Ele nu sunt cauza unor patologii cerebrale (de exemplu: neuroinfecții, traumatisme craniene și epilepsie), de asemenea nu au cauze extracerebrale (disbalanță electrolitică, hipoglicemie, consum de droguri sau retragere de medicamente) și nu au legătură cu accesele afebrile. CF sunt o provocare în practica pediatrică date fiind incidența crescută a acestora și tendința spre recurență [23]. În ultimii ani, au fost descrise mai multe complicații care pot surveni după astfel de accese și sunt abordate noi strategii de conduită în evaluarea lor. Astfel, au fost publicate ghiduri ale Academiei Americane de Pediatrie (2011) și a Societății Japoneze de Neurologie Pediatrică (2016) [1,14].

Majoritatea copiilor cu CF au un prognostic excelent, iar puțini dezvoltă probleme de sănătate pe termen lung. Diagnosticul CF este clinic și cel mai important să se excludă infecțiile intracraniene, în special după o CF complexă [1]. Managementul constă în controlul simptomelor și tratarea cauzei febrei. Părinții și persoanele care îngrijesc copiii sunt adesea încurcați și înspăimântați după apariția unui episod de CF și trebuie să fie informați și îndrumați corespunzător cu privire la gestionarea febrei copilului lor de către profesioniștii din domeniul sănătății [14].

Scopul acestui studiu este de a evalua ghidurile internaționale pentru o abordare corectă a CF printre specialiștii implicați în serviciul pediatric.

Epidemiologie. CF sunt destul de des întâlnite în practica pediatrică, având o frecvență de 2-5% între 6 luni și 5 ani în SUA și țările europene, cu un vârf al incidenței între 12-18 luni. [23]. Ele sunt atestate în toate grupurile etnice cu o frecvență mai crescută la populația asiatică (5-10% în India și 6-9% în Japonia) [14]. Raportul băieți/fete este în jur de 1,6 la 1. Acest sindrom este mai des întâlnit la copiii care provin dintr-un mediu socioeconomic precar, posibil datorită lipsei accesului populației la asistență medicală. Variații sezoniere și diurne au fost observate de către cercetătorii din SUA, Finlanda, Japonia, majoritatea acceselor febrile survenind în lunile de iarnă, după amiază [8].

Etiologia și patogenia. Cauza CF este multifactorială.

Se cunoaște că CF rezultă din vulnerabilitatea sistemului nervos central (SNC) imatur la febră, la care se adaugă o predispoziție genetică și unii factori de mediu. CF reprezintă un răspuns al SNC dependent de vârstă, la febră. Acest lucru explică frecvența crescută a convulsiilor înainte de vârsta de 3 ani, timpul când pragul convulsivant este scăzut [6].

Astfel, mecanismul de producere a CF este reprezentat de o stare de hiperexcitabilitate fiziologică în condiții de prag convulsivant scăzut. Determinismul genetic se prezintă de istoricul familial pozitiv la 25 –40 % dintre copiii afectați.

Studiile molecular-genetice sugerează faptul că factorii genetici au un rol important în apariția CF. Aproximativ o treime din toți copiii cu CF au un istoric pozitiv familial. Riscul pentru accese convulsive febrile este de 20% când există un frate afectat și de 33% când părinții au suferit de aceeași problemă. Genele care pot fi implicate au fost localizate în cromozomii 1q31, 2q23-34, 3p24.2-23,3q26.2-26.33, 5q14-15, 5q34, 6q22-24, 8q13-21,18p11.2, 19p13.3, 19q și 21q22. Câteva modele de transmitere genetică sunt argumentate: autozomal dominant și poligenic sau multifactorial [7]. S-a demonstrat că pentru dezvoltarea primului acces febril nivelul febrei poate fi un factor de risc mai semnificativ decât rapiditatea creșterii acesteia. Copiii cu accese convulsive febrile au un prag convulsivant scăzut. Infecția virală reprezintă o cauză a peste 80% din CF. Rubeola, gripa și alți viruși sunt incriminați în apariția CF [6].

Riscul de declanșare a CF este crescut temporar pentru câteva zile după administrarea unor vaccinuri, în special a celor combinate (difterie-tetanos-pertusis), precum și a vaccinurilor conjugate pneumococice și a celor inactivate antigripale (Fluvax).

Copiii născuți prematur sunt mai predispuși către CF, iar tratamentul postnatal cu corticosteroizi poate mări acest risc. Expunerea prenatală la alcool și la nicotină pot fi de asemenea factori incriminați în apariția CF. Printre alți factori de risc, după anumite studii, se numără: deficiența de Zn, de vit B12, acid folic, seleniu, Ca, Mg, CF la rudele de gradul I, retardul în dezvoltarea intrauterină, retenția în dezvoltarea neuropsihică [14].

Există 3 factori principali care pot cauza convulsiile

febrile: febra, vârsta și predispoziția genetică [7].

Factori de risc cu care se poate asocia debutul unei CF includ:

- Rude de gradele I sau II, cu un istoric de CF sau afebrile.
- Condiții precare de îngrijire.
- Retard neonatal > 28 de zile.
- Retard în dezvoltare.
- Febră foarte înaltă.
- Infecții virale (influenza A, herpes virus uman-6, metapneumovirus).
- Anemie feriprivă.
- Concentrație serică scăzută de Na.
- Dificultăți de respirație.
- Asfixie neonatală.
- Circulare de cordon ombilical.
- Vaccinare: difterie-tetanus-pertussis (DTP), rujeolă, rubeolă, varicela.

Cele mai frecvente infecții asociate cu CF la copii sunt: varicela, gripa, infecții ale urechii medii, infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare (cum ar fi amigdalita, pneumonia, bronșita și sinuzita), infecții dentare, gastroenterita (în special cele provocate de rotavirus) [18].

Manifestările clinice. În cele mai multe cazuri CF se observă în primele zile de febră. Crizele întâlnite la o distanță >3 zile de febră sunt suspecte. De cele mai multe ori febra este >39°C. CF se clasifică în simple și complexe, fiind bazate pe durată, caracteristicile fizice și patternul de recurență. Cele mai frecvente sunt CF simple, care se întâlnesc în proporție de 80-85% din cazuri [1]. Pierderea conștienței la momentul crizei este un factor constant. Salivația, tulburările de respirație, paloarea sau cianoza, la fel, sunt atestate în tabloul clinic al CF simple. De asemenea, ele pot fi însoțite de mișcări tonico-clonice și de fixarea privirii. Durata acestora poate fi până la 15 min (cel mai frecvent până la 5 min), urmate de o perioadă scurtă de somnolență și nu se repetă pe parcursul a 24 de ore. Sunt descrise convulsii atonice și tonice. CF complexe au o durată mai mare de 15 min (stare numită status epilepticus), accesele fiind focale și se pot repeta pe parcursul aceleiași zile. Ele pot fi asociate cu o hemipareză postictală (paralizia Todd). De obicei, acești copii sunt mai mici și pot manifesta o întârziere în dezvoltarea neuropsihică (tabel 1). Copiii cu status epilepticus febril au frecvent modificări structurale în hipocampus și un risc mai crescut de dezvoltare a epilepsiei [14].

Tabelul 1. Clasificarea clinico-evolutivă a CF

Caracteristici	CF simple (95%)	CF complexe (5%)
Descrierea crizelor	Convulsii tonico-clonice generalizate fără trăsături focale	Există trăsături focale ale crizelor în care este implicată, de exemplu, doar o parte a corpului
Durata crizelor	Mai puțin de zece minute (sub 5 min)	Mai mult de zece minute
Repetarea crizelor	Nu există recurență în 24 de ore (o criză / 24 ore)	Două sau mai multe convulsii apar în 24 de ore
Starea de conștiență	Normală	Nu se observă o recuperare completă după o oră
Consecințe neurologice	Fără	Există consecințe neurologice postictale
Deficit neurologic	Fără	Există o scurtă perioadă de paralizie, definită ca paralizia lui Todd, după apariția febrilă
Risc de status epileptic (SE)	În jur de 5‰ (= populația generală)	Se dezvoltă SE
Istoric familial	Negativ pentru epilepsie, ± pozitiv pentru CF	Pozitiv pentru epilepsie idiopatică sau genetică
Starea de sănătate neurologică		Anomalii neurologice bine definite sau suspecte
Vârsta	În general între 6-36 luni	Frecvent sub 1 an
EEG	Nu este indicată. De obicei normală după 7-10 zile de la CF	Anomalii iritative clare focale sau generalizate
Necesitatea administrării drogurilor antiepileptice (DrAE)	Convulsiile se rezolvă spontan	Se pot administra DrAE pentru a întrerupe criza
Risc de dezvoltarea a EP	1%	4 – 6%

Evaluare clinică. Este necesară o anamneză minuțioasă pentru determinarea cauzei febrei, a relației dintre apariția febrei și a acceselor convulsive, caracteristicilor febrei, semiologiei acceselor convulsive, duratei somnolenței postictale. Istoricul trebuie de asemenea să conțină o informație despre vaccinarea recentă a copilului sau dacă acesta urmează tratament antibacterian. La fel, trebuie luate în considerare astfel de elemente ca ingestia cu toxine, traumatismul craniocerebral, nivelul de

dezvoltare neuropsihică al copilului, istoricul de accese convulsive afebrile la alți membri ai familiei [23].

Totodată, trebuie monitorizate semnele vitale și o examinare fizică complexă pentru determinarea cauzelor febrei. Este important să cercetăm semnele meningiene (Brudzinski, Kernig, Lesaj, redoarea occipitală), în special la copiii mai mici de 6 luni. La necesitate poate fi efectuată o puncție lombară. Este necesară o examinare a tonusului muscular, reflexelor osteotendinoase,

pentru excluderea semnelor de focar. Trebuie efectuat de asemenea examenul oftalmoscopic, pentru excluderea creșterii presiunii intracraniene. Se vor examina stigmatel neurocutanate, pentru a exclude facomatozele ce pot cauza accese convulsive (pete hipopigmentate, noduli Lisch, neurofibroame ș.a.) [1, 14].

Când un copil cu CF se prezintă la Departamentul de Urgență, este important să se colecteze următoarele date: un istoric detaliat și exact, să se efectueze o evaluare clinică completă, inclusiv un examen neurologic, pentru a exclude unele cauze secundare de convulsii și să se îndeplinească Pașii obligatorii în conduita pacientului cu CF, care sunt expuși mai jos [11].

Determinarea gradului de afectare al copilului:

- starea de conștiență;
- manifestările de impregnare infecțioasă (febră, grețuri, vomă, anorexie, astenie etc.);
- manifestările convulsive: crize generalizate: tonice, tonico-clonice, clonice, atonice, la fel și crize focale sau unilaterale);
- manifestările neurologice de focar;
- manifestările cardiovasculare (TA, FCC);
- manifestările neurovegetative (tulburări respiratorii, aritmii, cianoză; vasomotorii (accese de paloare);
- complicațiile (traumatism prin cădere sau prin rănire de obiectele înconjurătoare, aspirația de lichid în căile aeriene, reacții adverse ale medicamentelor utilizate, status epilepticus, edem cerebral acut, decorticație, decerebrare, epilepsie, paralizie cerebrală, deces) [23].

Tabelul 2. "Red flags" la copiii ce prezintă convulsii febrile

Convulsii febrile complexe
Semne meningiene pozitive
Alterarea conștienței pe o durată mai mare de 1 oră de la debut
Fontanela anterioară tensionată
Tahicardia care nu este în corelație cu cifrele febrei
Semnele de afecțiune respiratorie severă: tahipnee, oxigenare redusă, participarea cutiei toracice la respirație

Recomandări în culegerea anamnezei:

- Debutul bolii cu febră (acut sau insidios, când anume a început).
- Semnele bolii cu febră la care s-a asociat criza convulsivă (congestie nazală, rinoree, otalgie, cefalee, dureri în gât, polipnee, dureri abdominale, vomă, diaree (scaune mucopurulente, cu striuri de sânge).
- Debutul crizei convulsive.
- Durata crizei convulsive.
- Descrierea crizei convulsive (tip, localizare).
- Asocierea (sau nu) cu pierderea de conștiență.
- Prezența/absența fenomenului de urinare spontană.
- Mușcarea limbii.
- Durata perioadei postcritice.
- Deficitul motor tranzitor sau permanent (paralizia Todd) în perioada postcritică.

- Manifestările neurologice postcritice (copilul este mai „moale”, nereceptiv la joacă).
- Repetarea crizei convulsive în aceeași zi.
- Evidențierea factorilor de risc pentru recurența crizei convulsive: vârstă mică de debut; un istoric de CF la rudele de gradul I; durată scurtă a febrei înainte de prima criză convulsivă; febră relativ joasă în momentul crizei convulsive inițiale; un posibil istoric familial de convulsii afebrile.
- Bolile cronice în antecedente.
- Infecțiile recurente în antecedente.
- Crizele convulsive anterioare.
- Antecedentele de suferință pre- intra- și postnatală (hipoxie, traumatism obstetrical etc.) [1, 14].

Criterii de diagnostic:

- Prezența febrei, peste 38,5°C;
- Manifestări motorii: tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice;
- Modificări respiratorii, apnee sau respirație neregulată, zgomotoasă;
- Cianoză centrală;
- Pierderea stării de conștiență;
- Comă postcritică;
- Durata variabilă : zeci de secunde – zeci de minute.

Examen obiectiv:

- Intensitatea febrei;
- Senzoriul (obnubilare, precomă, comă);
- Semne de iritație meningeală;
- Starea de tensiune a fontanelei;
- Semne neurologice de focar (deficit motor unilateral);
- Leziuni la nivelul extremității cefalice (sugestive pentru traumatism);
- Tahicardie, hipotensiune arterială (sepsis);
- Tahipnee (pneumonie).

Diagnostic diferențial. Este necesar de a face un diagnostic diferențial cu următoarele patologii:

- frisonul febril (caracterizat prin mișcări ritmice, oscilatorii fără pierderea conștienței);
- delirul febril (confuzie acută și tranzitorie asociată cu febră mare, EEG: încetinire posterioară în banda de frecvență delta timp de câteva zile);
- sincopa febrilă (poate fi declanșată de febră, frică, emoție, patologia cardiacă);
- spasmul hohotului de plâns (apare între 1-3 ani, se manifestă prin apnee, cianoză, hipertonie declanșate de plâns; poate fi însoțit și de convulsie tonico-clonică);
- convulsii reflexe anoxice (copiii devin dintr-o dată cianotici datorită unor evenimente dureroase sau șocuri);
- atacuri de reținere a respirației (copiii își rețin voluntar respirația și pot pierde treptat conștiența),
- intoxicații (cu organofosforice);
- deficit de electroliți (deshidratați), tetanie rahitogenă (primăvara, însoțite de alte semne de rahitism);
- sindromul Sandifer (opistonus cauzat de reflux gastroesofaringian);
- vertij paroxizmal benign;

- infecțiile SNC: meningită, encefalită, abces cerebral (uneori dificil de diagnosticat, deoarece 40% din cazuri nu au semne meningeale);
- epilepsia genetică cu accese febrile plus (GEFS+);
- status epilepticus refractar;
- epilepsiile asociate cu infecțiile febrile (FIRES);
- evoluția sindromului epileptic din cadrul epilepsiei: febra declanșează episoade de convulsii [6,23].

Sindromul GEFS+ este un sindrom cu transmitere autozomal dominantă cu cel puțin șase fenotipuri, determinate de mutații în genele respective (SCN1A, SCN2A, SCN1B și GABRG2). În comparație cu accesele febrile simple sindromul GEFS + poate fi întâlnit și după vârsta de 6 ani, fiind asociat și de accese mioclonice, atonice sau absențe. Sindromul FIRES se dezvoltă în contextul unei infecții febrile care debutează între 24 ore – 2 săptămâni, de obicei, până la debutul statusului epileptic refractar, fără limită de vârstă. Este dificil de diferențiat primul acces febril de accesele din cadrul unei epilepsii la debut, sau de sindroamele GEFS +, FIRES, care necesită să fie evaluate în timp, la fel prin efectuarea profilului genetic[1,14].

Evaluarea diagnosticului. În caz de convulsii febrile simple fără modificări clinice nu sunt necesare investigații de laborator. Analizele biochimice pentru evaluarea nivelului de glucoză, electroliți, uree, calciu, fosfor și magneziu, de obicei nu sunt necesare în evaluarea pacientului cu CF complexe, fiind importante doar când copilul a manifestat semne de deshidratare și edem. Glicemia și electrolitemia (Ca, Mg) – la convulsii prelungite și somnolență postcritică [19]. Examenul de laborator trebuie să fie individualizat, ghidat de istoric și rezultatele examenului fizic. Este necesar de efectuat analiza generală a sângelui, pentru a determina originea febrei. De asemenea este necesară analiza generală a urinei, dacă nu se cunoaște cu certitudine originea febrei. Efectuarea puncției lombare (PL) este recomandată la copiii mai mici de 12 luni (Academia Americană de Pediatrie), în special la copiii care nu au fost vaccinați de Hib sau *Streptococcus pneumoniae*[1, 5]. Puncția trebuie efectuată și în caz de prezență a semnelor meningeene și în status epilepticus febril. Pleocitoza, nivelul scăzut al glucozei și nivelul crescut al proteinei în LCR sunt specifice pentru meningite, necesitând izolarea și identificarea culturii. Astfel, examenul LCR este indicat în următoarele situații: (1) la sugar (la copii < 6 luni – obligatorie) în caz de prim episod de CF; (2) la copil > 1 an (la copii < 18 luni recomandabil), dacă sunt prezente semne de iritație meningiană sau când există cea mai mică suspiciune de meningită. LCR poate fi normală la debutul unei meningite bacteriene, se recomandă ± repetarea PL. Contraindicații relative pentru PL: simptome de șoc septic; diagnostic clinic de meningită invazivă cu erupții hemoragice; presiunea intracraniană (PIC) ridicată cu edem – tumefierea creierului; simptome neurologice de focar în fosa posterioară a creierului [5].

Nu se observă modificări specifice pe EEG și această

examinare este limitată pentru predicția recurenței acceselor febrile. EEG de rutină nu este necesară pentru evaluarea unui copil cu CF simple. EEG trebuie efectuată la copiii cu CF complexe, status epilepticus la debut, sau în cadrul asocierii CF cu cele afebrile, la prezența unui deficit neurologic postcritic prelungit, anomalii neurologice anterioare. Reviul Cochrane din 2017 nu a demonstrat careva trialuri clinice randomizate care ar indica necesitatea efectuării EEG în cadrul acceselor febrile complexe și distanța la care aceasta trebuie efectuată. Traseul EEG poate să prezinte: (1) Anomalii lente, focale, ce indică o afecțiune focală, acută (encefalită, infarct cerebral, tumoare cerebrală, stare postictus); (2) Anomalii lente, generalizate, ce indică un proces difuz (encefalită, edem cerebral, anomalie cerebrală persistentă, stare postictus); (3) Vârfuri localizate, ce indică o localizare probabilă a activității convulsivante; (4) Descărcări vârf-undă, ce se consideră epileptogene; (5) Anomalii paroxistice, care sunt mai specifice copiilor cu CF complexe[1, 14].

NSG transfontanelară, CT cerebrală și RMN cerebrală nu sunt examenele de rutină pentru accesele febrile, dar pot fi ulterior de ajutor. Acestea trebuie efectuate la asocierea semnelor de focar, la un deficit neurologic postcritic prelungit și a semnelor de creștere a PIC, anomalii neurologice anterioare, CF complexe, SE [5,11].

Alte investigații: radiografia simplă de craniu, oftalmoscopia, examene biologice (hemogramă, glicemie, calcemie, magnezemie), coprocultura (debut de diaree), screeningul toxicologic (plumbul, aspirina, antidepresive triciclice etc.) examenul ecografic al organelor interne (la pacienții cu boli concomitente), consultațiile specialiștilor din alte domenii[14, 23].

Semne de alarmă în CF:

- copilul prezintă acces convulsiv prelungit;
- copilul prezintă CF complexă;
- copilul are semne neurologice reziduale (de exemplu, pareza lui Todd);
- o infecție gravă este suspectată (se observă semne meningeale: semnul Kernig pozitiv și / sau un semn pozitiv Brudzinski și / sau rigiditate la nivelul gâtului);
- nivel modificat al stării de conștiință pentru mai mult de o oră după întreruperea CF;
- sursa de infecție nu este determinată în mod clar;
- evoluează erupții cutanate stabile la un copil grav;
- bombarea fontanelei anterioare;
- tahicardia este disproporționată de temperatura corpului sau tahicardie care persistă chiar și după normalizarea temperaturii corporale;
- semne de suferință respiratorie moderată până la severă, cum ar fi tahipneea, obstrucția, saturația scăzută a oxigenului (<92% în aer) și recesiuni ale peretelui toracic;
- vârsta copilului este mai mică de 18 luni;
- există un risc de recurență;
- părinții sau îngrijitorii nu sunt în măsură să furnizeze o monitorizare regulată la scurt timp după FS[23].

Complicații. CF pot fi extrem de înspăimântătoare și traumatizante emoțional pentru părinți. Aceștia își pot crea impresia că copilul poate deceda în timpul accesului și afectarea cerebrală este inevitabilă. De asemenea, aceștia pot avea temeri despre riscul dezvoltării epilepsiei după accesele febrile. Riscul de dezvoltare a epilepsiei ar fi de 1% pentru CF simple, comparativ cu incidența în populația generală de 0,5%. Riscul de dezvoltare a epilepsiei în cazul CF complexe este în jur de 4-6%, fiind în corelație cu numărul acestora. Alți factori de risc sunt: durata scurtă a febrei (<1 oră) înainte de apariția accesului, apariția convulsiilor până la vârsta de 1 an sau după 3 ani, CF multiple, o dezvoltare neuropsihică compromisă, anamneza eredocolaterală agravată, modificări epileptiforme la EEG[1, 14].

Encefalopatia este o complicație rară a acceselor febrile. Ultimele studii arată că mutațiile în canalele de sodiu SCN1A și SCN2A pot duce la o predispunere către accese convulsive severe.

În cadrul frecvenței crescute a acceselor convulsive se pot determina modificări în circuitele neuronale hipocampale și scleroză temporală mesială. De asemenea, ele mai pot cauza o afectare a maturației substanței albe, cu reorganizarea neuroplasticității și microstructurale[23].

Copiii cu CF nu vor avea în viitor probleme cognitive sau careva deficite neurologice. Un studiu populațional de cohortă efectuat în Rotterdam a demonstrat că nu există vreo asociere dintre CF și riscul de dezvoltare a problemelor cognitive. În cazul CF recurente, frecvente s-a demonstrat o asociere cu întârzierea achizițiilor de dezvoltare a vorbirii (OR 3,22, 95%CI). Într-un studiu din Suedia pe un lot de 27092 copii a fost depistată o asociere dintre tulburările de spectru autistic, unele dificultăți de învățare, deficitul de atenție cu hiperactivitate și accesele convulsive febrile cu frecvență crescută ($p < 0,001$) [1, 14].

După unele studii, CF pot crește riscul dezvoltării sindromului Tourette. Astfel, un studiu retrospectiv de 1586 pacienți, efectuat în Taiwan, a demonstrat o incidență sporită a acestui sindrom în cohorta pacienților cu CF (28,5 versus 13,9 la 10000 persoane pe an).

Copiii cu CF au un risc crescut pentru patologii atopice, ca rinita alergică și astmul bronșic. De asemenea, a fost demonstrată o prevalență sporită a hiperglicemiei de stres la copiii cu CF. Foarte rar CF se pot asocia cu edem pulmonar.

Prognostic. Este de obicei favorabil. Fiind un sindrom dependent de vârstă, el dispare după vârsta de 6 ani. Aproximativ o treime din copiii care au suportat o CF, pot avea o recurență pe parcursul copilăriei, iar mai puțin de 10% vor avea mai mult de 3 recurențe. Tendința de repetare a crizelor ar fi în 75 % cazuri în primul an după primul acces febril și 90 % – în primii doi ani. Factorii de risc pentru recurență sunt: antecedentele familiale pozitive pentru CF (CF și epilepsie la rudele de gradul I), o

primă CF înainte de vârsta de 18 luni, apariția primului episod de CF la distanță mai puțin de o oră după începerea febrei, CF la o temperatură a corpului mai mică de 38° C, maladii febrile frecvente, mai multe accese febrile pe parcursul aceleiași infecții, CF complexe, retenție în dezvoltarea psihomotorie. Accesele convulsive se vor repeta la 4% dintre copiii care nu au factori de risc, și până la 80% dintre copiii cu factori de risc descriși anterior. Clinicienii și părinții / îngrijitorii sunt deseori preocupați de reapariția CF, în special cu privire la riscul declanșării epilepsiei. CF simple pot crește ușor riscul de apariție a epilepsiei, dar nu au efecte adverse asupra comportamentului, performanțelor școlare sau neurocogniției. Riscul de a dezvolta epilepsie este crescut în continuare la copiii cu antecedente de CF complexe. Este important să se cunoască factorii de risc pentru reapariția FS pentru a consilia părinții sau îngrijitorii copilului și pentru a administra antiepileptice de salvare a copiilor cu risc crescut de recurență [17, 24].

Conduita pacientului. Tratamentul de urgență al acceselor include Lorazepam i/v 0,05-0,1 mg/kg sau Diazepam 0,1-0,2 mg/kg. Reviul Cochrane din 2018 a demonstrat faptul că Lorazepamul are aceeași eficacitate ca și Diazepamul în stoparea acceselor convulsive tonico-clonice acute (RP 1.04, 95% IC) și ambele medicamente au aceeași rată de depresie respiratorie. Într-un studiu dublu-orb randomizat pe un lot de 273 copii cu status epilepticus, 140 dintre ei au fost tratați cu 0,2 mg/kg Diazepam și 133 copii cu Lorazepam 0,1 mg/kg. Stoparea statusului epileptic după 10 min a fost apreciată la 101 din 140 de copii (72,1 %) în grupul copiilor care au luat Diazepam și la 97 din 133 copii (72,9%) care au primit Lorazepam. Când calea de administrare intravenoasă nu este accesibilă, Diazepamul poate fi administrat i/rectal 0,5 mg/kg, per os 0,5 mg/kg sau intranasal 0,2 mg/kg, iar Midazolamul poate fi administrat pe cale bucal 0,2 mg/kg, sau nazal 0,2 mg/kg [1, 14, 17, 24].

Statusul epileptic febril rareori poate fi oprit de sine stătător și, de obicei, este nevoie de câteva remedii antiepileptice pentru stoparea acestuia. Tratamentul inițial constă în administrarea de Diazepam 0,2 mg/kg sau Lorazepam 0,1 mg/kg i/v. În cazul când convulsiile continuă, peste 5 min se mai repetă aceeași doză i/v. În continuare, dacă accesele continuă, se administrează Fenobarbital 20 mg/kg sau Fenitoină (Fosfenitoină) 20 mg/kg. Iar dacă convulsiile persistă se mai poate de suplimentat cu o doză de Fenitoină de 5-10 mg/kg. O altă opțiune ar fi administrarea de acid valproic câte 20-40 mg/kg sau Leviteracetam 20-60 mg/kg i/v [1, 14, 17, 24].

Părinții trebuie să fie instruiți despre natura benignă a acceselor și despre faptul că acestea reprezintă un fenomen dependent de vârstă. Majoritatea copiilor cu CF nu necesită spitalizare. Spitalizarea este recomandată numai la copiii cu infecții severe și a celor cu accese focale, ori prelungite [1].

Tabelul 3. Tratatamentul medicamentos obișnuit al copilului cu CF la UPU

Preparat	Doze	Administrare	Frecvență	Doza maximă	Când se utilizează
Paracetamol	15 mg / kg	Administrare orală, rectală sau intravenos (IV)	La fiecare patru până la șase ore	Cinci în 24 ore	Pentru pirexie la copii cu CF
Ibuprofen	5-10 mg / kg	Orală	La fiecare șase până la opt ore	Patru în decurs de 24 ore	Pentru pirexie la copii cu CF, cu excepția cazului în care aceștia sunt deshidratați
Diazepam	0,25 mg / kg 0,5 mg / kg	IV sau intraosos Rectal	O a doua doză poate fi administrată la zece minute după prima	Doar două doze de benzo-diazepine trebuie utilizate indiferent de agentul selectat și dacă sunt administrate singure sau în combinație	Pentru un copil cu convulsii active a cărui crize au durat mai mult de cinci minute
Lorazepam	0,1 mg / kg	IV	O a doua doză poate fi administrată la 10 minute după prima doză	Doar două doze trebuie utilizate	Pentru un copil cu convulsii active, dacă criza a durat mai mult de cinci minute
Midazolam	0,15-0,2 mg / kg	IV	O a doua doză poate fi administrată la 10 minute după prima doză	Doar două doze trebuie utilizate	Pentru un copil cu convulsii active a cărui crize au durat mai mult de cinci minute
0,9% soluție de clorură de sodiu	20 ml / kg	IV	În timpul resuscitării	Mai mult de două doze sunt rareori necesare	La copiii cu șoc, de exemplu, în boala febrilă datorată gastroenteritei

Prevenția. Reviul Cochrane din 2017 arată că administrarea zilnică de acid valproic în doză de 10-15 mg/kg sau Fenobarbital 5-8 mg/kg pentru copiii mai mici de 2 ani și 3-5 mg/kg pentru copiii mai mari de 2 ani poate fi eficace în prevenirea recurențelor [1, 14]. Reacțiile adverse ale medicației antiepileptice au fost remarcate în 30-40% cazuri la pacienții cu terapie antiepileptică cronică. Printre reacțiile adverse ale acidului valproic au fost remarcate: cefalee, nervozitate, insomnie, alopecie, toxicitate renală, pancreatită, dereglări gastrointestinale, trombocitopenie și hepatotoxicitate. Efectele adverse ale Fenobarbitalului au fost următoarele: vertij, tulburări ale apetitului, greață, vomă, tulburări de somn, deficit de atenție cu hiperactivitate [24]. Astfel, reacțiile adverse ale Fenobarbitalului și acidului valproic depășesc beneficiul acestora. Reieșind din cele expuse mai sus, printr-un consens, s-a decis că profilaxia continuă cu remedii antiepileptice nu este recomandată în cazul copiilor cu CF. De asemenea, se consideră că utilizarea continuă a acestora nu ar reduce riscul de apariție a epilepsiei.

Un trial clinic randomizat pe un lot de 145 copii care au avut drept scop compararea eficacității tratamentului continuu cu Fenobarbital și a administrării intermitente de Diazepam pe parcursul puseului febril, a dovedit o rată de recurență de 23% în cazul administrării Fenobarbitalului și de 15% la administrarea Diazepamului [17]. Efectele adverse au fost mai rar întâlnite în cazul terapiei intermitente cu Diazepam și au fost următoarele: somnolență, ataxie, iritabilitate, depresie respiratorie. Acestea pot masca simptomele unei infecții intracraniene (de ex.: meningita). Au fost efectuate unele studii privind administrarea intermitentă de Clobazam și Leviteracetam

pentru prevenirea acceselor febrile. Consensul prezent nu recomandă administrarea de rutină a tratamentului intermitent anticonvulsivant. El poate fi recomandat în cazurile anxietății mari a părinților privind recurența acceselor febrile, a acceselor convulsive prelungite sau multiple și a celor cu risc mare de recurență [14].

Studiile controlate privind administrarea unor remedii antipiretice pe parcursul maladiei febrile au dovedit ineficacitatea acestora în prevenirea apariției CF. Un studiu a evaluat remediile antipiretice (acetaminofen, ibuprofen și diclofenac) sub aspectul eficienței lor [24]. S-a constatat că nu este nici o diferență statistic semnificativă între grupul de studiu și lotul de control (RP 0,9, 95% IC) în privința prevenirii apariției CF. De asemenea, nu este nici o evidență privind eficacitatea remediilor fizice de diminuare a febrei pentru repetarea CF.

Concluzii. CF sunt cele mai frecvente tipuri de convulsii întâlnite în populația pediatrică, fiind diagnosticate la 2-5% de copii cu vârstele între 6 luni – 5 ani. Parte a CF sunt simple (până la 95%) și doar un număr mic dintre acestea sunt complexe. Majoritatea copiilor au un prognostic excelent, deoarece CF mai des sunt benigne. Totuși un număr redus de copii dezvoltă probleme de sănătate pe termen lung, din cauză că CF complexe au un risc mai mare de recurență și de dezvoltare a epilepsiei. Aproximativ 1/3 din copiii care au avut o CF manifestă o recurență a acceselor pe parcursul copilăriei. CF este un fenomen dependent de vârstă, care dispare după 6 ani, în mod tipic. Diagnosticul CF este clinic și este important în astfel de cazuri să excludem infecțiile intracraniene, în special după o CF complexă. Conduita pacientului constă

în controlul simptomelor și tratarea cauzei febrei. Părinții și îngrijitorii trebuie să fie bine informați de către specialiștii din domeniul sănătății cu privire la conduita copilului și prognosticul CF. Pentru a evita abuzul de teste diagnostice și tratamente, pediatrii și neurologii ar trebui să cunoască bine conduita copilului cu CF[1, 14].

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure, Subcommittee on Febrile Seizures, Pediatrics 2011;127:389, DOI: 10.1542/peds.2010-3318.
2. Berzosa López R, Ramos Fernández JM, Martínez Antón J, et al. Complex febrile seizures: study of the associated pathology and practical use of complementary tests. *Anales de Pediatría*. 2014; 80(6):365–369.
3. Camfield P, Camfield C. Are febrile seizures an indication for intermittent benzodiazepine treatment, and if so, in which cases? *Epileptic Disorders*. 2014; 16(1):S84–S88.
4. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MFL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013; 22(7):553–559.
5. Casasoprana A, Hachon Le Camus C, Claudet I, et al. Value of lumbar puncture after a first febrile seizure in children aged less than 18 months. A retrospective study of 157 cases. *Archives de Pédiatrie*. 2013; 20(6):594–600.
6. Chung S. Febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014; 57(9):384–395.
7. Eckhaus J, Lawrence KM, Helbig I, et al. Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy Research*. 2013; 105(1-2):103–109.
8. Hartmann C, von Spiczak S, Suls A, et al. Investigating the genetic basis of fever-associated syndromic epilepsies using copy number variation analysis. *Epilepsia*. 2015; 56(3):e26–e32.
9. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Annals of Neurology*. 2014; 75(2):178–185.
10. Lim BC, Hwang H, Kim H, et al. Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A: migrating partial seizures of infancy or atypical dravet syndrome? *Epilepsy Research*. 2015; 109(1):34–39.
11. Manfredini R, Vergine G, Boari B, et al. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *Journal of Pediatrics*. 2004; 145(6):838–839.
12. Mittal R. Recent advances in febrile seizures. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014; 81(9):909–916.
13. Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013; 54(9):e122–e126.
14. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2017 Jan;39(1):2–9. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.003. Epub 2016 Sep 6.
15. Nishiyama M, Nagase H, Tanaka T, et al. Demographics and outcomes of patients with pediatric febrile convulsive status epilepticus. *Pediatric Neurology*. 2015; 52(5):499–503.
16. Puranam RS, He XP, Yao L, et al. Disruption of Fgf13 causes synaptic excitatory-inhibitory imbalance and genetic epilepsy and febrile seizures plus. *The Journal of Neuroscience*. 2015; 35(23):8866–8881.
17. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, et al. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2014; 55(3):388–395.
18. Shrestha D, Dhakal AK, Shakya H, et al. Clinical characteristics of children with febrile seizure. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2014; 12(28):162–166.
19. Sisodiya S. Feverish prospects for seizure genetics. *Nature Genetics*. 2014; 46(12):1255–1256.
20. Tartof SY, Tseng HF, Liu I-LA, et al. Inpatient admission for febrile seizure and subsequent outcomes do not differ in children with vaccine-associated versus non-vaccine associated febrile seizures. *Vaccine*. 2014; 32(48):6408–6414.
21. Tsuge M., Oka T., Yamashita N., et al. Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. *Journal of NeuroVirology*. 2014;20(1):73–84.
22. Zhang T, Ma J, Gan X, Xiao N. Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia*. 2014; 55(7):1001–1008.
23. Laino D, Mencaroni E, Esposito S. Review Management of Pediatric Febrile Seizures International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018, 15, 2232; doi:10.3390/ijerph15102232
24. Pavone P, Marino S, Domenica Marino S, Falsaperla R. Management of Childhood Seizure in Pediatric Emergency Department. *Annals of Epilepsy and Seizures*, Research Article Published: 15 Feb, 2018. Remedy Publications LLC. 2018, V 1, Issue 1, Article 10021.
25. Emergency Medicine cases. Bringing you Canada's brightest minds in Emergency Medicine. Episode 73 Emergency Management of Pediatric Seizures, 2015. <https://emergencymedicinecases.com/emergency-management-of-pediatric-seizures/>
26. Nooruddin R Tejani. Febrile Seizures Treatment & Management. *Drugs & Diseases. Emergency Medicine*. Updated: Dec 11, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/801500-treatment>
27. Alexander KC Leung, Kam Lun Hon, Theresa NH Leung. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018; 7: 212536. Published online 2018 Jul 16. doi: 10.7573/dic.212536

VERONICA EȘANU

RELAȚIA DINTRE GROSIMEA ȚESUTULUI ADIPOS EPICARDIAL ȘI PARAMETRII ANTROPOMETRICI, METABOLICI, MORFOFUNCȚIONALI CARDIACI ȘI INDICATORII TIMPURII AI ATEROSCLEROZEI LA COPIII CU SINDROM METABOLIC

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

RELATIONSHIP OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS WITH ANTHROPOMETRIC, METABOLIC, CARDIAC MORPHFUNCTIONAL AND EARLY INDICATORS OF ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN WITH METABOLIC SYNDROME

Key words: metabolic syndrome, epicardial adipose tissue, children.

Background and aim. Epicardial adipose tissue thickness (EATT) is suggested as a new cardiometabolic risk factor. We investigated the the relationship of EATT with anthropometric, metabolic, cardiac morphofunctional and early indicators of atherosclerosis in children with metabolic syndrome (MetS).

Materials and methods. Participants consisted of 145 children aged 10-18 years. The diagnosis of MetS was established according to the International Diabetes Federation criteria (IDF, 2007). Respondents were examined through transthoracic echocardiography. The Scientific Research Ethics Commission approved the study protocol, all participants gave informed consent of participation.

Results. According to the IDF criteria, MetS was confirmed in 36.55%, and non-MetS – 63.45%. The EATT was also increased in patients with MetS compared to non-MetS (5.39 ± 0.22 mm vs 4.97 ± 0.17 mm; $p > 0.05$). EATT was positively correlated with weight, body mass index (BMI) (kg/m^2), BMI-SDS, waist circumference, uric acid, left ventricular mass, interventricular septum, left ventricle posterior wall thickness in the MetS group ($p > 0.05$).

Conclusion. The findings of the present study demonstrate a close relationship of EATT with early cardiac dysfunction in children with MS. Assessment of EATT in routine echocardiographic examinations is suggested as a feasible and reliable method for the evaluation of obesity with MS and its related cardiovascular risks in children.

РЕЗЮМЕ

СООТНОШЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОЙ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНЫМИ MORFOFUNKЦИЯМИ И РАННИМИ ИНДИКАТОРАМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: метаболический синдром, эпикардиальная жировая ткань, дети.

Введение и цель исследования. Толщина эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) предлагается в качестве нового кардиометаболического фактора риска. Мы исследовали связь между ЭЖТ и антропометрическими, метаболическими, сердечными морфофункциональными и ранними показателями атеросклероза у детей с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. Обследуемая группа состояла из 145 детей в возрасте 10-18 лет. Диагноз МС был установлен в соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF, 2007). Респонденты были обследованы с помощью трансторакальной эхокардиографии. Комиссия по этике научных исследований утвердила протокол исследования, все участники дали информированное согласие на участие.

Результаты. Согласно критериям МФД, МС был подтвержден в 36.55%, не – МС – 63.45%. Толщина ЭЖТ также была увеличена у пациентов с МС по сравнению с не – МС (5.39 ± 0.22 мм против 4.97 ± 0.17 мм; $p > 0.05$). Толщина ЭЖТ положительно коррелировалась весом, индексом массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$), ИМТ-SDS,

окружностью талии, мочевой кислотой, массой левого желудочка, межжелудочковой перегородкой, толщиной задней стенки левого желудочка в группе МС ($p > 0.05$).

Заклучение. Результаты настоящего исследования демонстрируют тесную связь между толщиной ЭЖТ между толщина ЭЖТ и ранней сердечной дисфункцией у детей с МС. Оценка толщины ЭЖТ в рутинных эхокардиографических исследованиях предлагается в качестве возможного и надежного метода для оценки ожирения с рассеянным склерозом и связанных с ним сердечно-сосудистых рисков у детей.

Actualitate. Sindromul metabolic (SM) a fost acceptat recent în patologia pediatrică și este considerat un stadiu precoce al mai multor patologii, inclusiv al bolilor cardiovasculară, a căror prevalență este în creștere [15]. Cu toate acestea, există un diagnostic târziu, cu o tendință ca factorii constituenți să persiste în timp, crescând și riscul de morbiditate și mortalitate prematură [7, 9]. Pe plan mondial, prevenirea SM a devenit un deziderat medical important.

Țesutul adipos epicardial (ȚAE) reprezintă un depozit de grăsime viscerală din jurul cordului, care exercită o gamă largă de funcții de reglementare la nivel celular, tisular și sistemic [8,13]. Iar distincția clară a ȚAE de celelalte compartimente de țesut adipos din jurul inimii are o importanță clinică majoră. În primul rând este necesar să se definească noțiunea de grăsime viscerală, care nu este altceva decât țesutul adipos visceral din jurul organelor interne. Deci, ȚAE este reprezentat de grăsimea viscerală cu localizare între suprafața miocardică și stratul visceral al pericardului, ȚA pericardial (ȚAPE) constituie țesutul adipos dintre cele două straturi pericardice (pericardul visceral și parietal) și depozitul de grăsime pe suprafața exterioră a pericardului parietal, ȚA paracardial (ȚAPA) – depozitul de grăsime dispus în afara pericardului parietal, ȚA perivascular (pericoronar) – țesutul adipos din jurul vaselor sangvine (arterele coronare), indiferent de locație, și ȚA ectopic – depunerile de lipide (trigliceride) din țesutul nonadipos (miocardul, ficatul, pancreasul etc.). Cercetătorii consideră fundamentală catalogarea dintre ȚAE și ȚAPE (aspect clinic), respectiv embriologic ȚAE își are originea similară cu grăsimea viscerală și provine din celule mezodermice, iar ȚAPE are origine ectodermică, similară cu cea a grăsimii subcutanate. Mai mult, există o diferență în aprovizionarea cu sânge între aceste două compartimente ȚAE este irigat de arterele coronare miocardice mici, în timp ce circulația ȚAPE este asigurată din vasele toracice. Totodată, ca procent din masa totală cardiacă, ȚAE constituie 20%, iar ȚAPE – 20-40% din greutatea totală a inimii [11].

ȚAE acoperă 80% din suprafața inimii și greutatea totală a acestui țesut de la individ la individ, constituind de la 4% la 52%. În condiții fiziologice, cea mai mare parte a ȚAE este localizat pe pereții laterali și anteriori ai atrului drept, pe apex, septul atrioventricular și cel interventricular, întreaga suprafață a ventriculului drept și la nivelul de origine a vaselor coronariene. În condiții patologice, ȚAE se extinde și de obicei se acumulează și pe suprafața stângă a atrului și de-a lungul advenței vaselor cu răspândirea lui spre miocard [3, 5, 8].

Localizarea anatomică specifică, ce se caracterizează prin lipsa unui strat separator între ȚAE și miocard, condiționând apropierea acestor două țesuturi diferite, se traduce printr-un rol fiziologic particular. Departe de a fi un țesut inert și uniform, este demonstrat că este un organ dinamic cu multiple funcții și un transcryptom unic [8].

În condiții fiziologice are un rol complex, ce se caracterizează prin funcțiile metabolice, termogene și mecanice (cardioprotective). Este o sursă de acizi grași pentru miocard, fiind furnizor de energie, la fel are și rol protectiv prin tamponare împotriva nivelurilor toxice ale acizilor grași liberi în miocard, datorită capacității rapide de utilizare a acestora, promovând o funcție cardiacă adecvată [10]. Are acțiune termogenă datorită nivelului ridicat de exprimare a genelor specifice țesutului adipos brun, așa ca UCP1 (o expresie de 5 ori mai mare comparativ cu alte depozite de grăsimi), PRDM16 și PPARGC1A, protejând miocardul în caz de hipotermie, sau în timpul unor condiții hemodinamice nefavorabile (ischemie, hipoxie etc.) [3, 8, 10].

Pe lângă proprietățile metabolice și termogenice, protejează arterele coronare împotriva torsionii în timpul contracțiilor cardiace și asigură secreția paracrină a adipokinelor cardioprotectoare [8, 10].

În plus, secreția de adiponectină din adipocitele epicardiale favorizează circulația coronariană, îmbunătățește funcția endotelială prin stimularea sintezei monoxidului de azot, reduce stresul oxidativ și scade indirect nivelul de interleukină-6 și proteina C – reactivă prin reducerea producției de TNF- α . Adiponectina are, de asemenea, unele efecte extracardiacă, cum ar fi creșterea utilizării glucozei în hepatocite și celule musculare, ceea ce îmbunătățește sensibilitatea la insulină [11].

În condiții patologice, la nivel local, contribuie la o interacțiune biomecanică cu miocardul influențând morfologia și dinamica mușchiului inimii, cu instalarea hipertrofiei ventriculare, comportându-se ca un obstacol fizic în procesul de umplere diastolică biventriculară, iar infiltrarea cu adipocite, schimbările electromecanice în țesutul atrial, secreția paracrină de adipokine pro-aterogene și proinflamatorii contribuie la alterarea funcției și structurii cardiace. La nivel sistemic corelează cu și / sau prezice: insuficiența cardiacă, rezistența la insulină, SM, fibrilația atrială, ateroscleroza coronariană, boala ficatului gras [3, 10].

De fapt, ȚAE servește ca indicator valid al adipozității viscerale, predictor al riscului cardiovascular asociat și

marker de diagnostic, datorită relației sale cu SM și ateroscleroza subclinică [1, 3, 4, 10].

Pornind de la aceste argumente și considerând că sănătatea copilului o prefigurează pe cea a adultului, am considerat că abordarea acestei teme va contribui la deschiderea de noi perspective în vederea identificării unei modalități unitare și eficiente de evaluare a grosimii \uparrow AE la copiii cu sindrom metabolic, cu șansa reducerii morbidității și mortalității la vârste tinere. În contextul celor expuse a fost consemnat următorul **scop**: evaluarea relației dintre grosimea țesutului adipos epicardial și parametrii antropometrici, metabolici, morfofuncționali cardiaci și indicatorii timpurii ai aterosclerozei la copiii cu sindrom metabolic.

Material și metode. Cercetarea se bazează pe realizarea unui studiu, într-o populație aleasă aleatoriu de copii înrolați de la vârsta de 10 ani, din mediul urban și rural din întreaga țară. Subiecții au fost incluși din rândul pacienților care au fost internați succesiv în cadrul Clinicii de Cardiologie și secția Endocrinologie ale IMSP IMȘC, pe parcursul anilor 2017-2019. Pentru a realiza scopul trasat a fost planificat un studiu de cohortă de prognostic și au fost create 2 loturi: lotul de cercetare L_1 – 53 copii cu SM (sublot I – 3 componente pozitive, sublot II – 4 componente pozitive, sublot III – 5 componente pozitive) și lotul de control L_0 – 92 copii fără sindrom metabolic (non-SM, prezintă zero, unul sau două dintre criteriile de diagnostic).

Din lotul copiilor studiați, 81 erau băieți (55,9%) și 64 de fete (44,1%). Vârsta copiilor incluși în cercetare era cuprinsă între 10 – 17 ani 11 luni și 29 de zile, vârsta medie fiind de $13,71 \text{ ani} \pm 2,33 \text{ ani}$. Per general, 63 de copii (43,4%) au avut mediu de reședință urban și 82 (56,6%) – rural, iar abordând aspectul repartizării pe zone ale Republicii Moldova, au predominant participanți din zonele centru și sud (nord – 34 (23,4%), centru – 57 (37,2%) și sud – 54 (37,2%)), fără deosebire veridică în funcție de mediu de reședință și zonă geografică, $p > 0,05$.

Au fost utilizate o serie de metode de investigație: interviu standardizat a copiilor, cercetarea integrală și cea selectivă, prelevarea datelor din documentația medicală, planul și metodele de apreciere a anumitor parametri antropometrici, biochimici, imagistici. Investigațiile paraclinice au fost efectuate în cadrul IMSP IMȘC.

Evaluarea ecocardiografică a țesutului adipos epicardial. Pentru măsurarea țesutului adipos epicardial, subiectul este plasat în poziția de decubit lateral stâng și se încearcă obținerea unei viziuni optime a spațiului II-III intercostal stâng, fiind reprezentat de zona ecocentă dintre epicardul ventriculului drept și pericardul parietal (fig. 1, 2). Septul interventricular și rădăcina aortei au fost considerate puncte de referință în fereastra parasternală – ax lung. Aria ce se extinde de la punctul maxim al suprafeței pericardului parietal până la punctul maxim al peretelui liber al ventriculului drept de-a lungul

liniei mediane a fasciculului ultrasonic, perpendicular pe inelul aortic reprezintă \uparrow AE (fig. 3).

Ulterior, sonda este comutată la 90° în sensul acelor de ceasornic și se obține o vizualizare în fereastra parasternală – ax scurt. Mijlocul regiunii coardelor, vârful mușchilor papilari și septul interventricular sunt considerate puncte de referință. Aria ce se extinde de la punctul maxim al suprafeței pericardului parietal până la punctul maxim al peretelui liber al ventriculului drept de-a lungul liniei mediane a fasciculului ultrasonic, perpendicular pe septul interventricular la mijlocul regiunii coardelor și vârful mușchilor papilari, ca reper anatomic (fig. 4). S-a efectuat măsurarea în timpul a trei cicluri cardiace (unele referințe recomandă a efectua în șase, iar unele în zece cicluri cardiace) și a fost luată în considerare valoarea medie a trei cicluri cardiace din fiecare vizualizare ecocardiografică [6]. Valoarea de referință la copil – 4,1 mm [9].

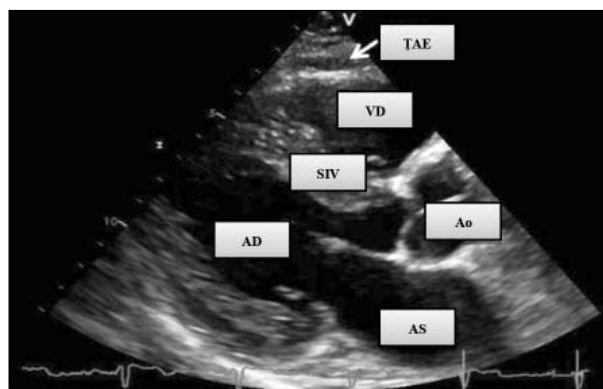


Fig. 1. Imaginea ecocardiografică transtoracică a \uparrow AE este indicată de o săgeată albă (Ao – aorta; \uparrow AE – țesut adipos epicardial; SIV – sept interventricular; AS – atriu stâng; VS – ventricul stâng; VD – ventricul drept)

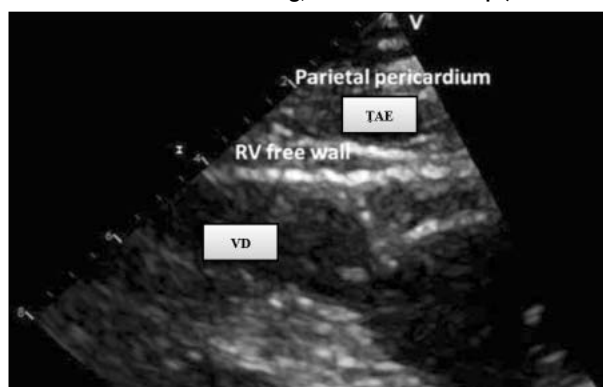


Figura 2. Aspectul țesutului adipos epicardial (mărire) (\uparrow AE – țesut adipos epicardial; VD – ventricul drept).

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiind explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare pacient în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către un reprezentant legal și asentimentul copiilor cu vârsta ≥ 14 ani. Studiul a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce



Fig. 3. Efectuarea măsurătorilor prin luarea rădăcinii aortice drept referință și plasarea în linia mediană între peretele liber al ventriculului drept și inelul aortic. Zona dintre săgețile albe indică grosimea țesutului adipos epicardial (Ao - aorta; TAE - țesut adipos epicardial; VD - ventricul drept).

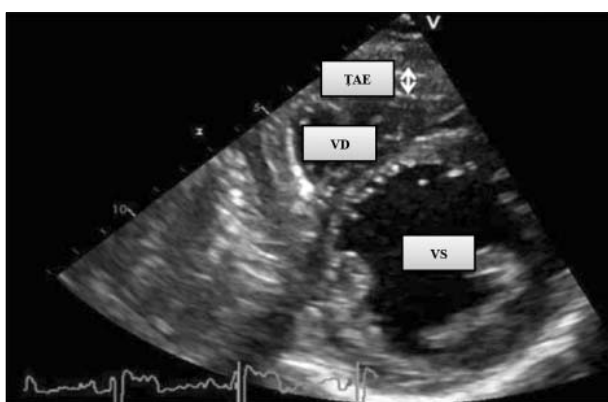


Fig. 4. Măsurarea grosimii țesutului adipos epicardial în fereastra parasternală - ax scurt și este marcată de săgeata albă bidirecțională (TAE - țesutul adipos epicardial; VS - ventricul stâng; VD - ventricul drept).

privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Cercetarea a fost aprobată de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 59 din 03.06.2016).

Datele rezultate au fost comunicate numai pacientului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi folosite în niciun alt scop.

Au fost folosite următoarele metode de cercetare: istorică, comparativă, descriptivă și biostatistică [14].

Metode de prelucrare și analiză a rezultatelor obținute. Datele acumulate au fost prelucrate prin crearea unei baze de date și analiza statistică aplicată, folosind programul Microsoft Office Excel. S-a efectuat statistica descriptivă și statistica analitică (comparație, corelație și regresie). În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p \leq 0,05$, iar $0,05-0,1$ s-a considerat tendință statistică. Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare „r”, iar corelare indirectă - valoarea negativă a coeficientului de corelare „r”. Coeficientul de corelare a fost considerat slab la valoarea $< 0,3$, mediu - $0,3-0,7$ și puternic $> 0,7-1,0$.

Rezultatele studiului. La examenul ecocardiografic s-a urmărit evaluarea grosimei (g) TAE a 118 copii, care a prezentat valori mai mari în lotul subiecților cu SM - $5,39 \pm 0,22$ mm, comparativ cu $4,97 \pm 0,17$ mm în lotul celor cu non-SM ($p > 0,05$, Tabelul 1). Constatările noastre au fost similare cu cele raportate și în alte studii, majoritatea cercetătorilor prezentând o valoare a grosimei TAE mai mare la subiecții cu SM, în funcție de caracteristicile clinico-paraclinice eterogene și de prevalență.

Tabelul 1. Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) la copiii cu SM vs non-SM

TAE, mm	Total (n=118)	non-SM (n=73)	SM (n=45)
M±m, mm	5,13±0,14	4,97±0,17	5,39±0,22
$p > 0,05$			

Indicii precum vârsta, sexul, greutatea corporală și originea etnică sunt determinante cheie luate în considerare în evaluarea valorii prognostice a grosimei TAE [2].

Nu există un consens în literatura de specialitate cu privire la impactul genului asupra valorilor acestui parametru, unele cercetări prezintă date conform cărora acesta ar avea valori mai mari la sexul feminin, altele nu găsesc asocieri. De aceea nu este posibil să se atribuie raportare la gen sau altor caracteristici concomitente. În cercetarea de față, gTAE a fost de $5,27 \pm 0,2$ mm în rândul băieților și de $4,97 \pm 0,19$ mm la fete, fapt datorat și prevalenței genului masculin în studiul dat ($p > 0,05$, tabelul 2)

Tabelul 2. Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) la copiii din studiu, în funcție de gen

TAE, mm	Total (n=118)	Sex masculin (n=63)	Sex feminin (n=55)
M±m, mm	5,13±0,14	5,27±0,2	4,97±0,19
$p > 0,05$			

Grosimea TAE pare să crească odată cu vârsta (existând și o creștere a masei de grăsime, predominant viscerală), dar cu o rată diferită între genuri, cu o redistribuire mai mare observată la sexul feminin. În studiul efectuat de noi structura loturilor pe grupe de vârstă s-a efectuat conform intervalelor 10 - 16 ani și 16 - 18 ani (criterii FID, 2007), gTAE a avut valori mai mari în primul interval de vârstă vs al doilea interval, respectiv $5,22 \pm 0,15$ mm vs $4,61 \pm 0,36$ mm ($p > 0,05$; tabelul 3), explicația ar fi numărul de participanți mai mare și predominanță masculină, care per general prezintă valori mai mari ale acestui parametru.

Tabelul 3. Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) la copiii din studiu, în funcție de intervalele de vârstă, conform FID

TAE, mm	Total (n=118)	10-16 ani (n=101)	16-18 (n=17)
M±m, mm	5,13±0,14	5,22±0,15	4,61±0,36
$p > 0,05$			

În dependență de numărul componentelor SM, subiecții incluși în cercetare au prezentat o creștere liniară directă

a gȚAE în concordanță cu numărul de factori de risc ai acestui sindrom, respectiv valorile au fost mai înalte la cei cu SM (3,4,5 componente) comparativ cu cei cu o singură componentă a SM, dar nu și pentru cei cu două compo-

nente (5,30±0,27 mm vs 5,54±0,4 mm, vs 4,84±0,28 mm vs 5,01±0,22 mm, (F=0,96, p> 0,05; tabelul 4). Prin urmare, valorile crescute ale TA, ale CA, dislipidemia și hiperglicemia au efecte sinergice asupra creșterii gȚAE.

Tabelul 4. Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) la copiii din studiu, în funcție de numărul componentelor SM

ȚAE, Mm	Total (n=118)	1 componentă (n=31)	2 componente (n=42)	3 componente (n=29)	4-5 componente (n=16)
M±m, mm	5,13±0,14	4,84±0,28	5,01±0,22	5,30±0,27	5,54±0,4
F=0,96, p> 0,05					

Clusterele specifice componentelor SM sunt asociate cu risc înalt de SM la vârsta adultă, cu evenimente cardiovasculare, DZ etc.

Analiza distribuției acestora în studiul nostru a prezentat o frecvență mai mare a următoarelor forme clinice: CA-HDLc-HTA, CA-Tr-HDLc, CA-Tr-HDLc-HTA, CA-Tr-HTA. Valoarea gȚAE în rândul acestora s-a prezentat astfel: CA-HDLc-HTA = 5,47±0,44 mm, vs CA-Tr-HTA = 5,6±0,84 mm, vs CA-Tr-HDLc = 4,65±0,38 mm și CA-Tr-HDLc-HTA = 5,77±0,52 mm (F=0,82, p> 0,05; tabelul 5). Valoarea acestui indice a fost mai mare la subiecții cu patru, respectiv cinci factori de risc, însă pe de altă parte nu putem ignora faptul că grupul participanților cu SM care prezentau trei criterii, la fel au prezentat valori crescute ale gȚAE, diferența fiind între combinațiile de factori de risc, cu excepția criteriului de bază (CA≥90th) cu predominanța componentelor: obezitate, dislipidemie și HTA. Prin urmare, controlul optim al valorilor TA, împreună cu pierderea în greutate, normalizarea metabolismului lipidic și glucidic ar avea un rezultat pozitiv în regresia depozitului de grăsime viscerală, cu localizare epicardială. Nu am efectuat comparație cu rezultatele altor cercetători, deoarece în literatură nu sunt disponibile astfel de date în rândul adulților și, cu atât mai mult, la copii.

Tabelul 5. Grosimea țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) la copiii din studiu, în cadrul clusterelor SM

Clustere	ȚAE M±m, mm
Total	5,13±0,14
CA (n=31)	4,83±0,28
CA-HTA (n=15)	4,82±0,42
CA-Glu (n=2)	5,75±0,35
CA-HTA (n=1)	6,4
CA-HDLc (n=23)	5,2±0,28
CA-HDLc-HTA (n=14)	5,47±0,44
CA-HDLc-HTA-Glu (n=2)	5,35±0,65
CA-Tr (n=2)	4,7±0,7
CA-Tr-HTA (n=6)	5,6±0,84
CA-HDLc-HTA-Glu (n=1)	2,7
CA-Tr-HDLc (n=8)	4,65±0,38
CA-Tr-HDLc-HTA (n=10)	5,77±0,52
CA-Tr-HDLc-Glu (n=2)	5,5±1,0
CA-Tr-HDLc-Glu-Tr (n=1)	6,5
F=0,82, p> 0,05	

Analiza corelației dintre gȚAE și parametrii antropometrici, constantele metabolismului lipidic, glucidic, indicii ecocardiografici de remodelare cardiovasculară la copiii cu SM

Pentru a stabili existența unor corelații între grosimea ȚAE și parametrii antropometrici, constantele metabolismului lipidic, glucidic și indicii ecocardiografici, a fost calculat coeficientul de corelație linear Pearson la copiii cu SM. Ca rezultat, gȚAE a arătat o corelație direct dependentă, moderată cu următorii indicatori: greutatea corporală (r=+0,41), IMC (kg/m²) (r=+0,33), IMC (scor Z) (r=+0,31), CA (r=+0,4), IAF (r=+0,35), acidul uric (r=+0,34), AS (r=+0,3), SIV (r=+0,3), PPVS (r=+0,34), MMVS (r=+0,3) (Tabelul 6). Nu au fost prezente corelații cu markerii metabolismului lipidic și glucidic.

Tabelul 6. Corelații între gȚAE și parametrii antropometrici, metabolici și ecocardiografici la copiii cu SM

Variabila	gȚAE (mm)
Greutatea (kg)	+0,41**
Talia (cm)	+0,3
IMC (kg/m ²)	+0,33*
IMC (scor Z)	+0,31*
CA (cm)	+0,4*
CF(cm)	+0,2
IAF	+0,35*
IA	-0,01
Durata obezității	+0,4*
TAs (mmHg)	+0,14
TAd (mmHg)	+0,11
Glicemie (mmol/l)	-0,1
Trigliceride (mmol/l)	-0,2
Colesterol total (mmol/l)	-0,03
HDL-c (mmol/l)	+0,04
β-lipoproteide (mmol/l)	-0,05
Acid uric (mmol/l)	+0,34
AS (mm)	+0,3
VD (mm)	+0,1
SIV (mm)	+0,3*
PPVS (mm)	+0,34*
DTDVS (mm)	+0,21
MMVS (g)	+0,3*
IMMVS ((g/m ^{2,7}))	+0,1
Scor Z	+0,14
Gr PPVS	+0,2
DTS VS (mm)	+0,12

VTD VS (ml)	+0,22
VTS VS (ml)	+0,22
FE VS (%)	+0,23
FS VS (%)	+0,0
IMTc (mm)	+0,02
p> 0,05	

Concluzii

1. Evaluarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardial reprezintă o metodă fezabilă și fiabilă pentru evaluarea componentei „obezitate” din cadrul sindromului metabolic și a riscurii cardiovasculare asociate acestuia la copii.
2. Rezultatele din acest studiu sugerează că valoarea grosimii țesutului adipos epicardial (ecocardiografic) este mai mare la copiii cu sindrom metabolic, comparativ cu cei cu non-sindrom metabolic, la subiecții de genul masculin versus feminin, la participanții cu intervalul de vârstă 10 – 16 ani, comparativ cu cei cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani.
3. În funcție de numărul componentelor SM, subiecții incluși în cercetare au prezentat o creștere liniară directă a gTAE în concordanță cu numărul de factori de risc ai acestui sindrom, valori mai mari au prezentat cei cu SM (3,4,5 componente), comparativ cu cei cu o singură componentă a SM, dar nu și pentru cei cu două componente, iar analiza distribuției în cadrul clusterelor sindromului metabolic a prezentat valori mai mari în cadrul următoarelor forme clinice CA-HDLc-HTA, CA-Tr-HTA, CA-Tr-HDLc, CA-Tr-HDLc-HTA.
4. Analiza corelațională a demonstrat relația direct dependentă, moderată a grosimii țesutului adipos epicardial și indicatorii antropometrici (greutatea corporală, indicele masei corporale, circumferința abdominală, indicele abdomino-fesier), acidul uric și parametrii de remodelare cardiacă. Nu a fost consemnată o corelație cu markerii metabolismului lipidic și glucidic și de remodelare vasculară.

Bibliografie

1. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, Mercurio R, Mosca A, D'Avanzo M, Vania A. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2016 Jun 1;21(2):269-76.
2. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e18-28.
3. Bornachea O, Vea A, Llorente-Cortes V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clínica e Investigación*

en *Arteriosclerosis (English Edition)*. 2018 Sep 1;30(5):230-9.

4. Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Castillo-Herrera JA, Valiente-Mustelier J, Gandarilla-Sarmientos JC, Marín-Juliá SM, Navarrete-Cabrera J. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatric cardiology*. 2014 Mar 1;35(3):450-6.
5. Calik M, Ozkan HY, Ethemoglu O, Koca B, Kazanmaz H, Karacan N, Dokumaci DS. The measurement of both carotid intima-media thickness and epicardial adipose tissue thickness in children with epilepsy receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Aug 31;85:110-4.
6. Eroğlu, S. (2015). How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography?. *Anatolian journal of cardiology*, 15(5), 416.
7. Farias CR, Medeiros CC, Souza DR, Costa IF, Simões MO, Carvalho DF. Persistent metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease in children and adolescents. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2018 May;71(3):1013-21.
8. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutoit-Meyer A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat?. *Comprehensive Physiology*. 2017;7(3).
9. https://view.publitas.com/amph/rjp_2017_1_ro_art-03/page/4
10. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015 Jun;11(6):363.
11. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of medical science: AMS*. 2017 Jun;13(4):864.
12. P., Deshaies, Y. & Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol*. 167, 2264–2270 (2013).
13. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart failure reviews*. 2017 Nov 1;22(6):889-902.
14. Spinei L. ș.a. *Biostatistica*. Chișinău, 2009, 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
15. Stana BA, Bran G, Moraru D, Azoicăi A. Intervenții nutriționale precoce în dislipidemia la vârsta pediatrică și riscul pentru sindrom metabolic. *Pediatru. ro*. 2018 Jan 9.

GALINA GORBUNOV

NIVELUL VACCINĂRII COPIILOR MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ

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

SUMMARY

VACCINATION LEVELS OF CHILDREN AFFECTED BY PARENTAL LABOUR MIGRATION

Keywords: children, parental labour migration, vaccination.

Theme topicality. *The Republic of Moldova is today one of the countries which is considerably affected by migration. Almost 25% of the economically active population of the country is involved in temporary labour migration. The positive and negative effects of migration are experienced by the migrants, the society in general, as well as by the population which is not directly involved in migration, i.e. children of the migrants and old persons who are assigned to take care of these children.*

The problem of migration and its effects continues to be the main focus of the specialists and the civil society. According to the data offered by the Ministry of Health, Labour and Social Protection of the Republic of Moldova, at the beginning of 2018, the total number of children affected by parental labour migration was 30 320. Today there is a strong need for the studies aimed at defining the health problems of the children affected by the above mentioned phenomenon.

Resources and methods. *The retrospective study includes 100 children from Criuleni district (born between 2000-2016) affected by parental labour migration. The study is based on Form 112/e, which provides information about the vaccination of the respective children.*

The results. *The rate of BCG vaccination with children affected by parental labour migration constituted 83% for children under one year, and 21% revaccination for children under 7 years. In the case of IPV+Varicella vaccine the rate is 86% for children under one year, and 28% revaccination for children under 15 years. The number of children with DTP vaccine decreased from 85% for children under one year, to 36% revaccination for children under 15 years. The same tendency can be observed regarding MMR vaccine. The number of vaccinated children decreased from 77% for children under one year, to 28% revaccination for children under 15 years.*

Conclusions. *The results obtained in the undertaken study have emphasized the connection between children without parental care as a result of labour migration and the children in high-risk groups for infectious diseases. The incomplete or partial vaccination of children affected by parental labour migration may cause a dangerous epidemiologic situation in the Republic of Moldova.*

РЕЗЮМЕ

ОХВАТ ВАКЦИНАЦИЕЙ ДЕТЕЙ С РОДИТЕЛЯМИ НАХОДЯЩИМИСЯ В ТРУДОВОЙ МИГРАЦИИ

Ключевые слова: дети, трудовая миграция родителей, вакцинация.

Актуальность темы: *Республика Молдова находится в топе стран подверженных миграционным процессам. Более 25% экономически активных жителей страны находятся в трудовой миграции. Положительные и отрицательные эффекты миграции чувствуют на себе не только мигранты, но и общество в целом, в том числе дети мигрантов и пожилые люди, которые ухаживают за детьми. Миграция и ее эффекты находятся в центре внимания специалистов и общественности. Согласно данным Министерства Здравоохранения, Труда и Социальной Защиты на начало 2018 года в Республике Молдова были зарегистрированы 30320 детей с родителями находящимися в трудовой миграции. В настоящее время актуальны исследования изучающие здоровье детей, трудовых мигрантов.*

Metode: *Произведен ретроспективный анализ данных о вакцинации, извлеченных из Статистической формы 112/е (Карта развития ребенка) 100 детей, из Криулянского района, рожденных в период 2000-2016 годов, родители которых находились в трудовой миграции.*

Результаты: *Проведенный анализ выявил низкий уровень охвата вакцинацией детей, у которых родители находились в трудовой миграции, что может быть объяснено недостаточным вниманием к вопросам здоровья этих детей со стороны лиц, ответственных за них в период отсутствия родителей и недостаточными медицинскими профилактическими мероприятиями.*

Заключение: *Полученные результаты позволяют включить детей, трудовых мигрантов, в группу риска по заболеваемости инфекционными заболеваниями. Недостаточный охват вакцинацией этих детей может привести к ухудшению эпидемиологической обстановки в Республике Молдова.*

Introducere. Cea mai dificilă problemă socială, politică și economică cu care se confruntă Republica Moldova este migrația forței de muncă. La prima vedere, acest lucru n-ar trebui să mire pe nimeni, pentru că acest fenomen este caracteristic pentru toate țările lumii în faza trecerii la economia de piață. Însă totuși noi nu putem trece cu vederea acel moment că ponderea și amploarea migrației din țara noastră este una ieșită din comun [4].

Migrația este un fenomen la fel de vechi ca și specia umana, în funcție de cine răspunde întrebărilor, fie duce la distrugerea statelor civilizate, fie duce la formarea unor noi structuri sociale [6,8]. Particularitățile migrației în masă a populației Republicii Moldova formează un stil de viață specific. Migrația și-a pus amprenta pe toate sferile vieții, a schimbat comportamentul, modul de gândire și viziunile oamenilor [5,10,11].

Actualmente Republica Moldova se află în topul țărilor afectate de procesele migraționale. În migrația provizorie în scop de muncă sunt antrenate circa 25% din populația economic activă a țării [7,13,14]. În lipsa posibilităților de a avea un venit decent, nivelul redus al condițiilor de trai, infrastructura slab dezvoltată și sărăcia, plecarea unor membri a familiei către piețele externe ale muncii și existența din sursele câștigate de aceștia a devenit un mod normal de viață al familiilor cu copii în țară noastră [8,15].

În Republica Moldova sunt prezente diferite instituții care se ocupă cu cercetarea fenomenului migrației și în special, a migrației de muncă din aspecte generale. Aceste studii și cercetări tratează fenomenul migrației din diferite aspecte sociologic, demografic sau geografic, dar însăși cum influențează migrația de muncă asupra sănătății și sistemului de sănătate și, în special, asupra morbidității populației rămâne un aspect insuficient cunoscut [1,2,3,10,11].

Efectele pozitive și cele negative ale migrației sunt resimțite de migranți și de societate în ansamblu, inclusiv de populația neimplicată în procesele migraționale, cum ar fi: copiii migranților și persoanele în etate care rămân să îngrijească de aceștia. Problema migrației și a efectelor sale continuă să fie în centrul atenției atât a specialiștilor cât și a societății civile [6,7,9,12].

Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protec-

ției Sociale numărul total de copii marcați de migrația parentală de muncă la începutul anului 2018 a fost de 30320. Dintre ei 30,5% locuiau în mediul urban și 69,5% în mediul rural. Conform repartizării gender: fete erau 51,9%, iar băieți 48,1%. Repartiția după vârstă era următoarea: copii de 0-2 ani – 3,8%, de 3-6 ani – 21,1% , 7-15 ani – 57,2%, 16-17 ani – 17,9%.

Obiective. Studiarea nivelului vaccinării conform Calendarului Național de Vaccinare al copiilor marcați de migrația parentală de muncă.

Material și metode. Experiența de analiză retrospectivă include 100 copii afectați de migrația de muncă a părinților din raionul Criuleni, născuți în perioada 2000-2016. A fost analizat Formularul 112/e (Carnetul de dezvoltare al copilului), unde sunt stocate datele despre vaccinarea copiilor.

Rezultate. Din totalul copiilor investigați, doar 88% au fost vaccinați conform Calendarului Național de Vaccinare. Dintre acești, 3,4% copii au fost vaccinați complet, iar 96,6% copii parțial.

A fost studiat dinamica complexității vaccinării copiilor marcați de migrația parentală de muncă. Rezultatele obținute denotă o descreștere dramatică a complexității vaccinării acestor copii (fig. 1).

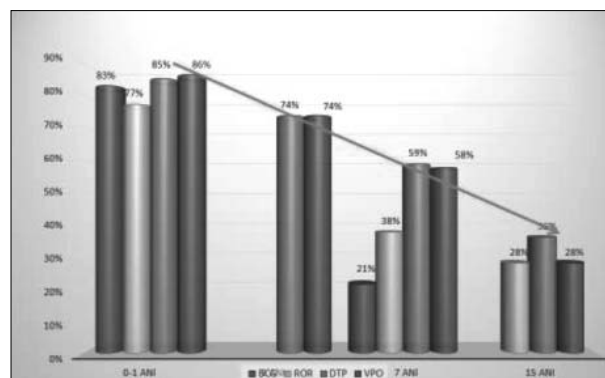


Fig. 1. Dinamica complexității vaccinării copiilor incluși în studiu
Studiind vaccinarea și revaccinarea copiilor afectați de migrația părinților cu vaccinul BCG s-a detectat o descreștere a numărului celor vaccinați de la 83% în I an de viață la 21% copii revaccinați la vârsta de 7 ani, posibil din motivul lipsei părinților și monitorizării insuficiente a specialiștilor din domeniul asistenței medicale primare (fig. 2)

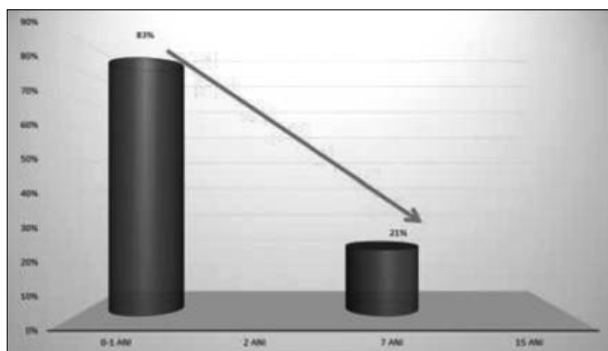


Fig. 2. Vaccinarea copiilor investigați cu vaccinul BCG

Analizând vaccinarea și revaccinarea copiilor din lotul studiat cu vaccinul VPO, am observat o descreștere a procentului de vaccinare de la 86% la 1 an de viață la 28% revaccinați la vârsta de 15 ani (fig. 3).

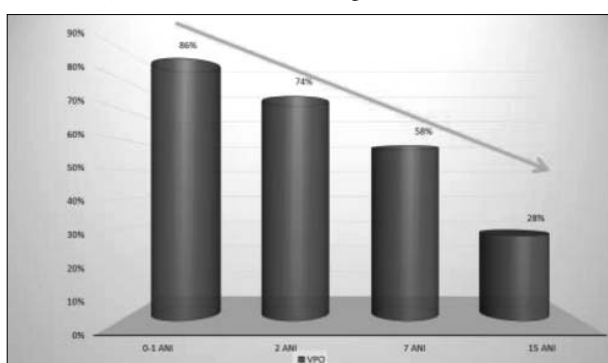


Fig. 3. Vaccinarea copiilor investigați cu vaccinul VPO

Evaluând dinamica vaccinării copiilor studiului cu vaccinul DTP am constatat o diminuare a numărului de vaccinați de la 85% la 1 an de viață la 36% la vârsta de 15 ani (fig. 4)

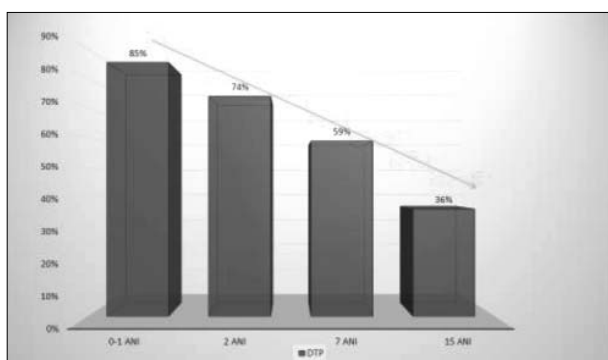


Fig. 4. Vaccinarea copiilor investigați cu vaccinul DTP

Aceeași tendință de diminuare a indicilor de vaccinare am observat în cazul vaccinului ROR. Descrește brusc rata copiilor incluși în vaccinare cu vaccinul ROR de la 77% la 1 an de viață, la 38% de revaccinați la vârsta de 7ani și 28% la 15 ani (fig. 5).

Discuții. Analiza efectuată denotă că rata vaccinării copiilor rămași fără îngrijirea părintească pe motivul migrației de muncă este mică atât la debutul vaccinării, cât și în cazul revaccinărilor ulterioare planificate. Fenomenul poate fi explicat prin lipsa atenției față de copii din partea persoanelor în grija cărora ei rămân în țară (tutelă, buneii,

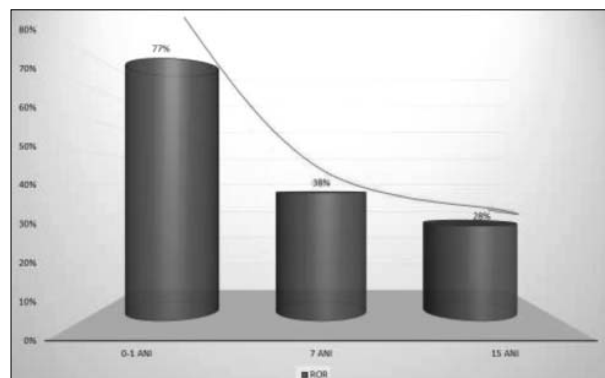


Fig. 5 Vaccinarea copiilor investigați cu vaccinul ROR

vecini) și totodată insuficiența măsurilor profilactice efectuate de personalul din domeniul asistenței medicale primare.

Rezultatele obținute în cadrul studiului sunt în concordanță cu datele obținute în studiul efectuat de UNICEF în Kyrgyzstan și Tajikistan în anii 2011-2016[14,15].

Concluzii. Rezultatele obținute în cadrul studiului prezentat oferă posibilitatea de a discuta despre copiii lăsați temporar fără grija părintească pe motivul migrației parentale de muncă ca “copii din grupul de risc” pentru maladii infecțioase. Vaccinarea incompletă și parțială ai copiilor marcați de migrația parentală de muncă poate genera o situație epidemiologică periculoasă în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Accesul populației la serviciile de sănătate. Rezultatele studiului în gospodării. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. 2017.
2. Antonov V., Gamanji T. Monitor social. Abandonul copilului în Republica Moldova: actori, soluții și lacune. IDIS “Viitorul”. Nr.6. – Chișinău, 2010.
3. Jucov Artiom, Spinei Larisa. Evaluarea opiniilor lucrătorilor medicali privind atitudinea migranților de muncă față de serviciile de sănătate. Școala de Management în Sănătate Publică USMF „Nicolae Testemițanu”, 2014.
4. Biroul Național de Statistică. Forța de muncă în Moldova – ocupare și șomaj. 2018, Chișinău, Statistica, 2018.
5. Biroul Național de Statistică. Situația copiilor în Moldova în anul 2015, Chișinău. 2016.
6. Burdelnii Eugeniu. Politici migraționale de muncă în relațiile Republicii Moldova cu Uniunea Europeană. Chișinău. 2016, p.51-50.
7. Ceban O. Interacțiunea domeniilor de sănătate și educație pentru protejarea sănătății reproductive a tinerilor. Chișinău. 2018, p.10-17.
8. Cheianu-Andrei D. Analiza lacunelor în domeniul managementului migrației. Chișinău, 2015, p. 20-35.

9. Cheianu-Andrei D., Gramma R., Milicenco S. Necesitățile specifice ale copiilor și vârstnicilor lăsați fără îngrijirea membrilor de familie plecați la muncă peste hotare. – Chișinău: CEP USM, 2011.
10. Cheianu-Andrei D., Migrația capitalului uman înalt calificat din Republica Moldova: Realități și Provocări, Sociologia: Interferențe naționale și internaționale, Materialele Conferinței științifice cu participare internațională, 14-15 noiembrie 2012, CEP USM, Chișinău, 2012, p.168-170.
11. Cheianu-Andrei, D. Necesitățile prestatorilor de servicii sociale în relaționarea cu copiii separați de părinți și copiii în situație de risc. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Centrul de Investigații și Consultanță „Socio-Polis”. Chișinău, 2015.
12. Cojocaru M. Efectele migrației. Suport de curs adresat participanților la proiectul Migrația și traficul minorilor neînsoțiți: măsuri urgente pentru minorii aflați în situație de vulnerabilitate extremă. Organizația internațională pentru migrație. Migrația și efectele ei în plan familial, 2016. pag. 21-22.
13. Compendiul Statistic al Profilului Migrațional Extins al Republicii Moldova pentru anii 2014-2016. Chișinău, 2017.
14. UNICEF. Дети мигрантов. Кыргызстан, 2016.
15. UNICEF. Воздействие трудовой миграции на детей мигрантов, оставшихся в Таджикистане. Таджикистан 2011.

NATALIA GAVRILIUC

FACTORII DE RISC ȘI DIAGNOSTICUL PRECOCE ÎN COMPLICAȚIILE DIN AORTOPATIILE CONGENITALE LA COPII

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

RISK FACTORS AND EARLY DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS IN THE CONGENITAL AORTOPHATIES AT CHILDREN

Key words: congenital aortopathies, risk factors, children.

Background and aim. Congenital aortopathies (CAo) in children include a wide range of structural aortic pathologies that differ in localization and pathophysiological mechanisms. These pathologies have a very high risk of mortality due to complications that they can develop instantly: aortic aneurysm, dissection and rupture.

Materials and methods. Was realized an retrospective case-control study on 150 children with AoC who had an average age of $110 \pm 5,19$ months, and an average body area of $1,029 \pm 0,03$. The children were divided into two lots (L_I , L_{II}) according to the results of the Z score, the aortic diameters being assessed by echocardiography and the score Z – calculated online (<http://parameterz.blogspot.com>). L_I - 89 children with enlarged diameter of the aorta (59,3%), L_{II} – 61 (40,6%) of children without changes in the diameter of the aorta.

Results. Aortic diameters assessed in both groups of children showed an increased rate of dilatation in the proximal segment of the aorta, the ascending aorta – 45 (30,0%), followed by dilation of the descendent aorta 38 (25,3%) of cases. The least affected aortic segment was the sino-tubular junction – 7 (7,4%) of children. The risk factors that contributed to the development of complications in children with AoC in our study were: genetic, familial, anamnestic factors (late diagnosis, noncompliant treatment), demographic factors (age, gender), type of CAo, and type of dilation.

Conclusions. The Z-score of aortic diameters is a method of assessing the risk factors that precipitate the complications in CAo in children. Early interventional measures are necessary to prevent their development during childhood and adulthood.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ВРОЖДЕННЫХ АОРТОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: врожденные аорты, факторы риска, дети.

Введение и цель исследования. Врожденные аортопатии (ВАо) у детей включают широкий спектр структурных патологий аорты, которые различаются по локализации и патофизиологическим механизмам. Эти патологии имеют очень высокий риск смертности из-за осложнений, которые могут развиваться мгновенно: аневризмы аорты, расслоения и разрыва аорты.

Материалы и методы. Было выполнено ретроспективное исследование случай-контроль у 150 детей с ВАо, которые имели средний возраст $110 \pm 5,19$ месяцев и среднюю площадь тела $1,029 \pm 0,03$. Детей разделили на 2 группы (L_I , L_{II}) в соответствии с результатами Z-оценки, диаметры аорты оценивали с помощью эхокардиографии и Z-оценки – рассчитывали онлайн (<http://parameterz.blogspot.com>). L_I - 89 дети с увеличенным диаметром аорты (59,3%), L_{II} – 61 (40,6%) детей без изменений в диаметре аорты.

Результаты. Диаметр аорты, оцененный в обеих группах детей, показал повышенную степень дилатации в проксимальном сегменте аорты, восходящей аорты – 45 (30,0%) с последующей дилатацией нисходящей аорты в 38 (25,3%) случаях. Наименее затронутым сегментом аорты был синотубулярный переход – 7 (7,4%) детей. Факторами риска, которые способствовали развитию осложнений у детей с ВАо в нашем исследовании, были: генетические, семейные, анамнестические факторы (поздняя диагностика, несоответствующее лечение), демографические факторы (возраст, пол), тип ВАо и тип дилатации.

Выводы. Z-скор, диаметра аорты – это метод оценки факторов риска, которые ускоряют осложнения при ВАо у детей. Ранние интервенционные меры необходимы для предотвращения их развития в детстве и в зрелом возрасте.

Actualitate. Aortopatiile congenitale (AoC) cuprind o gamă largă de patologii structurale ale aortei, ce diferă prin localizare și mecanisme fiziopatologice de dezvoltare și care includ: stenozele de aortă (SAo), coarctarea de aortă (CAo), valva aortică bicuspidă (BAV), precum și maladiile genetice cu implicarea aortei așa ca sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos, sindromul Turner etc. [2,4,6,7]

Supraviețuirea pacienților cu AoC este influențată de complicațiile pe care le dezvoltă aceste patologii. Una dintre aceste complicații este dilatarea aortică, care se atestă atât la subiecții supuși tratamentului chirurgical cât și la cei fără intervenție și care poate progresa în anevrism, disecție sau ruptură de aortă [2,4,13]. Această dilatare nu reprezintă doar o dilatare anatomică a rădăcinii aortei, dar implică și un șir de anomalii și disfuncții fiziopatologice ce se pot instala cu un ritm progresiv. Prin urmare, acest concept nou de aortopatie devine complex și necesită a fi abordat în tandem cu complicațiile pe care le poate dezvolta, care au o evoluție progresivă și un prognostic nefavorabil atât pentru populația pediatrică cât și la cei adulți [9,14].

Societatea Europeană de Cardiologie, în Ghidul cu privire la diagnosticul și tratamentul Bolilor de Aortă (2014), a stabilit că diametrele aortei la pacienții cu boli de aortă sunt influențate de anumiți factori de risc: vârsta, suprafața corporală, valorile tensiunii arteriale, substratul genetic. Luând în considerare faptul că rata de expansiune a diametrului aortic anual este de 0,9 mm la genul masculin și de 0,7 mm la cel feminin pentru fiecare decadă de viață, riscul dezvoltării unei dilatări aortice încă de la vârsta pediatrică poate crește semnificativ ponderea complicațiilor instalate la vârsta de adult [7,8].

Scopul cercetării. Studierea factorilor se risc și a complicațiilor din AoC la copii.

Material și metode. Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat un studiu retrospectiv de tip caz-control în care au fost incluși aleatori 150 de copii cu AoC (criteriu implicit). Acest lot de copii a cuprins intervalul de vârstă pediatrică de la 0 – 17 ani 11 luni și 30 de zile, vârsta medie fiind de $110 \pm 5,19$ luni (9,2 ani). Copiii investigați au fost divizați în două loturi: lotul I – 89 copii cu AoC cu complicații la care diametrul Ao depășea două deviații standard, conform scorului Z și lotul II – 61 copii cu AoC fără complicații, având diametrul Ao în limitele intervalului de referință $-2DS+2DS$, conform scorului Z, valori calculate în baza scorului Z al structurilor cardiace după *Detroit Data* și criteriile lui *Petterson*, Aria suprafeței corporale (ASC)-*DuBois* [3,5].

Ecocardiografia transtoracică (ETT), efectuată la participanții studiului, reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea inițială a Ao, fiind o tehnică noninvasivă, neiradiantă și ușor de aplicat. Examenul ecocardiografic 2D a fost efectuat cu aparatul Toshiba Aplio 300, MODEL TUS-A300, fiind măsurate diametrele Ao începând de la

rădăcina aortei ce include: diametrul inelului valvular, diametrul sinusului Valsalva și cel al joncțiunii sino-tubulare, urcând apoi spre aorta ascendentă proximală, după care am evaluat diametrul arcului aortic transvers, și diametrul aortei descendente, regiunea istmică. (Fig. 1,2,3)

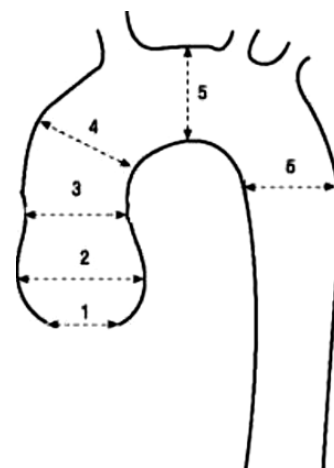


Fig. 1. Morfometria diametrelor aortice: 1 - Inelul valvular aortic; 2 - Sinusul Valsalva; 3 - Joncțiunea sino-tubulară; 4 - Aorta ascendentă; 5 - Arcul aortic transvers; 6 - Aorta descendentă

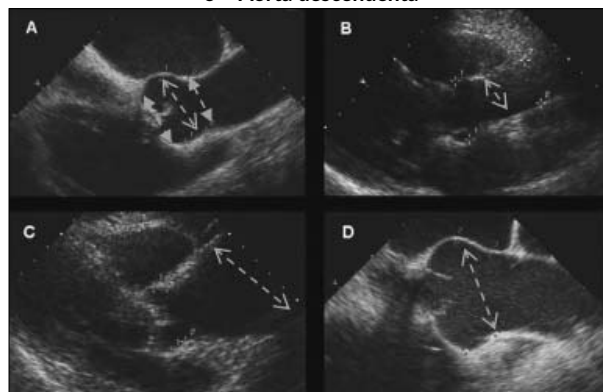


Fig. 2. Evaluarea ecocardiografică 2D Doppler color a diametrelor și tipului de dilatare aortică: A - Ao ax lung parasternal, (3 diametre: inelul valvular aortic, sinusul Valsalva, joncțiunea sino-tubulară) B - Ao porțiunea ascendentă, C - dilatare tubulară a Ao, D - dilatare de tip bulb (rădăcina aortei).



Fig. 3. Evaluarea ecocardiografică 2D Doppler color a arcului aortic și aortei descendente în dimensiune de ax lung suprasternal.

Rezultate. Din cei 150 de copii cu AoC, 110 (73,3%) copii erau de gen masculin și doar 40 (26,7%) de gen feminin. Lotul I l-au format 62 (69,7%) de băieți și 27 (30,3%) de fete. Lotul II a inclus 48 (78,7%) de băieți și 13 (21,3%) fete, fără diferență statistică în funcție de gen ($p>0,05$). În ambele loturi au predominat subiecți din localitățile rurale: în lotul I – 74 (83,1%) de copii, iar în lotul II – 51 (83,6%), versus 15 (16,9%) și 10 (16,4%) copii cu proveniență urbană ($p>0,05$).

Conform tipului de AoC, în lotul I – 34 (38,2%) de copii prezentau SAo, 30 (33,7%) – CAo, 21(23,6%) – BAV și 4 (4,5%) – sindroame genetice ce implică afectarea Ao. În lotul II: 23 (37,7%) de copii prezentau SAo, 18 (29,5%) – CAo, 18 (29,5%) – VAB și 2 (3,3%) – sindroame genetice ($p>0,05$). StAo a fost cea mai frecventă AoC în rândul copiilor incluși în cercetare, fiind urmată de CAo și VAB. (Tabelul 1.1)

Tabelul 1.1 Particularitățile generale ale copiilor cu AoC incluși în cercetare

		Eșantioane				Total		χ^2	P
		Lotul I		Lotul II		N	%		
		N	%	N	%				
Apartenența de sex pe loturi	băieți	62	69,7	48	78,7	110	73,3	1,5	$>0,05$
	fete	27	30,3	13	21,3	40	26,7		
Total		89	100,0	61	100,0	150	100,0	0,006	$>0,05$
Proveniența	rural	74	83,1	51	83,6	125	83,3		
	urban	15	16,9	10	16,4	25	16,7		
Total		89	100,0	61	100,0	150	100,0	3,03	$>0,05$
Diagnosticul (tipul de AoC)	SAo	34	38,2	23	37,7	57	38,0		
	CAo	30	33,7	18	29,5	48	32,0		
	BAV	21	23,6	18	29,5	39	26,0		
	Sdr.gen.	4	4,5	2	3,3	6	4,0		
Total		89	100,0	61	100,0	150	100,0		

Scorurile Z sunt informative în evaluarea dilatării progresive a diametrelor Ao la un pacient cu AoC. Determinarea diametrelor aortice în funcție de parametrii antropometrici, aria suprafeței corporale (ASC) indică survenirea complicațiilor din AoC de tip expansiv prin intermediul scorurilor Z.[5]

Diametrele cresc odată cu creșterea copilului, dar în perioada de dezvoltare corporală rapidă poate fi dificil

să se detecteze o creștere disproporționată a unei singure structuri. Rădăcina aortică crește și mai rapid, iar mărirea semnificativă a scorului Z al sinusurilor Valsalva demonstrează acest lucru în mod succint și clar, avertizând clinicianul de riscul apariției unei complicații. Utilizarea scorurilor Z facilitează detectarea creșterilor patologice în dimensiuni ale structurilor cardiace, în timpul creșterii fizice normale, prin afișarea unui scor Z crescut în timp.

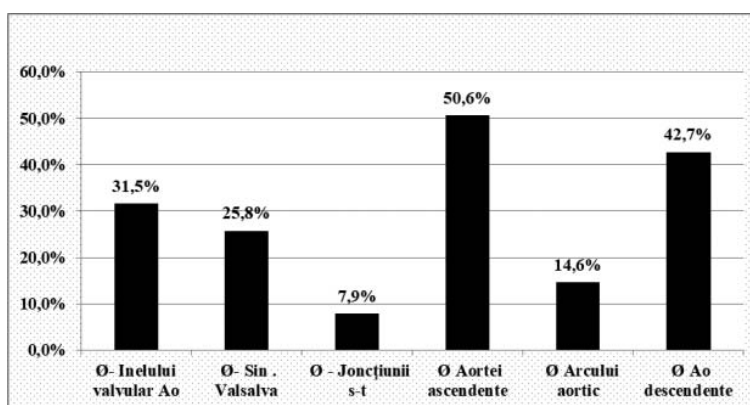


Fig. 4. Diametrele aortice ale copiilor din lotul I prin prisma scorului Z

Diametrele aortice apreciate în ambele loturi de copii au demonstrat o rată înaltă de dilatare în segmentul proximal al Ao, aorta ascendentă – la 45 (30,0%) copii, urmată de dilatarea la nivel de aortă descendentă – 38 (25,3%) de cazuri, cel mai puțin afectat segment fiind joncțiunea sino-tubulară – 7 (7,4%) copii. (Fig. 4)

Factorii de risc care au contribuit la dezvoltarea complicațiilor la copiii cu AoC din cadrul studiului nostru au fost cei genetici, familiali, anamnestic (diagnostic tardiv, tratament necompliant), demografici (vârstă, sex), factorii ce țin de tipul AoC și tipul de dilatare. Factorii de risc genetici și cei familiali au fost prezenți în ambele

loturi în peste 30% din cazuri. Factorii ce țin de indicii anamnestici (diagnostic tardiv, tratament necompliant) a prevalat cu puțin la copiii cu AoC asociate cu dilatare de aortă. Copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani, precum și cei mai mari de 12 ani au prezentat mai frec-

vent AoC cu complicații, decât cei de vârstă mai mică. (Fig.5) Sexul masculin a predominat în ambele loturi în cadrul studiului nostru la copiii cu AoC, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate.

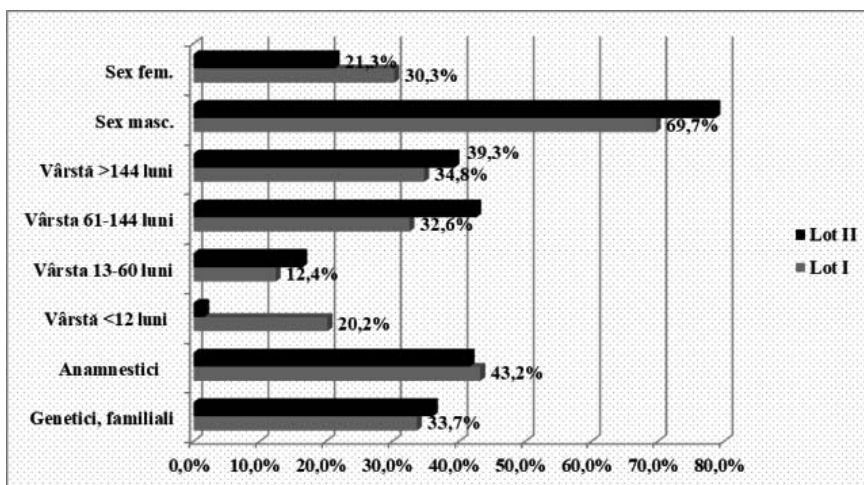


Fig. 5. Factorii de risc din complicațiile AoC la copiii din studiu

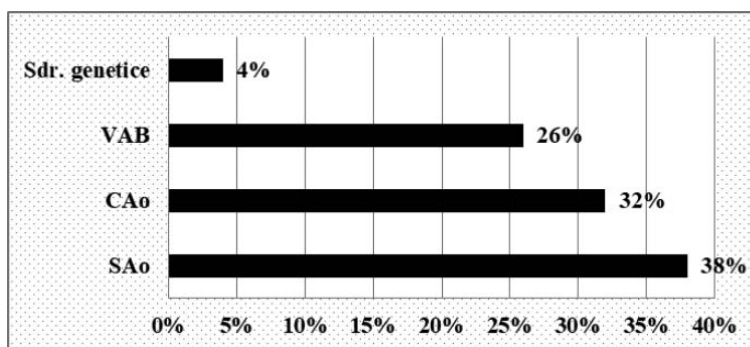


Fig. 6. Tipurile de AoC la copiii investigați

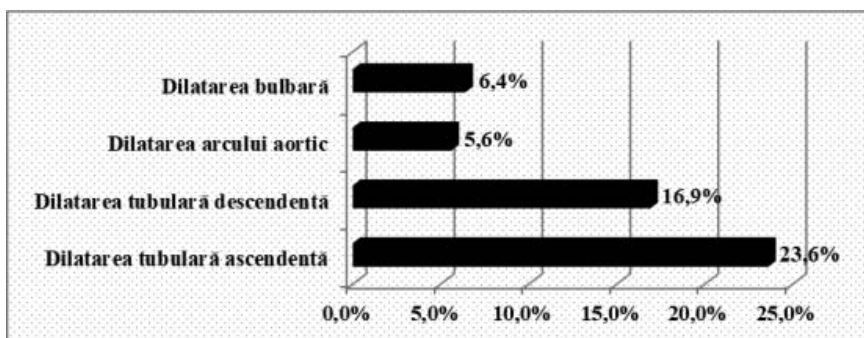


Fig. 7. Tipurile de dilatare aortică (factor de risc în complicațiile din AoC la copii)

Discuții. În echivalență cu numeroase studii cu privire la AoC la copii și complicațiile survenite, cercetarea efectuată de noi a demonstrat că AoC se întâlnesc mai frecvent la genul masculin cu raportul de 2:1[1]. Copiii din studiu au avut proveniență în mare parte rurală. Cercetările au arătat că cele mai frecvente și cu risc de complicații la ei sunt: StAo, CAo, după care urmează VAB și sindroamele genetice cu afectare de aortă. (Fig. 6)

Sudiul a demonstrat că dilatări de aorta erau prezente la cel puțin unul din cele 6 segmente aortice măsurate ecocardiografic la 89 de copii cu AoC, din cei 150 de copii. Subiecții cu AoC severe, așa ca CAo dezvoltă mai frecvent dilatare de aortă. A predominat dilatarea de aortă la nivel de aortă ascendentă. (Fig.7)

În ultimii ani, o atenție sporită se acordă dilatării aortice, date fiind cazurile clinice cu complicații în AoC atestate

la vârsta pediatrică și uneori la adulți. Factorii de risc ce favorizează dezvoltarea complicațiilor de tip expansiv ale aortei sunt foarte diverși și multipli [3,10,11].

Clasificarea factorilor de risc din complicațiile AoC la copii

I – factorii genetici (defecte genetice cu sindroame genetice, care implică afectarea aortei, grupuri moleculare omogene);

II – factorii familiali (prezența rudelor de gradul I-II cu AoC);

III – factorii demografici (vârstă, gen);

IV – factorii anamnestici (diagnostic tardiv, tratament tardiv, etc.);

V – factorii fiziopatologici (structura histologică a porțiunii de Ao afectată) și hemodinamici (valori ale TA, turbulența fluxului sanguin, viteza mare prin jetul îngust);

VI – factori legați de tipul AoC și combinații; (CoAo+BAV- risc înalt de disecție de aorta)

VII – factorii care cresc riscul de instalare a dilatării aortice; (suprasolicitare fizică, artimii cardiace); tipul de dilatare (bulbară, tubulară, sacciformă).

La pacientul adult predomină alți factori de risc printre ei cel mai frecvent este hipertensiunea arterială, întâlnită în cca 65%-75%.

Factorii de risc care au predominat în favorizarea complicațiilor din cadrul studiului nostru au fost: factorii demografici ce țin de vârstă și sex și factorii ce țin de tipul AoC și de tipul de dilatare aortică instalată deja.

Evaluând toate aceste date, putem realiza necesitatea unui *following* regulat al copiilor cu AoC pentru prevenirea și intervenirea oportună în scopul evitării dezvoltării unei complicații severe de tip expansiv cu risc înalt de morbiditate și mortalitate prematură.

Concluzii.

1. Aortopatiile congenitale ocupă un loc de frunte în rândul malformațiilor congenitale la copii și sunt vicii ce evoluează frecvent asimptomatic, fiind și dificil de detectat, până în momentul în care survine o complicație acută, majoră sau chiar letală.
2. AoC la copii prezintă particularități fiziopatologice și hemodinamice diferite, dar totodată similare după particularitățile clinico-paraclinice evolutive și terapeutice, toate având potențialul de dezvoltare a unor complicații severe, așa ca: dilatarea, aneurismul, disecția și ruptura de aortă.
3. Factorii de risc care duc la o dilatare precoce a aortei țin de tipul AoC, iar conform cercetării actuale, pe primul loc este CAo, urmată de SAo cu bicuspidie aortică.

4. Aortopatiile congenitale la copii sunt malformații cardiace frecvent întâlnite și în RM cu posibile complicații severe, care se pot manifesta și la vârsta adultului, necesitând o abordare medicală complexă și la timpul oportun, cu îmbunătățirea calității vieții pe termen lung.

5. În prezent, nu este elaborat un management de conduită și un tratament unanim acceptat la copiii cu AoC, cu dovezi și recomandări solide, similar cu cel pentru adulți.

Bibliografie

1. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254–275
2. Clair M, Fernandes SM, Khairy P, Graham DA, Krieger EV, Opotowsky AR, et al. Aortic valve dysfunction and aortic dilation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis.* 2014;9:235–43.
3. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645–658.
4. Fei Qiong Huang, Kenneth WQ Guo, Liang Zhong, Fei Gao, Ju Le Tan. Aortic Dilatation at Different Levels of the Ascending Aorta in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Ann Acad Med Singapore* 2016;45:251-5.
5. <http://parameterz.blogspot.com>.
6. Joey M Kuijpers, Barbara JM Mulder March, Aortopathies in adult congenital heart disease and genetic aortopathy syndromes: management strategies and indications for surgery 12. 2018 p. 953.
7. Katrien Francois; Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review department of Cardiac Surgery, University Hospital Gent, De Pintelaan, Belgium *Annals of Pediatric Cardiology.* 2015, Vol 8 Issue 1, p 26.
8. Katrien Francois; Aortopathy associated with congenital heart disease: Department of Cardiac Surgery, University Hospital Gent, De Pintelaan, Gent, Belgium *Annals of Pediatric Cardiology* 2015 Vol 8 Issue, p 25.
9. Keyhan Sayadpour Zanjani (MD), Koichiro Niwa (MD, FJCC) Aortic dilatation and aortopathy in congenital heart diseases by Department of Pediatric Cardiology, Children's Medical Center, Tehran

- University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Department of Cardiology, Cardiovascular Center,
St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan
Journal of Cardiology 61 (2013), 16–21.
10. Qin Zhao, Ke Shi, Zhi-gang Yang, Kai-yue Diao¹, Hua-yan Xu¹, Xi Liu¹ and Ying-kun Guo² Zhao. Predictors of aortic dilation in patients with coarctation of the aorta: evaluation with dual-source computed tomography et al. BMC Cardiovascular Disorders 2018, pag 1.
 11. Redheuil A, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. J Am Coll Cardiol 2011;58:1262–1270.
 12. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes GR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Denenberg JO, McDermott MM, Criqui MH, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms. Global Heart 2014;8:171–180.
 13. Sharykin A.S., Popova N.E., Shilykovskaya E.V., Yashina M.A., Radkova E.V., Ivanova Yu.M. N.I The dilated ascending aorta in children and adolescents with the bicuspid aortic valve. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; Moscow Research-and-Practical Center of Sports Medicine 2012 Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 2:40–45.
 14. Шарыкин А.С., Попова Н.Е., Шильковская Е.В., Яшина М.А., Радькова Е.В., Иванова Ю.М. Дилатация восходящей аорты при двустворчатом аортальном клапане у детей и подростков Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва; Московский научно-практический центр спортивной медицины Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 2:40–45.

LILIA ROMANCIUC¹, NINEL REVENCO^{1,2}, PETRU MARTALOG¹

VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS AND PROGNOSIS IN CHILDREN

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,
Pediatrics Department, ^{1,2}Institute of Mother and Child

SUMMARY

VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS AND PROGNOSIS IN CHILDREN

Key words: Premature ventricular contractions, severity of symptoms, children.

Premature ventricular contractions are early depolarizations of the myocardium originating in the ventricle. PVCs are common with an estimated prevalence of 40% to 75% in the general population on 24 to 48 h Holter monitoring. Frequent premature contractions are rare in healthy children and young adults. Traditionally, they have been thought to be relatively benign in the absence of structural heart disease but they represent increased risk of sudden death in structural heart disease. In the treatment of PVCs, it is important to consider underlying heart disease, the frequency of the PVCs and the frequency and severity of symptoms.

REZUMAT

EXTRASISTOLE VENTRICULARE ȘI PROGNOSTICUL LA COPII

Cuvinte cheie: extrasistole ventriculare, severitatea semnelor clinice, copii

Extrasistolele ventriculare reprezintă depolarizarea precoce a miocardului cu origine în ventricule. Prevalența extrasistolelor ventriculare în populația generală, conform datelor monitorizării Holter ECG timp de 24 și 48 ore, constituie de la 40% la 75%. Extrasistolele ventriculare sunt rare la copiii și adolescenții sănătoși. Tradițional, se consideră că sunt relativ benigne în absența maladiilor cardiace structurale, dar reprezintă un risc crescut de moarte subită în prezența maladiilor structurale cardiace. Tratatamentul extrasistolelor ventriculare trebuie să considere prezența maladiei cardiace, frecvența extrasistoliilor și severitatea semnelor clinice.

Introduction

Premature ventricular contractions (PVCs) are commonly in apparently healthy individuals with a reported incidence of approximately 1% on standard electrocardiograms (ECG) and 40% to 75% on routine 24-hour to 48-hour Holter monitoring ECG. In an early database of 122 043 clinically healthy males age 16 to 50 years, PVCs were recorded in 0.78% on a 48-second tracing of a 12-lead ECG [1]. Kostis et al studied the characteristics of PVCs on a 24-hour ambulatory ECG monitoring in healthy males and females, in whom any preexisting heart disease had been previously excluded by ECG, echocardiogram, stress test, left and right heart catheterization, and coronary angiogram [1]. They found that as many as 40% of the subjects had ≥ 1 PVC during the 24-hour monitoring period, only 5% of the subjects had >5 PVCs in any given hour, and 4% had >100 PVCs per 24 hours.

PVCs are frequent in neonates, infants, and children.

When these are rare and isolated, they rarely need further evaluation, when premature ventricular contractions becomes more frequent, more than 10% of beats in a 24-hour Holter ECG period, its should be followed up. The prevalence of PVCs in healthy children varies with age, 20% of the neonates have uncomplicated ventricular ectopy consisting of uniform PVCs or couplets. This decreases to 10% of toddlers and school-age children and increases to 20%–30% of then normal adolescents. In normal adolescent boys, although some ventricular ectopy is common, less than 5% will have more than 50 beats per 24 hours and less than 2% will have multiform PVCs, couplets, or non sustained VT on 24-hour monitoring [2]. The origin of the PVCs and the response to exercise should be analyzed. Some reports suggest that the suppression of PVCs with exercise indicates a more benign condition, but suppression with exercise is so common that it is difficult to use this criterion diagnostically. There is evidence that PVCs that originate from the left ventricle are more likely to regress over time [3].

PVCs that originate from the right ventricular outflow tract are typically benign. Thus, when PVC burden exceeds age-based normal ranges, it is important to evaluate patients for possible underlying pathology.

Premature ventricular contractions in children and risk factors

Premature ventricular contractions in children without structural heart disease are generally benign, especially if they disappear during exercise. Beaufort-Krol et al studied the natural history of PVCs in children with anatomically normal hearts. They classified the PVCs according to the site of origin [4]. They followed a cohort of 51 children with a mean duration of 3.1 ± 3.1 years who were first examined at a mean age of 7.1 ± 4.3 years. Premature ventricular contractions with left bundle branch block pattern were seen in 41% of the children, those with a right bundle branch block pattern were seen in 36%, and the morphology was undetermined in 23%. It was observed that although the mean percentage PVC with left bundle branch block did not change, PVC with a right bundle branch block decreased significantly at the end of follow-up. Another important observation was that

PVCs tended to disappear in younger children more often than in older children, though this was not statistically significant when comparing the age group of 1 to 3 years and those age >16 years ($P=0.08$). Although the authors did not recommend follow-up in children with PVC right bundle branch block in the absence of heart disease, they still thought those with PVC left bundle branch block, needed to be seen every 2 to 3 years for the development of left ventricular (LV) dysfunction. This is in the wake of recent data showing association between PVCs of right ventricular outflow tract (RVOT) origin and development of LV dysfunction [4]. In contrast, Gaita and colleagues followed 61 patients with PVC left bundle branch block for 15 ± 2 years and found out that there was no increase in the incidence of sudden cardiac death (SCD) or arrhythmogenic right ventricular dysplasia among their subjects.

The PVCs being considered as benign in the absence of structural heart disease, although the majority of the recent studies focus on the role of PVCs in causing cardiomyopathy, other disease associations such as stroke, and SCD are worth mentioning. The prospective Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study demonstrated that PVCs were present in 6.2% of the subjects at baseline [5]. This was associated with an increased risk of stroke, especially in the subgroups of subjects without traditional risk factors for stroke (eg, diabetes and hypertension). Whereas the latter occurred in 4.9% of all subjects, the cumulative proportion of incident stroke in individuals with PVCs was 7.3%, compared with 4.8% in those without PVCs. Another interesting observation in this study was the demonstration of association

between PVCs and embolic stroke, as thrombotic stroke occurred with equal frequency irrespective of the presence of PVCs. The increased incidence of embolic stroke underscores the possible association between PVCs and atrial fibrillation, as previously cited by other studies [6]. In the same ARIC study, Massing et al found that PVCs increased the risk of cardiovascular-event rates independent of the presence of cardiovascular disease at baseline [7]. The presence of PVCs on a 2-minute rhythm strip at baseline was associated with $3 \times$ increased risk of mortality (7.8% vs 2.1%; $P < 0.05$) from cardiovascular disease in this study, compared with those without PVCs. The event rate still remained as high as $2 \times$ after adjusting for age, sex, and other risk factors using proportional hazards regression. An important implication of this observation is that regardless of whether PVCs inherently increase mortality, their presence certainly incurs a higher cardiovascular risk, which should be at least managed by aggressive modification of traditional risk factors. Cheriya et al studied the association of atrial premature contractions (APCs) and PVCs and risk of SCD in the ARIC cohort [8]. They found that PVCs were in fact associated with an increased risk of SCD with a hazard ratio of 2.1, whereas APCs did not show any significant association. They also could demonstrate an increased incidence of CAD and fatal CAD in association with PVCs, as already reported by previous investigators. The exact mechanism responsible for SCD in patients with PVCs is still not well understood; however, a large PVC burden, LV dysfunction, short coupling interval with R-on-T phenomena, increased automaticity, as well as sympathetic overdrive are potential substrates for more malignant ventricular arrhythmias [9].

Stress and ventricular arrhythmias

Stress can exert adverse effect on cardiovascular health. Psychosocial stress adversely affects the autonomic homeostasis. This in turn can result in metabolic abnormalities, inflammation and dysfunction of endothelium. Changes in the autonomic homeostasis can be a major trigger for ventricular tachyarrhythmias [10]. Increased sympathetic nervous activity can cause increased proarrhythmic repolarization instability leading to spontaneous ventricular arrhythmias. During stress-induced autonomic nervous system activity, the heart rate rises and the heart rate variability indices like *low frequency power* falls before the onset of ventricular tachycardia. Psychological stress has been shown to induce T wave alternans, which in turn predicts future ventricular tachyarrhythmia events. Fluctuations in T wave amplitude after psychological stress are predictive of subsequent arrhythmic events [11].

The mechanism of arrhythmia in children with structurally normal heart is the same as in an adult patient. Arrhythmias in children with heart disease can be the result of any underlying structural abnormality. It may also be due to surgical interventions [12]. Psychological

stress stimulate sympathetic nervous system and this in turn can become proarrhythmic.

Catecholaminergic ventricular tachycardia is a rare primary ventricular tachyarrhythmia seen in children, which has a poor natural history. This potentially lethal tachyarrhythmia in children with structurally normal heart can be induced by stress or emotions [13].

Myocardial electrical instability can be triggered by psychological stress. Chronic stress can lead to reduced heart rate variability, increased QT dispersion and reduced baroreceptor sensitivity. Patients with greatest changes in the cardiac neural regulation associated with increased sympathetic activity due to stress have the greatest risk for developing fatal ventricular arrhythmias.

Sudden emotional arousal can even trigger malignant ventricular arrhythmias. It is estimated that about 20 – 40% of sudden cardiac deaths are precipitated by acute emotional stressors. Cardiac autonomic dysfunction triggered by psychological distress can increase the risk of arrhythmias [12]. With the advent of functional neuro imaging, the anatomical substrate and the physiological mechanism by which emotional stress contributes to the arrhythmias and cardiovascular events are now recognized. During emotional stress there is lateralization of cerebral activity. This leads to asymmetrical stimulation of the heart, producing areas of inhomogeneous repolarization, creating electrical instability. This in turn facilitates the development of cardiac arrhythmias.

Conclusions

1. Premature ventricular contractions (PVCs) are commonly in apparently healthy individuals with a reported incidence of approximately 1% on standard electrocardiograms (ECG) and 40% to 75% on routine 24-hour to 48-hour Holter monitoring ECG.
2. PVCs are frequent in neonates, infants, and children, the prevalence in healthy children varies with age, 20% of the neonates have uncomplicated ventricular ectopy.
3. In the treatment of PVCs, it is important to consider underlying heart disease, the frequency of the PVCs and the frequency and severity of symptoms.

Bibliography

1. Jane E. Crosson, David J Callans, David J Brandley Anne Dubin, Michael Epstein, Susan Etheridge, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child with a Structurally Normal Heart. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):55-77.
2. Massin MM, Bourguignon A, Gerard P. Study of cardiac rate and rhythm patterns in ambulatory and hospitalized children. *Cardiology*. 2005;103:174-179.

3. Beaufort-Krol GC, Dijkstra SS, Bink-Boelkens MT. Natural history of ventricular premature contractions in children with a structurally normal heart: does origin matter? *Europace*. 2008;10: 998-1003.
4. Kanei Y, Friedman M, Ogawa N. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13:81-85.
5. Agarwal SK, Heiss G, Rautaharju PM. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2010;41:588-593.
6. Watanabe H, Tanabe N, Makiyama Y. ST-segment abnormalities and premature complexes are predictors of new-onset atrial fibrillation: the Niigata Preventive Medicine Study. *Am Heart J*. 2006;152:731-735.
7. Massing MW, Simpson RJ Jr, Rautaharju PM. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort). *Am J Cardiol*. 2006;98:1609-1612.
8. Cheriya P, He F, Peters I. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2011;107:151-155.
9. Pacchia CF, Akoum NW, Wasmund S. Atrial bigeminy results in decreased left ventricular function: an insight into the mechanism of PVC-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:1232-1235.
10. Das S. Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:111.
11. Lampert R. Anger-Induced T-wave Alternans Predict Future Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2009;5.
12. Abisse SS. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2011;44:678.
13. Brugada J. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15:1337.

MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA COPIII CU UNELE BOLI NEUROGENETICE

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

FEATURES OF INFLUENZA-LIKE ILLNESS IN CHILDREN WITH SOME NEUROGENETIC DISEASES

Influenza-like illness (ILI), being at the top of the structure of population morbidity, remains one of the most significant medical and socio-economic problems. A wide range of viruses play an important role in the impairment of lung function in children with neurogenetic diseases. The present article describes the features and types of ILI that can complicate neurogenetic disease progression, such as Duchenne-Becker muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy and mitochondrial diseases. The most common infectious viral agents in patients with neurogenetic diseases are human orthopneumovirus respiratory syncytial virus (HRSV), influenza A and B virus, parainfluenza virus, cytomegalovirus (CMV), human rhinovirus and adenovirus. ILI and bacterial pathogens are the major causes of pulmonary exacerbations in neurogenetic diseases. Conclusion: Further knowledge of the interaction between viral infections with bacteria in lung disease in children with neurogenic diseases could result in new therapeutic strategies.

Key words: acute viral respiratory infections, neurogenetic diseases, particularities, complications.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С НЕКОТОРЫМИ НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), находящиеся во главе структуры заболеваемости населения, остаются одной из наиболее серьезных медицинских и социально-экономических проблем. Широкий спектр вирусов играет важную роль в нарушении функции лёгких у детей с нейрогенетическими заболеваниями. В статье описываются особенности и тип ОРВИ, которые могут осложнять прогрессирование нейрогенетических болезней, таких, как прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, прогрессирующая мышечная дистрофия, поясничная форма и митохондриальные заболевания. Наиболее распространёнными инфекционными вирусными агентами у пациентов с нейрогенными заболеваниями являются респираторно-синцитиальный вирус (RSV), вирус гриппа А и В, вирус парагриппа, цитомегаловирус (CMV), риновирус человека и аденовирус. ОРВИ и бактериальные инфекции являются основными причинами обострения заболевания лёгких при нейрогенетических заболеваниях. Заключение: Дальнейшие знания о взаимодействии вирусных инфекций с бактериями при заболеваниях лёгких у детей с нейрогенетическими заболеваниями могут привести к появлению новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: острые вирусные респираторные инфекции, нейрогенетические заболевания, особенности, осложнения.

Infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt cele mai frecvente boli din lume. Ele conduc în structura morbidității populației, reprezintă aproximativ 90% din toate bolile infecțioase și rămân a fi una dintre cele mai serioase probleme medicale și socioeconomice. IRVA pot afecta întreaga populație pediatrică, inclusiv copiii cu boli neurogenetice. Dintre cele mai frecvente boli neurogenetice a căror evoluție se poate complica ca urmare a IRVA menționăm: distrofia musculară progresivă

Duchenne-Becker, distrofiă musculară progresivă: forma centurilor și bolile mitocondriale.

Miodistrofia Duchenne-Becker (MDB) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, cauzată de mutația genei răspunzătoare de sinteza proteinei *distrofina* [1]. Distrofina este prezentă în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei conduc la degenerarea componentelor citoplasmatici, ceea ce duce la

moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne și Miodistrofia Becker.

Miodistrofia Duchenne, sau distrofia musculară Duchenne (DMD), este cea mai frecventă și gravă formă de distrofie musculară. Incidența este de 1:3 500 nou-născuți de sex masculin [1]. Femeile sunt purtătoare, dar pot prezenta în rare cazuri simptome minime.

În 1986, Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 și a confirmat astfel modul X-lincat recesiv al bolii. Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină – distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe brațul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate, are $2 \cdot 10^6$ nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16 000 de baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutații. Proteina distrofina este constituită din: a) partea I – asemenea *a*-acetinei (240a-a). Este o proteină citoscheletică legată cu alte proteine membranare și este importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de DMB; b) partea a II-a – este ca un pilon; verigă de legătură între partea I și a III-a. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, prin porțiuni pericentrice – forma clasică a DMB; c) partea a III-a – e bogată în cisteină; deleția ei cauzează DMD d) partea a IV-a – C terminală are o structură unică. Porțiunea proximală e importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la DMD, la modificarea porțiunii caudale apare forma neprogresivă DMB [2].

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: Dag-ul (distrofina asociată glicoproteinelor) constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de această legătură și provoacă fragilitatea membranei celulare. Astfel se explică eliberarea enzimelor musculare (CFK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut [1].

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu asigură decât parțial funcția sa.

Manifestări clinice. Primele semne clinice apar până la 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi și sări. Iar semnele clinice mai evidențiate apar la 2-3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofie a mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofie poate afecta și mușchii feței, mușchii deltoizi, abdominali și mușchii limbii.

Se poate asocia hiperlordoza și „scapulae alatae”. Procesul atrofie poate afecta miocardul (miocardio-patii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, fapt ce explică letalitatea înaltă. Apar dereglări motorii gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intellectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare al mușchilor și înapoierea mentală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui, respiratori [2].



Fig. 1 Distrofia musculară progresivă Dushenne/Becker

Prognosticul de viață este rezervat. Bolnavii, de obicei, mor la 20 – 30 de ani.

Miodistrofia Becker este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți [3]. Miopatia Becker poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de 10-15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatiile. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în DMD [3].

Forma ușoară a DMB se datorește faptului că dereglarea sintezei distrofinei are loc într-o măsură mai mică, se atestă sinteza unei cantități micșorate de distrofina sau sinteza unei distrofine anormale. Diagnostic: a) biochimic se depistează nivelul ridicat al creatininfosfokinazei (10-100 de ori) în serul sangvin; b) diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă; c) diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sangvin (CFK); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu studiul distrofinei.

Distrofia musculară progresivă, forma centurilor este o formă de afectare a fibrei musculare care implică musculatura centurilor (la nivelul umerilor sau pelvicei). Distrofia musculară, forma centurilor este o denumire folosită pentru un grup de afecțiuni – sunt descrise cel puțin 18 entități diferite; cu o incidență de 5-70/1000000, însă frecvențele pot varia în diferite grupuri populationale [4].



Fig. 2 Distrofia musculară progresivă, forma centurilor

Clinic – severitatea, vârsta de debut și manifestările clinice pot varia în funcție de subtipurile caracteristice. În fazele timpurii, pacienții afectați pot avea un mers greoi, dificultăți în a alerga. Slăbiciunea musculară poate determina modificări ale posturii și ale coloanei vertebrale cu apariția lordozei sau scoliozei [4]. Asocierea cu IRVA poate agrava evoluția bolii, ce se poate complica cu dificultăți de respirație prin implicarea musculaturii toracice.

Infecțiile pulmonare reprezintă cauzele majore ale morbidității și mortalității. *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* sunt cei mai frecvenți agenți infecțioși din plămâni pacienților cu distrofie musculară progresivă (DMP) în stadiile finale ale bolii [5]. La vârsta de 18 ani, 80% dintre pacienți sunt infectați de *Pseudomonas aeruginosa*. Mai ales *P. aeruginosa* crește adesea în flora bacteriană mixtă cu bacterii anaerobe, cum ar fi *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. și *Propionibacterium* spp., care pot agrava reacția inflamatorie [5]. Alte specii bacteriene descrise în asociere cu deteriorarea severă a simptomelor respiratorii la pacienții cu DMP sunt *Pandoraea apista* și *Inquilinus limosus* rezistente la medicamente multiple. Cu toate acestea, și alte bacterii mai puțin frecvente, micobacteriile netuberculoase, ciupercile și nu în ultimul rând virusurile amenință în mod regulat sănătatea pacienților cu DMP [2].

IRVA joacă un rol important în deteriorarea funcției pulmonare a pacienților cu DMP și produc morbiditate respiratorie severă la copiii cu DMP [6]. Efectele infecțiilor virale asupra stării pulmonare a pacienților cu DMP sunt: a) deteriorarea funcției pulmonare; b) simptome respiratorii majore; c) frecvența crescută și durata spitalizării; d) utilizarea sporită a antibioticelor; e) frecvența crescută de exacerbări la monitorizare; j) obstrucția care rezultă din patologia căilor respiratorii; i) facilitarea infecțiilor bacteriene. Boala respiratorie apare semnificativ mai frecvent la pacienții cu DMP, decât la subiecții sănătoși din punct de vedere genetic, deși frecvența infecțiilor virale dovedite este identică [1]. Copiii de vârstă școlară cu DMP nu sunt semnificativ mai sensibili la

infecțiile virale decât copiii fără afecțiuni genetice. Cu toate acestea, majoritatea spitalizărilor legate de exacerbările pulmonare ale pacienților cu DMP sunt precedate de infecții virale. Virusurile respiratorii sunt cauze importante ale spitalizării la sugari care suferă de DMP și sunt asociate cu agravarea manifestărilor clinice. În special rinovirusul, virusul gripal A și virusul gripal B pot fi deseori detectați în cursul exacerbărilor respiratorii.

Infecțiile respiratorii virale prezintă efecte pronunțate și de lungă durată la pacienții cu DMP, determinând scăderi semnificative ale capacității vitale FVC (volumul expirator forțat în 1 secundă) și creșteri semnificative ale frecvenței și duratei spitalizărilor [7]. Mai ales frecvența infecțiilor respiratorii virale este strâns asociată cu deteriorarea pulmonară la pacienții cu DMP [2]. Se pot găsi corelații semnificative pentru incidența anuală a infecțiilor virale și progresia bolii la pacienții cu FVC în ceea ce privește procentul greutatei ideale pentru înălțime și debitul forțat la expirație mediană. Infecțiile respiratorii virale sunt asociate cu o creștere a morbidității pe termen scurt și lung. Cu toate acestea, pacienții cu cea mai mare frecvență de infecții virale sunt copiii. Obstrucția care rezultă din boala reactivă a căilor respiratorii induse sau agravate este un factor care contribuie la înrăutățirea funcției pulmonare la pacienții care suferă de exacerbări virale ale DMP. Agenții farmaceutici antiobstructivi ar putea fi de ajutor în astfel de circumstanțe. Prezența infecției virale în asociere cu o exacerbare pulmonară nu afectează negativ funcția pulmonară sau markerii inflamatori pe termen scurt la această populație.

Agenții infecțioși virali tipici la pacienții cu DMP sunt virusul sincițial respirator (RSV), virusul gripal A și B, virusul parainfluenza, citomegalovirusul (CMV), rinovirusul uman și adenovirusul [8]. Efectele dăunătoare asupra pacienților cu DMP au fost raportate pentru majoritatea virusurilor studiate, dar efectele RSV și ale virusului gripal par să aibă cel mai sever impact. Există dovezi circumstanțiale că infecțiile cu virus respirator pot facilita infecțiile bacteriene, în special *P. aeruginosa* [7]. Cu toate acestea, există doar o asociere slabă între sero-

conversia virală și izolarea *P. aeruginosa* din spută. Infecțiile virale nu agravează neapărat infecția bacteriană sau duc la o schimbare a florei colonizante la copiii cu DMP [2]. În absența bacteriilor, infecțiile virale la pacienții cu DMP prezintă un debut acut de detresă respiratorie și o evoluție clinică necomplicată. În timp ce infecțiile virale sunt adesea autolimitate, admiterea la spital este asociată cu achiziția precoce a *P. aeruginosa* și simptome respiratorii persistente. Noua colonizare bacteriană și creșterea nivelului anticorpilor pseudomonali sunt tipice pentru episoadele infecțiilor respiratorii virale. Se știe puțin despre interacțiunile dintre virusuri și bacterii în boala pulmonară la pacienții cu DMP. Exacerbările respiratorii virale la DMP pot să apară independent de infecțiile bacteriene [3]. Unele surse sugerează interacțiunea dintre virusuri și bacterii în DMP. Interacțiunea sinergică cu bacteriile este contracarată de practica terapiei agresive antimicrobiene.

În cazul în care sunt prezente simptomele respiratorii superioare, acestea reprezintă predictorii puternici pentru prezența agenților virali. Cu toate acestea, simptomele clinice nu indică tipul de infecție virală care a provocat boala simptomatică. Astfel, supravegherea de rutină a infecțiilor virale pare recomandabilă la pacienții cu DMP.

Infecțiile virale ale tractului respirator superior, cum ar fi răcelile obișnuite, prezintă efecte severe asupra morbidității respiratorii a căilor inferioare, sunt asociate cu anomalii ale funcției pulmonare, precum și cu progresia bolii și predispon la infecții secundare bacteriene și colonizare în DMP [8]. Rinovirusurile și enterovirusurile joacă un rol important în aceste boli reversibile ale căilor respiratorii și sunt detectabile cu ajutorul amplificării bazate pe secvența de acid nucleic. Disfuncția pulmonară este similară ca după infecțiile cu Picornavirus și non-Picornavirus [9].

Rinovirusul uman (HRV) este virusul cel mai frecvent detectat la copiii cu DMP, dar pare să aibă un impact relativ redus asupra evoluției DMP. Virusul nu duce la o agravare suplimentară a stării clinice a pacienților cu DMP. Acesta poate fi detectat în aspirațiile nazofaringiene în timpul exacerbărilor respiratorii. Detectarea HRV la o încărcătură virală mare este asociată cu infecții severe ale tractului respirator superior și inferior [5].

Virusul sincițial respirator (RSV) este o cauză importantă a morbidității precoce a tractului respirator la sugarii cu DMP și cauzează adesea spitalizare pentru exacerbările pulmonare acute la acești pacienți [9]. Toți copiii care suferă de DMP infectați cu RSV în timpul sezonului rece (octombrie-martie) necesită spitalizare. Spitalizarea este prelungită și se caracterizează printr-o morbiditate semnificativă. Profilaxia cu palivizumab scade rata de spitalizare pentru infecția cu RSV la persoanele cu boli neurogenetice cu risc de infecție severă. Există studii care sugerează că copiii cu DMP pot beneficia de profilaxia RSV și cu palivizumab, în timp ce alți autori nu au raportat diferențe semnificative din punct de vedere clinic

în ceea ce privește rezultatele între grupurile cu palivizumab și placebo [2]. Se pare că severitatea afecțiunilor medicale preexistente îi face pe pacienți în general mai sensibili la infecții respiratorii și profilaxia RSV, deoarece palivizumab poate modula gradul de boală. Ribavirina antivirală este aprobată pentru tratamentul bolii RSV severe, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor cu RSV în cazul primitorilor de celule stem sau în transplantul de măduvă osoasă în asociere cu imunoglobulinele parenterale. Totuși, numai un beneficiu clinic neînsemnat a fost demonstrat și, prin urmare, nu este indicat în mod obișnuit pentru tratamentul bolii RSV [9].

Aspecte ale răspunsului inflamator și imun la infecțiile virale la pacienții cu DMP. IRVA provoacă și susține inflamarea căilor respiratorii la pacienții cu DMP [1]. Infecția virală este cauza principală a morbidității respiratorii la copiii care suferă de DMP. Creșterea replicării virusului, apărarea specifică antibacteriană și aderența crescută a bacteriilor la mucoasă joacă un anumit rol în patogenizarea infecțiilor respiratorii virale la copiii cu boli neurogenetice.

Factorii predispozanți la gazdă permit creșterea replicării virusului și producția de citokine (interleukină-6 și -8) care susțin severitatea bolii virale la copiii cu DMP. Creșterea încărcăturii virale apare ca o consecință a inducției sintezei de oxid de azot 2 (NOS2) și 2,, 5' oligoadenilat sintetază (OAS) -1 ca răspuns la virus. Supraexpresia NO donator sau NOS2 asigură protecție împotriva infecției cu virus în DMP, sugerând că NO susține apărarea gazdei antivirale în căile respiratorii umane [3].

Activarea completă a complexului antigen-anticorp poate să apară la pacienții cu DMP cu infecții virale ale tractului respirator inferior (LRTI). Prezența agenților patogeni în căile respiratorii inferioare se corelează cu nivelurile de inflamație, conformitatea sistemului respirator și gradul de captare al aerului [9]. Inflamarea căilor respiratorii urmează după infecția respiratorie și se îmbunătățește atunci când agenții patogeni sunt eradicați din căile respiratorii, în special la copiii mici. Factorii imunologici și inflamatori care contribuie la infecțiile virale la pacienții cu DMP sunt: a) creșterea replicării virusului; b) îmbunătățirea apărării antibacteriene specifice; c) aderența sporită a bacteriilor d) lipsa sintezei de oxid nitric 2 și a 2,, 5' oligoadenilat sintetazei 1; e) creșterea inducției genotipului citokinelor inflamatorii (IL-6 și -8) după infecția virală f) creșterea indicilor inflamatori în lavajul bronhoalveolar (BAL).

Abordarea terapeutică tradițională este axată pe tratamentul exacerbărilor pulmonare acute ale pacienților cu DMP cu medicamente antimicrobiene intravenoase [10]. Cu toate acestea, strategiile profilactice de prevenire a infecției inițiale sau de reținere a infecției cronice cu *P. aeruginosa* sau, altfel, terapia de întreținere cronică pentru a încetini deteriorarea funcției pulmonare pot, de asemenea, să îmbunătățească starea clinică. Recunoașterea rolului inflamației, chiar și la începutul vieții și în

absența simptomelor clinice, a încurajat tratamentul cu agenți antiinflamatori. Abordările mai eficiente pentru a evita infecțiile virale respiratorii ar trebui să devină mai importante în strategiile terapeutice viitoare. În prezent, vaccinarea împotriva gripei și chimioprofilaxia cu inhibitori de neuraminidază, precum și profilaxia cu RSV cu palivizumab sunt singurele proceduri practicabile în managementul infecțiilor cu virus respirator la pacienții cu DMP, în afară de diagnosticul simplu – mai ales pe baza PCR. Actualmente, puține date ilustrează relația dintre virusurile respiratorii și DMP. Având cunoștințe suplimentare despre această relație, practica clinică

viitoare ar putea fi schimbată pentru a ameliora supraviețuirea acestor pacienți.

IRVA complică evoluția mai multor boli mitocondriale [11]. Deoarece boala căilor respiratorii agravează morbiditatea multor tulburări mitocondriale moștenite, ceea ce duce la creșterea spitalizărilor, mortalității și costurilor generale de asistență medicală, manifestările respiratorii ale bolilor mitocondriale trebuie recunoscute și tratate cu atenție. Toți pacienții cu boli metabolice și IRVA trebuie supuși unei analize detaliate a diagnosticului. În tabelul ce urmează sunt prezentate cele mai frecvente boli mitocondriale (tab. 1).

Tabelul 1. Bolile mitocondriale

BOALA	TRĂSĂTURI CLINICE	TRĂSĂTURI ADIȚIONALE
Oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO)	Oftalmoplegie externă, ptoză bilaterală. Biopsie de mușchi scheletic – fibre musculare roșii în lambouri, cauzate de proliferarea anormală a MT-lor – defecte biochimice severe ale fosforilării oxidative	Miopatie proximală moderată
Sindromul Kearns – Sayre (KSS)	Debut prin oftalmoplegie externă progresivă înaintea vârstei de 20 de ani Hipostatură, întârzierea dezvoltării pubertare, surditate. Retinită pigmentară atipică Ataxie cerebeloasă, blocuri cardiace	Surditate bilaterală Miopatie Disfagie D.Z. Hipoparatiroidism Demență
Sindromul MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke-like episodes)	Accidente vasculare cerebrale la copii Hipostatură, surditate, convulsii și/sau demență. Consecutiv ictusurilor cerebrale – hemiplegii, hemianopsii, amauroză centrală Fibre musculare roșii în lambouri și/sau acidoză lactică	D.Z. Cardiomiopatie (inițial hipertrofică, ulterior dilatativă), surditate bilaterală, retinopatie pigmentară, ataxie cerebeloasă
Sindromul MERF (Epilepsia mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri)	Mioclonie intensă, ataxie cerebeloasă progresivă, crize de convulsii generalizate, slăbiciune musculară, miopatie, acidoză lactică, ictusuri cerebrale recurente	Demență, surditate bilaterală, atrofie optică, neuropatie periferică, spasticitate, lipoame multiple
Neuropatia optică ereditară Leber (LHON)	Vârsta medie de debut 23 ani. Raportul ♂/♀ este de 4/1 Pierdere bilaterală a vederii, nevrită retrobulbară nedureroasă acută sau subacută.	Distonie Sindroame de preexcitare cardiacă
Neuropatie, ataxie și retinită pigmentară (NARP)	Întârziere a creșterii postnatale, detresă respiratorie cu crize de apnee Neuropatie periferică cu debut în adolescență sau la adult, ataxie, retinopatie pigmentară, surditate, convulsii	Calcificări ale ganglionilor bazali, electroretinogramă anormală, neuropatie neurosenzorială
Sindromul Leigh	Encefalopatie subacută Semne ale afectării cerebelului și ale trunchiului cerebral	Calcificări în ganglionii bazali. Istoric matern de afecțiuni neurologice sau de Sdr. Leigh
Miopatia infantilă și acidoza lactică (forme letale și neletale)	Hipotonie în primul an de viață Dificultăți în alimentație și respirație	Forma fatală poate fi asociată cu cardiomiopatie și/sau cu sdr. Toni-Fanconi-Debre
Sindromul Pearson	Anemie sideroblastică. Pancitopenie Insuficiență pancreatică exocrină	Defecte tubulare renale

Concluzii: Infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt cauzate de o varietate de agenți patogeni, printre care virusurile gripal A și B, parainfluenza, adenovirusurile, rinovirusurile, reovirusurile etc. – peste 300 de subtipuri în total. IRVA sunt implicate în exacerbările pulmonare ale bolilor neurogenetice, provocând tulburări pulmonare pe termen lung. Principalul mecanism dovedit care provoacă leziuni pulmonare în IRVA induse de virusuri

este determinat prin intermediul interacțiunii sinergice cu bacteriile. Fără îndoială, agenții patogeni bacterieni sunt în continuare principalele cauze de exacerbări pulmonare în bolile neurogenetice. Cunoașterea suplimentară a interacțiunii infecțiilor virale cu bacteriile în boala pulmonară a copiilor cu boli neurogenetice ar putea avea ca rezultat strategii terapeutice noi.

Bibliografie

1. Chung J., Smith A.L., Hughes S.C. et al. 20-year Follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015, doi:10.1002/mus.24880.
2. Ljubicic V., Burt M. Jasmin B.J. The therapeutic potential of skeletal muscle plasticity in Duchenne muscular dystrophy: Phenotypic modifiers as pharmacologic targets. *FASEB J.* 2014, p. 548–568.
3. Ferlini A., Neri M. *Molecular Genetics of Dystrophinopathies*; eLS. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2014.
4. Poppe M, Bourke J, Eagle M, et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol.* 2004;56(5):738–741.
5. Durmus H, Laval SH, Deymeer F, et al. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology.* 2011;76(3):227–235.
6. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):501–512.
7. Selcen D, Muntoni F, Burton BK, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2009;65(1):83–89.
8. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2447–2460.
9. Birchall D, von der Hagen M, Bates D, Bushby KM, Chinnery PF. Subclinical semitendinosus and obturator externus involvement defines an autosomal dominant myopathy with early respiratory failure. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(9–10):595–600.
10. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest.* 2006;130(6):1879–1886.
11. Aslan GK, Gurses HN, Issever H, Kiyan E. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014;28(6):573–581.

TATIANA RABA, LUDMILA BOLOGA-GASNAȘ, NINEL REVENCO

GASTROENTEROLOGIA ȘI HEPATOLOGIA PEDIATRICĂ: PROBLEME ACTUALE ȘI OBIECTIVE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY PEDIATRICALS: CURRENT ISSUES AND OBJECTIVES

Key words: children, gastroenterology, science of nutrition, pharmacology, disease outcomes.

The article shows the role and place of pediatric gastroenterology and hepatology in modern pediatrics, emphasizes the ways of its formation and development. Specific features of diseases of the digestive system in children were determined, the importance of modern methods, the relationship with such fundamental subjects as science of nutrition, clinical pharmacology and pharmacotherapy are noted. The scientific and practical connection with other medical subjects.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ

Ключевые слова: дети, гастроэнтерология, гепатология, нутрициология, фармакология, исходы болезней.

Показаны роль и место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии, подчеркиваются пути ее становления и развития. Установлены особенности болезней органов пищеварения в детском возрасте, отмечается значение современных методов диагностики, взаимосвязь с такими фундаментальными дисциплинами, как нутрициология, клиническая фармакология и фармакотерапия. Рассмотрена научно-практическая связь с другими медицинскими дисциплинами.

Afecțiunile digestive la copii au importanță medico-socială deoarece afectează calitatea vieții adultului, având o continuitate începând din copilărie. Structura nosologică a bolilor digestive la copii, manifestările clinice și evolutive ale bolilor digestive se deosebesc de cele ale adultului. Printre cauzele principale ale maladiilor tractului digestiv la copii sunt: alimentația artificială și diversificarea timpurie a hranei la copilul sub un an de viață, tulburările nutriționale (congenitale și dobândite), abuzul alimentar condimentat și unilateral, obezitatea, infecțiile și parazitozele, automedicația și abuzul medicamentos, calitatea insuficientă a apei și a produselor alimentare, stresul, supraîncărcarea fizică și psihoemoțională a copiilor.

Progresele gastroenterologiei și hepatologiei pediatrice în Republica Moldova au început în anii '79-80 ai secolului trecut, cu crearea primei unități de pediatru consultant gastroenterolog, la decizia Primăriei Chișinău în 1979, iar mai târziu – cu înființarea serviciului de endoscopie digestivă pediatrică în 1980, a 20 de paturi de profil gastroenterologic în 1982, de hepatologie pediatrică în 1985 în cadrul Spitalului Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga” (actualmente „Clinica Emilian Coțaga”, Institutul Mamei și Copilului) și a secției de gastroenterologie pediatrică în Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”. Implementarea noilor tehnologii și metode diagnostice, așa ca esofagoduode-

nogastroscoopia (EGDS), sonografia abdominală, hepatobilioscintigrafia, rectocolonoscoopia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, biopsia hepatică, cuantificarea gradului de fibroză hepatică și activitate inflamatorie prin elastometria hepatică (Fibroscan) și FibroTestul, au permis modificarea ponderii și structurii nosologice a maladiilor digestive la copii (fig. 1). Astfel, în perioada anilor 2007-2014, maladiile digestive la copii în structura prevalenței generale a maladiilor la copii ocupau locul II, după cele respiratorii, iar din 2015 – locul V (fig. 1). Implementarea metodelor diagnostice noi (biochimice, imunologice, morfologice, microbiologice, virusologice, genetice) au contribuit la explicarea etiopatogenetică a esenței maladiilor digestive la copii.

În nomenclatura bolilor digestive la copii au apărut maladii noi, specifice anterior doar adultului, de exemplu boala de reflux gastroesofagiană, esofagita Barrett, boala ulceroasă, maladia Crohn, celiachia, anomaliile sistemului biliar, litiaza biliară, pancreatita acută și cronică, mucoviscidoza, hepatitele virale cronice B, C, D, autoimune, toxice medicamentoase, maladiile parazitare. Aprobarea clasificărilor internaționale ale maladiilor cronice digestive la copii a permis ajustarea lor și formularea indicațiilor metodice, a protocoalelor și standardelor clinice naționale. Producerea de noi remedii medicamentoase pediatrice și schemele revoluționare

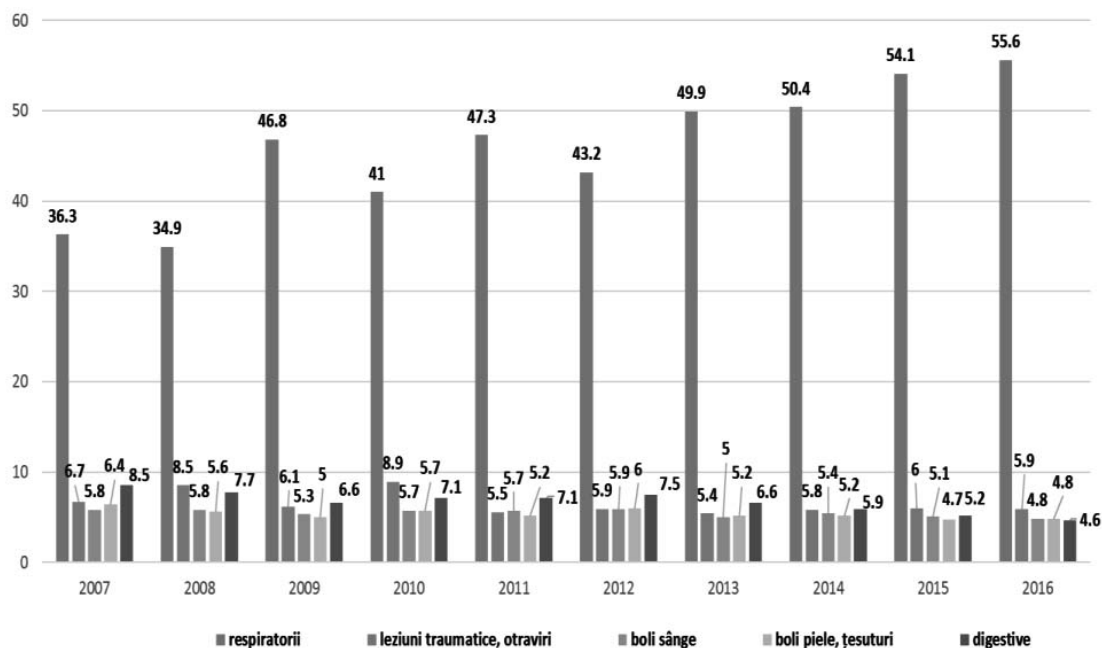


Fig. 1. Dinamica prevalenței celor mai frecvente maladii la copii în perioada anilor 2007-2016 în Republica Moldova (ANMS, 2017)

de tratament în hepatitele cronice virale B și C la copii, aplicarea metodelor de detoxifiere extracorporeală și transplant hepatic au favorizat noi speranțe la viață pentru copiii cu patologii hepatice decompensate.

În structura morbidității bolilor digestive la copii, ponderea cea mai mare le revine bolilor tractului digestiv superior (boala de reflux gastroesofagian, esofagitele, gastritele, duodenitele, boala ulceroasă a duodenului), urmate de cele ale tractului inferior și bolile cronice ale sistemului hepatobiliar. În cele mai dese cazuri medicul practician se întâlnește cu afectarea asociată a bolilor digestive, diagnosticul precoce fiind unul dificil și tardiv. O importanță majoră în depistarea bolilor cronice digestive la copii are EGDS cu determinarea

concomitentă a pH-ului gastric și a H.pylori, iar la indicații clinice, efectuarea biopsiei gastrice – „standardul de aur”. În plan mondial, EGDS la copii a fost efectuată pentru prima dată în 1973, iar în Republica Moldova – în 1980. Datorită cercetărilor științifice din anii '80, Robin Warren (1979) și Barry Marshall (1981) au izolat și cultivat bacteria *Helicobacter pylori*, responsabilă în cea mai mare parte de patologia tractului digestiv superior. EGDS la copii de diferită vârstă a depășit demult necesitatea de a fi prerogativa secțiilor specializate de gastroenterologie pediatrică [6,7]. Controversata ipoteză privind existența „portajului” de H. pylori fără semne clinice și modificări endoscopice la copii a primit răspuns cert și definit prin studii epidemiologice prospective și multicentrice la copii [7].

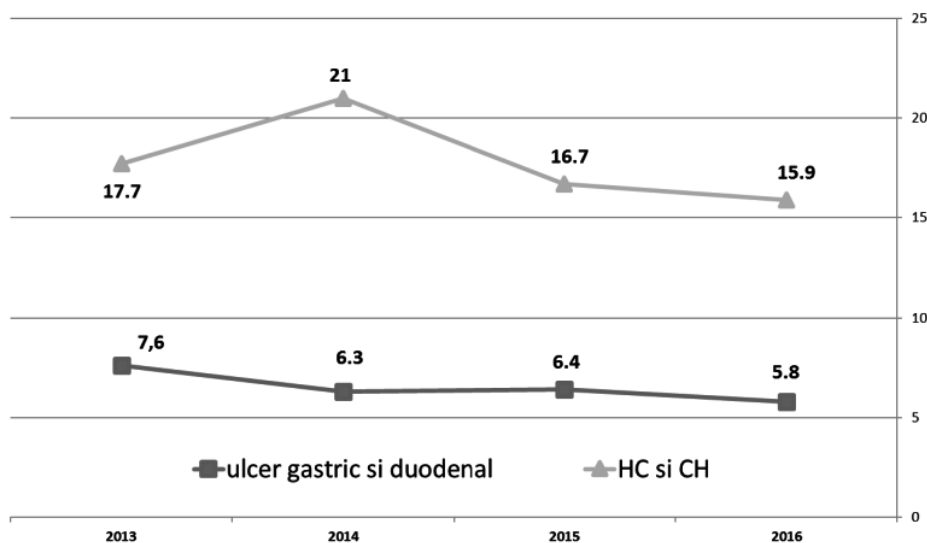


Fig. 2. Dinamica prevalenței bolii ulceroase și a hepatitelor cronice la copii în perioada anilor 2013-2016 în Republica Moldova (ANMS, 2017)

Cercetările științifice din ultimii ani au permis elucidarea particularităților etio-patogenetice și evolutive ale infecției cu *H.pylori* la copii și ajustarea schemelor terapeutice de eradicare a ei. Astfel, în republică s-a diminuat numărul copiilor cu ulcer duodenal, gastrite și duodenite cronice asociate infecției, cu hepatite cronice și ciroză hepatică (fig. 3). Studii pediatrice, efectuate timp de 2 ani pe un lot de copii cu infecția cronică cu *H. Pylori*, au demonstrat efectele colonizării mucoasei gastrice cu *H. pylori*, care duc la atrofia acesteia în timp, la dezvoltarea metaplaziei intestinale și evoluția în cancerogeneză [6,7].

Infecția cronică cu *H.pylori* la copii devine o problemă socială, deoarece în ultimii ani tot mai frecvent apar forme de infecție cu *H.pylori* cu transmitere intrafamilială de către membrii familiei. În prezent, pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la copii sunt recomandate scheme cu triplă sau cvadruplă terapie (de I, II, III linie, inclusiv în caz de rezistență microbiană). Deseori microbul este rezistent la terapia clasică de eradicare, inclusiv în cazul administrării metronidazolului (în 26-57%) sau claritomicinei (sub 25%), motivul principal fiind administrările anterioare defectuoase și abuzive de

antibiotice la copii și formarea rezistenței microbiene. Actualmente, drept tratament efectiv și netoxic pentru copii sunt recomandate nitrofuranele (nifuroxazid) [7]. Tratamentul complex al copiilor și membrilor familiei lor privind eradicarea infecției cu *H.pylori* este costisitor, iar rentabilitatea, cost-eficiența necesită o analiză minuțioasă farmaco-economică. Terapia de eradicare a infecției cu *H.pylori* la copii nu rezolvă pe deplin problemele patologiei gastro-digestive, deoarece după stoparea terapiei de eradicare și hiposecreției are loc restabilirea funcției secretorii gastrice și micșorarea celei motorii, cu instalarea refluxului gastroesofagian [7]. Acestea justifică necesitatea administrării în continuare a tratamentelor de restabilire a activității motorii gastrice și prin administrarea antiacidelor, concomitent cu reabilitarea fizică și neuropsihică a copiilor. S-a demonstrat că în 53,1% din cazuri copiii prezintă maladii digestive asociate ale esofagului, stomacului și duodenului [7].

Perfectarea continuă și ajustarea tehnicilor endoscopice utilizate la copiii cu afecțiuni digestive, ne permite utilizarea videoendoscopiei și a videocapsulei la copiii mai mari de 10 ani (fig. 3).



Fig. 3. Videocapsula și imaginile endoscopice ale leziunilor mucoasei tractului digestiv

Metoda endoscopică cu videocapsula este utilizată cu succes la copii în Rusia din 2001 și permite vizualizarea și înregistrarea modificărilor mucoasei intestinului subțire și gros, unde colonoscopia este dificilă sau nu este posibil de utilizat [3,6,7]. Videocapsula este de uz unic, are lungimea de 26 mm și diametrul de 11 mm și conține o minicameră video colorată. Pacientul înghite videocapsula și o păstrează în tractul digestiv 8 ore, având un regim liber de salon. Imaginile sunt transmise de un receptor senzorial amplasat pe corpul pacientului, care se păstrează într-un dispozitiv de înregistrare pe care pacientul îl poartă în centură. Informația obținută este descifrată de specialist și transcrisă pe disc.

În ultimii ani, o atenție sporită se atribuie tulburărilor funcționale digestive la copii ținând cont de revizuirea criteriilor diagnostice în 2016 (Criterii ROMA IV). În versiunea nouă s-a fundamentat modelul conceptului biopsihosocial patogenetic și a fost formulată definiția tulburărilor funcționale digestive, fiind utilizată metoda de excludere Delphi. Tulburările funcționale digestive constituie grupa de stări reversibile, care fiind nedea-

gnosticate timpuriu creează substratul pentru formarea patologiei organice [3,6].

Ultrasonografia organelor abdominale a devenit o metodă universală de primă necesitate în practica medicilor de familie și a pediatrilor, care permite evaluarea instrumentală a modificărilor patologice ale organelor tractului digestiv. Această metodă este una neinvazivă pentru copii și are un potențial înalt informativ și diagnostic. Examenul sonografic al organelor abdominale cu proba cu dejun și evaluarea pre-/ și postprandială a funcțiilor motorii ale veziculei biliare și ale pancreasului permite precizarea patologiei organice și determină necesitatea în tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară [7].

O problemă majoră în plan diagnostic și curativ la copii constituie afecțiunile inflamatorii acute și cronice ale colecistului și ale căilor biliare, litiaza biliară [4,6,7]. Sunt cazuri de diagnostic al litiazei biliare intrauterin la făt, dar și al copilului la I an de viață. Numărul acestor maladii la copii rămâne subestimat, iar cauzele apariției sunt puțin studiate. Sunt necesare studii științifice privind mecanis-

mele formării litiazei biliare la copii, rolul microelementelor esențiale în patogeneză. Diagnosticul colecistitei cronice alitiazice la copii rămâne unul dificil din lipsa criteriilor certe, iar diagnosticarea colesterozei confirmă prezența tulburărilor severe metabolice în vezicula biliară la copii. Afecțiunile hepatobiliare de genă parazită (ascaridiază, opistorhoză, fascioloză și stosomiază) și modificările morfofuncționale în căile biliare reprezintă o altă problemă dificilă atât diagnostică cât și terapeutică. Confirmarea diagnosticului în baza criteriilor imunoserologice este dificilă, iar terapia antiparazită frecvent are consecințe nedorite [7].

Pancreatita acută (PA) și cronică (PC) la copii sunt maladii rar întâlnite și reprezintă o problemă dificilă în gastroenterologia pediatrică, deoarece criteriile diagnostice la această categorie de pacienți nu sunt unificate iar clasificarea PC necesită a fi revizuită cu explicarea cauzelor posibile: toxică, idiopatică, genetică, alcoolică, congenitală, obstructivă. Pancreatita acută în forma edematos-indurativă necesită terapie intensivă conservatoare sub supravegherea chirurgului, iar formele

pancreonecrotice sunt urgențe și necesită intervenție chirurgicală. Pancreatita cronică (PC) la copii se întâlnește de 2 ori mai rar decât la adulți constituind sub 6-10%, iar precizarea diagnosticului necesită examinări costisitoare, estimarea funcției exocrine și endocrine prin testarea profilului glicemic și a elastazei 1 pancreatice în sânge (specifică PA) și în materii fecale (specifică PC). Managementul terapeutic al PC la copii este unul complex și costisitor. Pancreato-colangiografia retrogradă la copii este rar efectuată, cu toate că se regăsește în protocolul diagnostic pediatric, însă aceasta are un risc major de complicații, este dificilă în executare sub aspect tehnic. Totodată, supradiagnosticarea sau neestimarea unor modificări sonografice ale pancreasului, veziculi biliare, ficatului și lipsa unui studiu multilateral al cauzelor adevărate ale acestor modificări au ca urmare hiperdiagnosticul PA și PC, tratamente nejustificate și îndelungate cu enzime pancreatice. Terminologia de „pancreatită reactivă” și „dispancreatism” utilizată anterior și-a depășit actualitatea nemaifiind utilizată de pediatri-gastroenterologi [7].

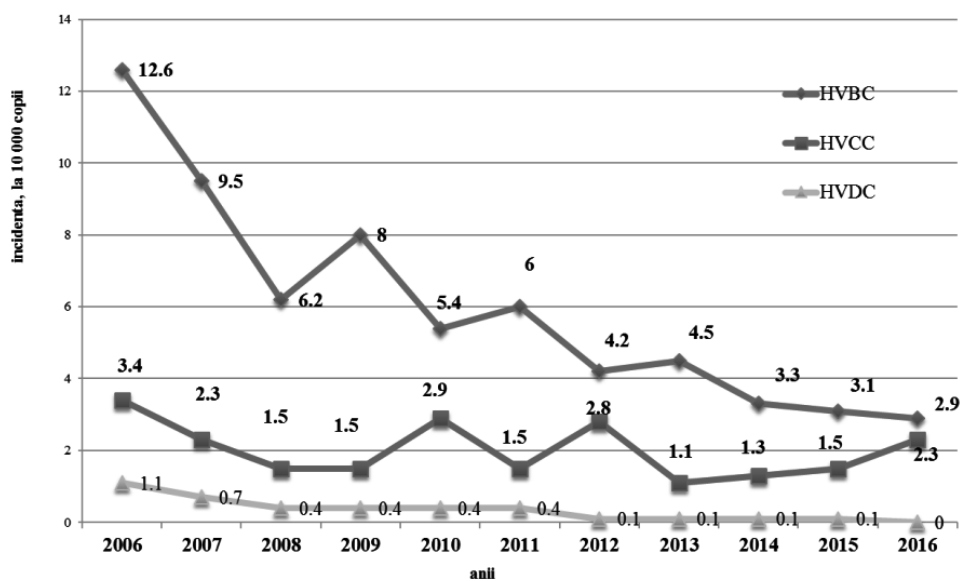


Fig. 4. Dinamica incidenței prin HVBC, C, D la copii în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

Dezvoltarea rapidă a tehnologiilor diagnostice imunoserologice avansate de laborator pentru determinarea imunoenzimatică a anticorpilor de clasa IgM (fază acută) și IgG (fază cronică) și testele de aviditate, a antigenilor, diagnosticul molecular (PCR – metoda de polimerizare în lanț) și aprecierea cantitativă (în timp real) a ADN și ARN VHB, VHC, VHD, a virusurilor hepatotrope G, E, CMV, EVB, HSV au permis precizarea etiologiei virale și extinderea listei alfabetice a hepatitelor acute și cronice la copii (fig. 3) [1,9,10]. Cu eforturi comune ale specialiștilor (epidemiologi, virusologi, infecționiști, gastroenterologi pentru adulți și pediatri) din teritoriu au fost elaborate și aplicate în practica medicală Programele Naționale (de imunoprofilaxie, combatere a hepatitelor virale B, C, D în

republică) care au permis diminuarea incidenței (fig. 4) și prevalenței (fig. 5) morbidității prin hepatite virale B, D și C cronice la copii și micșorarea numărului de copii aflați în evidență (fig. 6) [1,2,5,9].

La finele anului 2017 și începutul anului 2018, în republică se aflau în evidență 135 de copii în vârstă de 0-17 ani, 11 luni, 29 de zile, dintre care 109 cu hepatite cronice nevirale, 16 – cu hepatită virală B cronică (HVBC), 9 – cu hepatită virală C cronică (HVCC) și 1 copil cu hepatită virală D cronică (fig. 6). În 2016-2017 au fost revoluționare modificate schemele de tratament al HVBC la copii cu recomandarea prioritară a entecavirului la cei mai mari de 2 ani, a adefovirului și tenofovirului disoproxil fumarat la copiii mai mari de 12 ani, a lamivudinei și mai

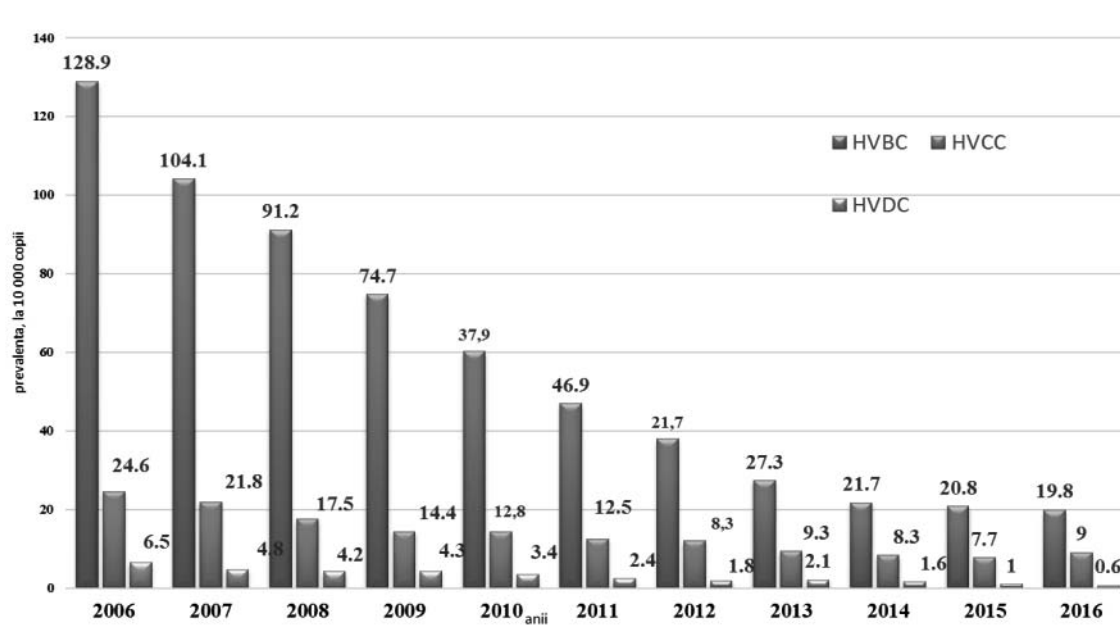


Fig. 5. Dinamica prevalenței morbidității prin HCV B, C, D la copii în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

apoi a peginterferonului – la cei mai mari de 2 ani [2,10]. De menționat că a fost aprobat tratamentul antiviral cu lamivudină în HVBC la femeile gravide în ultimul trimestru în cazul viremiei înalte VHB pentru prevenirea formelor perinatale [2,10]. În aprilie 2017, Agenția

Europeană a medicamentului a aprobat tratamentul copiilor de vârstă 12-17 ani suferinzi de HVCC cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir pentru genotipurile 1, 4, 5 și 6 și sofosbuvir și ribavirină pentru genotipurile 2 și 3 [5,10,11].

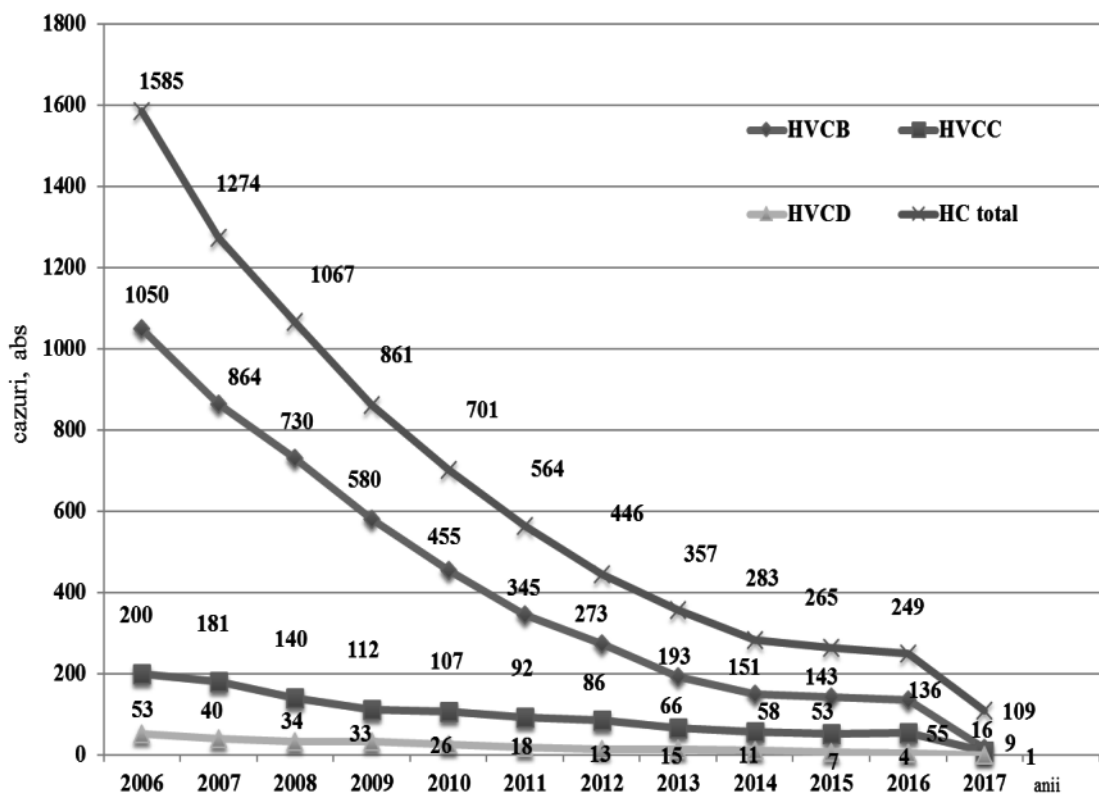


Fig. 6. Dinamica bolnavilor (nr abs, cazuri noi) aflați în evidență cu HCV B, C, D în Republica Moldova în perioada 2006-2016, Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018

Astfel, tratamentul cu interferon nu mai este de preferat, fiind în derulare studiul privind regimul terapeutic antiviral cu remedii fără interferon (DAA) la copiii cu HVCC în vârstă de 3-12 ani. Concomitent cu succesele în diagnosticul și tratamentul hepatitelor virale B, C cronice la copii, au fost realizate progrese în depistarea, confirmarea genético-moleculară a maladiilor metabolice ale ficatului așa ca maladia Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa 1 antitripsină, mucoviscidoza, cu crearea registrului național de evidență a bolnavilor, a maladiilor ereditare (galactozemia, mucopolisaharidozelor, glicogenezelor) cu implicare hepatică [4,9].

O problemă diagnostică și terapeutică dificilă reprezintă hepatita autoimună frecvent diagnosticată la copiii de vârstă mică, precum și steatohepatita nealcoolică și boala grasă nealcoolică a ficatului la adolescenți. Este dificilă confirmarea diagnosticului de hepatită toxică medicamentoasă la copii, evoluția căreia este imprezvizibilă și necesitând terapie hormonală, boală frecvent latentă, fără semne clinico-paraclinice manifeste, unicul criteriu diagnostic fiind scorul RUCAM. Ca rezultat al hepatotoxicității, se dezvoltă insuficiența hepatică acută și necesitatea în tratament extracorporal de detoxifiere (hepatodializă, hemodializă) sau transplant hepatic. Cea mai frecventă formă de hepatită toxică medicamentoasă este cea prin supradozarea paracetamolului sau prin combinarea cu antiinflamatoare nesteroidiene, prin automedicație a sindromului febril, fără a consulta medicul de familie sau pediatrul. Determinarea cantitativă a concentrației paracetamolului în sânge este o prerogativă de perspectivă. Administrarea timpurie a antidotului paracetamolului N-acetilcisteinei este unica posibilitate de a preveni agravarea hepatitei la copii [4].

Diminuarea morbidității prin gastroenterocolitele acute la copiii de vârstă fragedă, promovarea alimentării la sân și diversificarea corectă la 1 an de viață, respectarea normelor echilibrate și raționale de alimentare a copiilor sugari la diferite vârste decretate și la mamele care alăptează, la preșcolari și cei școlarizați, utilizarea rațională a terapiei medicamentoase și, în special, a antibioticoterapiei la copii sunt momentele prioritare ale gastroenterologiei pediatrice. Problemele tulburărilor microbiotei intestinale și utilizarea pre- și probioticele sunt actuale la copiii cu patologie digestivă, însă rămân a fi puțin studiate. Importanță majoră reprezintă diareea asociată antibioterapiei, care poate evolua sever, cu hemocolită și deshidratare. Tulburările microbiotei intestinale la copii sunt dependente de tipul alimentării, de dozele remediilor medicamentoase utilizate, de calitatea apei și a alimentelor, de factorii mediului ambiant. Cu toate că tulburările microbiotei intestinale reprezintă stări ce nu pot fi încadrate în entități nosologice aprobate, medicul practician este obligat să ia în considerare și să facă corecții pentru restabilirea florei. Gastroenterologia și hepatologia pediatrică este strâns legată de nutrițologie, deoarece baza unei dezvoltări armonioase a copilului la diferite vârste începe cu prima alipire a copilului

nou-născut la sânul mamei. Menținerea alimentării la sân pe un termen mai mare constituie substratul de bază al profilaxiei infecțiilor intestinale la sugari. Carențele nutriționale cantitative și calitative alimentare la copii, malnutriția protein-energetică dobândită sunt factori predispozanți la maladiile digestive cronice, astfel fiind afectată creșterea normală a copiilor. Astăzi în plan științifico-practic sunt puse bazele geneticii nutriționale, care are drept obiect de studiu influența calității alimentației asupra metabolismului copilului (nutrigenomica) și rolul genotipului în formarea maladiilor metabolice (nutrigenetica), [9]. Programarea metabolică în perioada antenatală, precum și acțiunea directă și indirectă a componentelor chimice din alimentele utilizate de gravidă au un rol important asupra genomului uman. În anumite condiții și în genotip concret dietele alimentare pot deveni un factor important de risc pentru diverse boli, iar prin intermediul dietelor pot fi tratate și prevenite anumite maladii cronice [9].

O verigă slabă în gastroenterologia și hepatologia pediatrică este reabilitarea copiilor cu maladii cronice digestive. Sunt necesare instituții medico-profilactice de reabilitare și specialiști pediatri gastroenterologi, care vor respecta consecutivitatea organizațională între instituțiile medico-sanitare publice de ambulatoriu – staționar – de reabilitare pentru creșterea calității asistenței medicale specializate copiilor cu patologie digestivă cronică. Datorită cercetărilor fundamentale în medicina contemporană astăzi intervine necesitatea ca gastroenterologia pediatrică să existe ca disciplină separată, iar maladiile tractului digestiv la copiii de diferită vârstă să fie studiate profund și multilateral. Astfel, gastroenterologia pediatrică națională se va manifesta practic și științific, progresând împreună cu celelalte specialități pediatrice, se va afirma rolul important al gastroenterologului pediatru. Aceste succese ale întregului sistem de sănătate vor permite creșterea calității procesului diagnostic și terapeutic ale maladiilor tractului digestiv și hepatobiliar la copii, precum și ajustarea calității asistenței medicale specializate pediatrice la standardele internaționale.

Bibliografie

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. V. 69, Issue 2, p. 461-511.
2. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Clinical Practice Guidelines. Journal of Hepatology 2017, v. 67, p. 370-398
3. Douglas A. Drossman. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016, v. 150, p.1262-1279.
4. Uchaikin V.F, Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. Infectious hepatology. Moscow. GEOTAR – Media, 2012, 640 p.

5. European Association for Study of Liver. EASL. Recommendation on treatment of hepatitis C. *J Hepatology*, 2015, vol.63 (1), p.199-236.
6. ESPGHAN. Clinical Practice Guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. In: *Journal of Hepatology*, 2013, vol. 59, p. 463-467.
7. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. Москва, 2018, № 63(3), с.9-12.
8. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в пост-геномный период. *Вопросы детской диетологии*, 2012, № 10 (1), с. 44-52.
9. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Chișinău, 2016. 180 p.
10. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis, 2016-2021. Switzerland. WHO/HIV/2016.06. 56 p. E-mail: hepatitis@who.int (Vizitat 15 mai, 2017).
11. Raportul anual al Centrului Național de Management în Sănătate pentru anii 2006 – 2016. www.ms.md. (vizitat 14 aprilie, 2017).

CORINA CAZAN

BACTERIAL SUPERINFECTION OF THE RESPIRATORY VIRUSES

Universitatea Lucian Blaga Sibiu (Lucian Blaga University Sibiu, România)
Spital Clinic de Pediatrie Sibiu (Pediatric Clinic Hospital Sibiu, România)
Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil
(Research and Telemedicine Center of Neurological Diseases in Children)

REZUMAT

SUPRAINFECTIA BACTERIANA A INFECTIILOR RESPIRATORII VIRALE

Actualitatea temei. Suprainfecția bacteriană a infecțiilor respiratorii virale este un fapt confirmat, atât prin diagnosticul clinic, cât și cel molecular. *Material și metodă.* Au fost luate în considerare studiile care au recrutat pacienți de vârstă pediatrică în vederea identificării virale, bacteriene, precum și coinfecția viro-bacteriană și suprainfecția bacteriană a infecțiilor respiratorii virale premonitorii. *Rezultate.* Studiile au consemnat creșterea incidenței patogenilor virali odată cu dezvoltarea tehnicilor de detecție moleculară, modificarea etiologiei bacteriene odată cu introducerea vaccinării conjugate antipneumococice. Coinfecția viro-bacteriană sau prezența concomitentă a mai multor tulpini virale cresc severitatea bolii, cu o staționare de lungă durată în unitățile de terapie intensivă. *Concluzii.* Suprainfecția bacteriană a infecțiilor respiratorii virale rămâne un fapt, cu implicare terapeutică și evolutivă. **Cuvinte cheie:** patogenii respiratori virali și bacterieni, infecția respiratorie virală, coinfecția viro-bacteriană, suprainfecția bacteriană.

SUMMARY

BACTERIAL SUPERINFECTION OF THE RESPIRATORY VIRUSES

Theme topicality. Bacterial superinfection of the respiratory viruses is a confirm fact, either by clinical diagnosis, and molecular one. *Material and methods.* It were considered some studies which have been recruited pediatric patients for viral and bacterial identification, also for viral and bacterial coinfection and superinfection of the premonitory viral respiratory infection. *Results.* The studies have been recorded an increase incidence of viral pathogens with the improvement of molecular detection techniques, and the bacterial etiology changes with the introduction of conjugate pneumococcal vaccin. Viral and bacterial coinfection or the concomitant presence of a multiple viral strains increase the severity of disease, with a long length-of-stay in pediatric intensive care units. *Conclusions.* Bacterial superinfection of viral respiratory infection remains a fact, with therapeutic and evolutive implication. **Keywords:** viral and bacterial respiratory pathogens, viral and bacterial coinfection, bacterial superinfection.

Introduction

Viral infection-bacterial infection relationship (coinfection, superinfection). In prevaccinal era (conjugate pneumococcal vaccin), *S. Pneumoniae* was considered bacteriologic leader causing lower airways infection, respectively pneumonia (community-acquired)⁴. *S. Pneumoniae* has followed, as frequency, by *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Moraxella catarrhalis*. Enteric gram-negative bacteria and those intracellular and atypical (*Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*)^{13,15,25} were also reported. With introduction of multi-valent and conjugate haemophilus and pneumococcal vaccine, the frequency of community-acquired pneumonia was significant reduced in countries with a complete national program of vaccination. In developing countries, with an incomplete vaccine program, bacteria remains the main etiologic factor of community-acquired pneumonia.

With the improvement of molecular diagnosis, viruses with respiratory tropism are detected with a higher frequency in children diagnosed with pneumonia, especially those younger than 5 years. The most frequent viruses are respiratory syncytial virus, influenza, parainfluenza, rhinovirus and adenovirus¹². The newest molecular techniques have allowed identification of metapneumovirus, human coronavirus, and human bocavirus. In industrialized countries up to 81 % children with community-acquired pneumonia claim viral etiology, especially respiratory syncytial virus (up to 48 %).

It exists more and more evidences regarding the important role of respiratory viruses in facilitating bacterial colonization in child. Most of those refer to lower airways infection, respectively pneumonia (community-acquired pneumonia). The mechanism is not totally known, either the facilitating bacterial colonization is producing directly, or viruses contribute of development of severe forms of

disease. Viruses make a vulnerability of host respiratory epithelium, thus favoring the initiation of respiratory bacterial infection. If the bacterial etiology is significant influenced by conjugate pneumococcal vaccine, *S. pneumoniae* infection being the leader of bacterial infection, the viral etiology being influenced only by improvement of viral techniques detection, the most frequent viruses have been influenza, respiratory syncytial virus, parainfluenza and adenovirus^{30,31}. And the invasive pneumococcal infection has observed mostly in the context of viruses¹⁹. The proof of viral and bacterial coinfection is certain, in or not directly relationship with bacterial superinfection of respiratory viral infection. A trial made in South Africa which included children with conjugate pneumococcal vaccination has proven a decrease of pneumonia with *S. pneumoniae* incidence, also of viral pneumoniae, just in context of respiratory viruses and pneumococcus relationship^{26,27}. Much more than that, the Australian¹² statistical data have shown a decrease of viral pneumonia incidence as effect of pneumococcal vaccination. The respiratory syncytial virus has recorded as favorable factor of bacterial colonization with *H. influenzae* and *S. aureus* in 25 % of hospitalized patients with severe form of A type influenza infection during 2000 pandemia²³. The patients which have presented viral and bacterial coinfection have presented a severe evolution, with ventilator support and long length-of-stay in intensive care unit^{23,24}.

Methodology. The relationship between naso-pharyngeal pathogens and the form of severity of lower airways infection has studied in a couple of clinical studies. The naso-pharyngeal pathogens could be considered as predictive factors for pneumonia severity in child. A study made in USA has demonstrated a link between respiratory syncytial virus infection and long hospitalization, respiratory failure and intensive treatment. In Vietnam, children with radiologic confirmed pneumonia were detected with pneumococcal infection in a much larger proportion than other etiology, and the pneumococcus presence was 15 times more in patients with viral and bacterial coinfection. Other studies, in Kenya and Holland have reported a nasopharyngeal load of respiratory syncytial virus in children with severe forms of disease.

In comparison with many studies with the same target – the determination of community-acquired pneumonia etiology, a few studies have included healthy children or asymptomatic ones, as control group. The naso-pharyngeal carriage was frequent associated with healthy children or asymptomatic ones. Are required studies which must use supplement investigation to certify that asymptomatic carriage is a fact in healthy population, and its involvement in community-acquired pneumonia become a challenge.

Although the conjugate pneumococcal vaccination has reduced a lot the hospitalization rate of community-ac-

quired pneumonia in industrialized countries, pneumococcus remains an important pathogen regarding non-vaccin serotype with severe and complicate pneumonia potential (inclusively, empiema).

The incidence of viral infection, bacterial infection, viral and bacterial coinfection and bacterial superinfection varies according to level of income country, patient age and utilized sample (naso-pharyngeal fluid, sputum, broncho-alveolar fluid)³².

Results. Start with 1993-1995 period, in Finland²², a study which included children younger than 18 years, diagnosed with community-acquired pneumonia has shown the presence in naso-pharyngeal aspiration of viral pathogen in 62 percent, and of a bacterial pathogen in 53 percent. The pathogens frequency was: *S. pneumoniae* 37 %, respiratory syncytial virus 29 %, human rhinovirus 24 %, parainfluenza 10 %, *H. influenzae* 9 %, adenovirus and *M. pneumoniae* each one 7 %, influenza and *Moraxella catarrhalis* each one 4 %.

The other study²⁹, performed in 1999-2000 period, made in USA, which included children 6 weeks-17 years old, diagnosed with pneumonia, has showed the following pathogens in naso-pharyngeal aspirate: *S. pneumoniae* 44 %, influenza 21 %, *M. pneumoniae* 14 %, respiratory syncytial virus and parainfluenza each 13 %, *Chlamydia pneumoniae* 9 %, adenovirus 7 %, rhinovirus 3 %.

In 2001-2002 period were performed two studies:

- in Italy¹⁰, children 3 months-16 years old, diagnosed with pneumonia, used naso-pharyngeal swab and blood culture as a detection methods (*M. pneumoniae* 27 %, *S. pneumoniae* 18 %, human parainfluenza 12 %, influenza 9 %, human metapneumovirus 5 %);
- in Japan³⁶, children 1 month-13 years old, diagnosed with pneumonia, used naso-pharyngeal swab and blood culture as a detection methods (respiratory syncytial virus 48%, *S. pneumoniae* 36 %, *H. influenzae* 26 %, influenza 22 %, *M. pneumoniae* 17 %, parainfluenza 14 %).

In 2003-2005 period, in Switzerland⁵, was initiated a study which recruited children 2 months-5 years old, diagnosed with pneumonia. The results revealed the presence in the naso-pharyngeal aspirate of the following respiratory pathogens: bacteria, 72 percent (*S. pneumoniae*, 46 %; *M. pneumoniae*, 11 %; *C. pneumoniae*, 7 %) and viruses, 67 percent (human rhinovirus, 20 %; influenza, 14 %; respiratory syncytial virus and human metapneumovirus, each 13 %; adenovirus, 7 %).

Other study, performed in 2004-2006 period, in Spain⁸, recruited children younger than 3 years, diagnosed with pneumonia, use for pathogen detection naso-pharyngeal aspirate. The study showed the following results: viral and bacterial coinfection (30 %), viruses 67 percent (respiratory syncytial virus 20 %, human bocavirus and

rhinovirus each 14 %, human metapneumovirus 12 %, parainfluenza 11 %, influenza 7 %).

A study from USA³⁴, performed between 2005-2007 period, with patients younger than 3 years, revealed the following:

- for diagnosis of airways infection, with samples from blood and naso-pharyngeal swab, were identified viral pathogens in 90 percent (human rhinovirus 44 %, adenovirus 30 %, respiratory syncytial virus 23 %, parainfluenza 18 %, human metapneumovirus 15 %) and bacteria in 3 percent (*S. pneumoniae* 2 %);
- for asymptomatics, with samples from naso-pharyngeal swab, were identified viral pathogens in 52 percent (human rhinovirus 33 %, adenovirus 16 %, human metapneumovirus 7 %, respiratory syncytial virus 4 % and parainfluenzae 3 %).

The same differentiation, children with respiratory infection and asymptomatics, was performed in a study from Holland²⁰, in 2007-2009 period, children younger than 6 years, with samples collected from nasal fluid:

- for airways infection, the viral pathogens were present in 72 percent (respiratory syncytial virus 26 %, human rhinovirus 20 %, adenovirus 9 %, metapneumovirus and influenza each 6 %);
- for asymptomatics, the viral pathogens were present in 26 percent (human rhinovirus 16 %, adenovirus 9 %, human coronavirus 5 %, influenza 3 % and respiratory syncytial virus 1 %).

In 2006-2007 period, in Finland¹⁶, was initiated a study which recruited children 6 months-15 years old, diagnosed with pneumonia. The results revealed the sputum presence of the following pathogens: bacteria, 91 percent (*S. pneumoniae*, 50 %; *H. influenza*, 38 %; *S. aureus*, 13 %) and viruses, 72 percent (human rhinovirus, 30 %; bocavirus, 18 %; metapneumovirus, 14 %, parainfluenza, 8 %; respiratory syncytial virus, 7 %).

A study performed in Holland³⁵, in 2008-2011 period, with patients 3 months-16 years old, showed the following:

- for airways infection, with samples from blood and naso-pharyngeal swab, were identified bacterial pathogens (*S. pneumoniae* 28 %, *Moraxella catarrhalis* 23 %, *M. pneumoniae* and *H. influenzae* each 16 %, *S. aureus* 10 %);
- for asymptomatics, with samples from blood and naso-pharyngeal swab, were identified bacterial pathogens (*S. pneumoniae* 28 %, *M. pneumoniae* 21 %, *S. aureus* 21 %, *Moraxella catarrhalis* 18 %, *H. influenzae* 15 %).

Other study performed in USA¹⁸, between 2010-2012, with patients younger than 18 years, evidenced the following:

- for pneumonia diagnosis, with samples from blood and naso-pharyngeal swab, were identified viral pathogens in 66 percent (respiratory syncytial virus 28 %, human rhinovirus 27 %, human metapneumovirus 13 %, adenovirus 11 % and influenza 7 %), bacterial pathogens in 8 percent (*M. pneumoniae* 8 % and *S. pneumoniae* 4 %);
- for asymptomatics, with samples from naso-pharyngeal swab, were identified viral pathogens represented by human rhinovirus in 17 percent (other viruses, less than 3 % percent); viral and bacterial coinfection was identified in 7 percent.

A study performed in Sweden³³, in 2011-2014 period, in children younger than 5 years, has shown the following results:

- in children with pneumonia, from naso-pharyngeal aspirate, were identified viral pathogens in 81 percent (respiratory syncytial virus 32 %, human metapneumovirus and human rhinovirus each 23 % and adenovirus 15 %)
- in asymptomatic, from naso-pharyngeal swab, were identified viral pathogens in 56 percent (human rhinovirus 27 %, human bocavirus 21 %, coronavirus 12 %, adenovirus 7 %, respiratory syncytial virus 6 %).

Discussions. As can be seen in the presented studies the frequency of respiratory pathogens varies from country to country, according with income level, vaccination program, detection methods used, samples used. Over the decades, with the conjugate pneumococcal vaccine initiation, the *S. pneumoniae* frequency significant decreased (from 37 % to 4 %). According as, with the improvement of molecular detection techniques, the frequency of viral pathogens increased. The last years studies propose as target the viral and bacterial coinfection detection.

The distribution of identified pathogens in community-acquired pneumonia is variable from country to country^{1,11,17,21,28}. Thus:

- for viral pathogens
 - respiratory syncytial virus was detected in a high percent in Kenya (34 %), Nigeria (30,4 %) and USA (28 %) and almost insignificant in Gambia (4 %);
 - rhinovirus was detected in a high percent in USA (27 %) and much less in Great Britain (8,5 %)
 - human metapneumovirus, the most detected in USA (13 %) and insignificant in Great Britain (0,7 %)
 - influenza, in the same percent of detection (between 2 and 7,4 %), knowing the fact that both the virus and the vaccine have the strongest impact in community
 - bocavirus was reported in a less percent and only

- in a few countries (3,3 %, in Great Britain and 4 %, in Gambia)
- adenovirus presented the most important detection in USA (11 %)
- parainfluenza, with the big rate of detection in Nigeria (19,5 %)
- for bacterial pathogens
 - *S. pneumoniae*, detected in an extreme percent in Gambia (91 %), and in the opposite percent in USA (4 %)
 - *H. influenzae*, detected in 23 percent in Gambia and 2,3 percent in Great Britain
 - *A Streptococcus*, detected in 10,5 percent in Great Britain and 1 percent in USA
 - *S. aureus*, detected in an important percent only in Nigeria
 - *M. pneumoniae*, (8-9,9 percent)
 - *Moraxella catarrhalis*, in 2,3 percent in Great Britain
 - *Klebsiella pneumoniae*, 15,3 percent in Nigeria and insignificant one in Great Britain (0,8 percent).

The results per se are influenced by sample methods of detection of respiratory pathogens. This stage of diagnosis (molecular diagnosis) become very important, especially in the situation when clinics and radiologic exam are not able to sustain the diagnosis of pneumonia (community-acquired).

The British Thoracic Society and The Infectious Disease Society of America guidelines recommend the PCR viral tests or immunofluorescence, while for bacterial detection the methods varied according to the forms of gravity of infection.

In Great Britain are used the following tests: blood culture, real-time PCR, naso-pharyngeal fluid, pleural culture, pneumococcal antigen test, endotracheal tube aspirate, broncho-alveolar fluid.

In USA are used the following tests: blood culture, naso-pharyngeal fluids, oro-pharyngeal fluids, pleural culture, broncho-alveolar fluid, culture from endotracheal tube aspirate.

In Gambia are used the following tests: culture from broncho-alveolar and pleural fluid for non-molecular serotypes, uniplex and multiplex PCR, multilocular sequence typing, molecular serotyping.

The viral diagnosis has been revolutionized in the last 20 years, with ADN detection. With the routinely multiplex PCR technology use in community-acquired pneumonia diagnosis in child, the presence of multiple viral pathogens become a fact, with a rate of 30-40 percent of 4 different types at a single case⁷.

The significance of this multiple presence remain unclear⁶. For respiratory syncytial virus the coinfection with other viruses creates an increase severity of disease⁹. Recent identified, human bocavirus was associated with a rate of 83 percent of coinfection, when the pathogen represents the etiologic factor per se or an exacerbation factor, or an accidental detection. This context remains unclear. The significance threshold utilization for real-time qPCR¹⁴ for estimative viral load has significance in association with evidence clinics of a viral infection.

The determination of viral etiology represents a challenge in countries where the molecular diagnosis is not routinely used. There are some studies which demonstrated a high specificity and a negative predictive value in detection of parainfluenza and adenovirus from naso-pharyngeal aspirate, but a discordance between broncho-alveolar fluid and naso-pharyngeal fluid in detection of bacterial infection.

Concluzii. It is widely accepted the idea of bacterial infection that follow a viral one. The ideal bacterial identification is that one which utilized a sample directly obtains by lung without any host flora contamination. It is very interesting the fact that the viral identification from broncho-alveolar aspirate has a lower rate comparing with naso-pharyngeal aspirate. The blood culture has a limited place (because a higher rate of false positive results). Stupum cultures have a limit regarding the modality of collection (after hypersaline solution nebulization or thoracic wall percussion, with the possibility of contamination from upper airways). Conversely, the serologic tests are considerate the diagnosis gold-standard for bacterial pathogens (*M. pneumoniae* and *S. pneumoniae*). The last generation is considered the multilocular sequence, and for the future the technology of isothermal amplification.

These molecular detection techniques brought major changes in the etiology of respiratory airways infection. What was believed in the past (bronchiolitis, due to respiratory syncytial virus, does not known the bacterial superinfection) seems to be not longer support today (respiratory syncytial virus not only are the favorizant factor for bacterial superinfection, but the coinfection produced a severe form of disease).

LITERATURE LIST

1. Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, Kazungu S, Abwao J, Bett A, Lassauniere R, Kresfelder T, Cane PA, Venter M, Scott JA, Nokes DJ. 2010. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA* 303:2051–2057. doi:10.1001/jama.2010.675. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
2. Blyth CC, Webb SA, Kok J, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:168–76.

- [doi:10.1111/j.1750-2659.2012.00360.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00360.x) [PMC free article] [PubMed]
3. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003057 [doi:10.1371/journal.ppat.1003057](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057) [PMC free article] [PubMed]
 4. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, et al. Community-acquired pneumonia in children. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 3:S49–S52. [doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.07.023](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.023) [PubMed]
 5. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168:1429–36. [doi:10.1007/s00431-009-0943-y](https://doi.org/10.1007/s00431-009-0943-y) [PubMed]
 6. Chappell KJ, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection is Associated with Increased Bacterial Load in the Upper Respiratory Tract in Young Children. *J Medical Microbiol Diagnosis* 2013;S1:005.
 7. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, et al. Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:460–6. [doi:10.1097/INF.0b013e31828683ce](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828683ce) [PMC free article] [PubMed]
 8. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80:1843–9. [doi:10.1002/jmv.21271](https://doi.org/10.1002/jmv.21271) [PubMed]
 9. DeVincenzo JP, El Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005;191:1861–8. [doi:10.1086/430008](https://doi.org/10.1086/430008) [PubMed]
 10. Don M, Fasoli L, Paldanius M, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005;37:806–12. [doi:10.1080/00365540500262435](https://doi.org/10.1080/00365540500262435) [PubMed]
 11. Elemraid MA, Sails AD, Eltringham GJA, Perry JD, Rushton SP, Spencer DA, Thomas MF, Eastham KM, Hampton F, Gennery AR, Clark JE. 2013. Aetiology of paediatric pneumonia after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Eur Respir J* 42:1595–1603. [doi:10.1183/09031936.00199112](https://doi.org/10.1183/09031936.00199112). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
 12. Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, et al. The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469,589 births (1996–2012). *Clin Infect Dis* 2017. [doi:10.1093/cid/cix923](https://doi.org/10.1093/cid/cix923) [PubMed]
 13. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1(Suppl 1):S37–S46. [doi:10.1093/clinids/17.Supplement_1.S37](https://doi.org/10.1093/clinids/17.Supplement_1.S37) [PubMed]
 14. Fuller JA, Njenga MK, Bigogo G, et al. Association of the CT values of real-time PCR of viral upper respiratory tract infection with clinical severity, Kenya. *J Med Virol* 2013;85:924–32. [doi:10.1002/jmv.23455](https://doi.org/10.1002/jmv.23455) [PubMed]
 15. Grayston JT, Aldous MB, Easton A, et al. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. *J Infect Dis* 1993;168:1231–5. [doi:10.1093/infdis/168.5.1231](https://doi.org/10.1093/infdis/168.5.1231) [PubMed]
 16. Honkinen M, Lahti E, Österback R, et al. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:300–7. [doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x) [PubMed]
 17. Howie SRC, Morris GAJ, Tokarz R, Ebruke BE, Machuka EM, Ideh RC, Chimah O, Secka O, Townend J, Dione M, Oluwalana C, Njie M, Jallow M, Hill PC, Antonio M, Greenwood B, Briese T, Mulholland K, Corrah T, Lipkin WI, Adegbola RA. 2014. Etiology of severe childhood pneumonia in The Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of lung and pleural aspirate samples. *Clin Infect Dis* 59:682–685. [doi:10.1093/cid/ciu384](https://doi.org/10.1093/cid/ciu384). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
 18. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372:835–45. [doi:10.1056/NEJMoa1405870](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870) [PMC free article] [PubMed]
 19. Jansen AG, Sanders EA, Van Der Ende A, et al. Invasive pneumococcal and meningococcal disease: association with influenza virus and respiratory syncytial virus activity? *Epidemiol Infect* 2008;136:1448–54. [doi:10.1017/S0950268807000271](https://doi.org/10.1017/S0950268807000271) [PMC free article] [PubMed]
 20. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011;49:2631–6. [doi:10.1128/JCM.02094-10](https://doi.org/10.1128/JCM.02094-10) [PMC free article] [PubMed]
 21. Johnson A-WBR, Osinusi K, Aderele WI, Gbadero DA, Olaleye OD, Adeyemi-Doro FAB. 2008. Etiologic agents and outcome determinants of community-acquired pneumonia in urban children: a hospital-based study. *J Natl Med A* 100:370–385. [doi:10.1016/S0027-9684\(15\)31269-4](https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)31269-4). [PubMed] [CrossRef]
 22. Juvén T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293–8. [doi:10.1097/00006454-200004000-00006](https://doi.org/10.1097/00006454-200004000-00006) [PubMed]

23. Kash JC, Taubenberger JK. The role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol* 2015;185:1528–36. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.030 [PMC free article] [PubMed]
24. Kneyber MC, Blussé van Oud-Alblas H, van Vliet M, et al. Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *Intensive Care Med* 2005;31:680–5. doi:10.1007/s00134-005-2614-4 [PubMed]
25. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109–14. doi:10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x [PubMed]
26. Madhi SA, Klugman KP.; Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811–3. doi:10.1038/nm1077 [PubMed]
27. Manikam L, Lakhanpaul M. Epidemiology of community acquired pneumonia. *Paediatr Child Health* 2012;22:299–306. doi:10.1016/j.paed.2012.05.002
28. Mathew JL, Singhi S, Ray P, Hagel E, Saghafian-Hendengren S, Bansal A, Ygberg S, Sodhi KS, Kumar BV, Nilsson A. 2015. Etiology of community acquired pneumonia among children in India: prospective, cohort study. *J Glob Health* 5:050418. doi:10.7189/jogh.05.020418. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
29. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701–7. doi:10.1542/peds.113.4.701 [PubMed]
30. Murdoch DR, Jennings LC. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. *J Infect* 2009;58:37–46. doi:10.1016/j.jinf.2008.10.011 [PubMed]
31. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893–902. doi:10.1016/S0140-6736(09)61204-6 [PubMed]
32. Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:60–9. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.012 [PubMed]
33. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015;70:847–53. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206933 [PubMed]
34. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol* 2010;82:1282–90. doi:10.1002/jmv.21790 [PubMed]
35. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013;10:e1001444 doi:10.1371/journal.pmed.1001444 [PMC free article] [PubMed]
36. Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother* 2006;12:372–9. doi:10.1007/s10156-006-0476-5 [PubMed]

LUMINIȚA DOBROTĂ, CORNELIA CALCAI

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN OUTPATIENT CARE

Universitatea Lucian Blaga Sibiu, România (Lucian Blaga University Sibiu, România)

REZUMAT

DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI DE LABORATOR AMBULATORIU ÎN PNEUMONIA COMUNITARĂ

Actualitatea temei. De-a lungul ultimilor ani, odată cu îmbunătățirea metodelor de diagnostic molecular, a introducerii în programul de vaccinare a vaccinului conjugat antipneumococic, definiția pneumoniei comunitare a necesitat numeroase evaluări. *Material și metodă.* Ghidurile OMS pentru țările slab și mediu dezvoltate, precum și recomandările Societății Toracice din Marea Britanie și a Societății Americane de Boli Infecțioase au stabilit criteriile clinice și radiologice de diagnostic în pneumonia comunitară. *Rezultate.* Preocuparea societăților amintite în stabilirea definiției de caz a pneumoniei comunitare vine din constatarea practică a excesului de diagnostic, exces care se soldează cu excesul de antibioterapie. *Concluzii.* Diagnosticul de laborator, inclusiv diagnosticul molecular, contribuie la stabilirea diagnosticului final de pneumonie comunitară.

Cuvinte cheie: pneumonie comunitară la copil, criterii clinice și radiologice, diagnostic de laborator

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY AMBULATORY DIAGNOSIS IN COMMUNITY-BASED PNEUMONIA

Theme topicality. Over the years, along with the improvement of molecular diagnosis, the introduction of vaccination program of conjugate pneumococcal vaccin, the definition of community-acquired pneumonia needs to be often evaluated. *Material and methods.* The World Health Organization guidelines for developing countries as well as those of British Thoracic Society and Infectious Disease Society of America for industrialized countries have established the clinical and radiological criteria for community-acquired pneumonia. *Results.* The concern of mentioned societies in case-definition elaboration comes from the practical finding of overdiagnosis, the excess that is solves with overuse of antibiotics. *Conclusions.* The laboratory diagnosis, molecular diagnosis, inclusively, contributes to the final diagnosis of community-acquired pneumonia. **Keywords:** community-acquired pneumonia in child, clinical and radiological criteria, laboratory diagnosis.

Introduction. Pneumonia continues to be the leading cause of death among children less than 5 years of age. With all the improvements made in pediatric practice in recent years with the aim of lowering the mortality rate, pneumonia remains the single major cause of death in children, with the exception of neonatal period. The 2013 statistical data emphasize 900.000 deaths through pneumonia of a total of 6,3 millions of deaths in child⁹. In the last 10 years the real improvements have been made regarding pneumonia risk factors and etiology, the case definition standardizing, the preventional means regarding vaccination and, not least, the improvements of curative treatment^{10,11}. These interventions varies from country to country and, generally, remain suboptimal¹³.

The community-acquired pneumonia definition varies from source to source. From a pathologic point of view,

pneumonia is considered an infection of lung parenchyma (infection of lower respiratory tract). By a clinical point of view, the community-acquired pneumonia is defined as the presence of characteristic signs and symptoms in a previously healthy children and due to an infection which has been acquired outside the hospital^{2,7}. Both, the British Thoracic Society and Infectious Disease Society of America agreed that thoracic radiography is not always able to support the diagnosis of pneumonia².

Methodology – clinical diagnosis of pneumonia. Children who suffered by community-acquired pneumonia could present different signs and stadies of illness which can create difficulties in diagnosis protocolization. Symptoms, like fever, cough, dyspnea, wheezing, thoracic and abdominal pain, lethargy, vomits, headache could also be the indicators of other diseases (sepsis, congenital

heart malformations, severe anemia, bronchial asthma) compared with typical symptomatology observed at physical exam (tachypnea, tachycardia, hypoxia, respiratory distress – abdominal breathing, recession, nasal flaring –, rales and prolonged expiration. The frequency of these symptoms are variable, which confers complexity to diagnosis¹⁴.

Results. The WHO guidelines admit that tachypnea is the main indicator of community-acquired pneumonia, tachypnea presence arguing the antibiotic therapy. In this context, the diagnostic prioritization reduced a lot the risk of death, despite the risk of overdiagnosis. A study⁶ with 516 children diagnosed with pneumonia, using the WHO definition, and which were assessed 4 days later, showed only 35,9 % pneumonia as final diagnosis. The other children were defined as wheezing (42,8 %), respiratory mixed disease (18,6 %), and even disease of other organs, other than lung (2,7 %). The overdiagnosis leads to antibiotic overuse. In developing countries it is noted an pneumonia overdiagnosis to the detriment of bronchial asthma, with significant consequences on respiratory morbidity and mortality⁶.

Discussions. The benefit of WHO guidelines concerning pneumonia diagnosis consist in those of the most simple clinical signs use for directly optimal therapeutic approach. The industrialized countries benefit from an easy access to radiologic exam, during hospitalization, exam which highlights consolidation process, pulmonary infiltrates and air bronchograms⁷. The value of pulmonary radiography is important in excluding some complications, such as pleural effusion, cardiac failure, or pulmonary edema. The British Thoracic Society does not routinely recommend it in patients who are managed in the community.

Returning to the role of tachypnea in the delimitation of pneumonia severity, it's association with dyspnea, hypoxia, fever, increase tachypnea sensitivity. A meta-analysis¹⁵ of a 18 studies from developing countries identified the predictive role of radiological pneumonia in the presence of tachypnea > 50/minute at any ages, of grunting, chest in-drawing, and nasal flaring. But, the result of different studies is often heterogenous, limiting the interpretation of the signs possible to predict^{4,16}.

The chest radiography is considered the gold-standard of diagnosis in pneumonia. It also because the changes observed at pulmonary exam could be subjective, and the clinical definition of pneumonia is, sometimes, unspecific. In 2005, with the end of the study of conjugate pneumococcal vaccin⁵, WHO was standardized the description of pulmonary radiography considering those group of children with a great probability of pneumococcal pneumonia. The term of „patent consolidation” was described as dense and heterogenous opacity which occupied a part or a pulmonary lobe, or the whole lung. The others „infiltrates”, including the linear and heterogenous densities, peribronchic incarceration, the little and

heterogenous infiltrates, are not enough to be considered as pulmonary consolidation. Also, the little areas of atelectasis need to be distinguished by pulmonary consolidation, even if this is difficult in practice. The primary patent consolidation includes the patent consolidation associated with pleural effusions and the little infiltrates as described above.

The WHO case-pulmonary X-ray definition does not intend to differentiate bacterial from viral etiology, rather to defined a subset of pulmonary cases in which the pneumococcal infection has a great probability. A big question mark is put regarding the radiological repetitiveness of pneumonia, not so much in terms of lobar density as perihilar infiltrates. Many of children with severe pulmonary disease do not presented patent consolidation. By reviewing the case-definition of presumptive bacterial pneumonia, WHO has (re)defined the alveolar consolidation, even for the radiological changes, associated with high values of C reactive protein (> 40 mg/L). This new definition had a superior sensitivity.

Although many studies have proved the efficacy of conjugate pneumococcal vaccin in prevention of bacterial pneumonia in children bigger than 16 weeks old and HIV uninfected, there are not enough evidences to prove that the conjugate pneumococcal vaccine could improve the radiological changes of pneumococcal pneumonia.

The national guidelines from industrialized countries and the WHO recommendation for developing countries specified that the pulmonary radiography does not required routinely effecting in case of pneumonia managed in community. The indications include the pneumonia cases which required hospitalization, severe hypoxemia and respiratory syndrome, initial antibiotic therapy failure, suspicion of comorbidities existence (tuberculosis, foreign body aspiration) or complications. Pulmonary ultrasonography will be able to represent a promising way to pneumonia diagnosis in child.

Until that moment, the clinical features of community-acquired pneumonia are differentiate according to development status of the country the patients are coming from, according to severity degree of disease, and age, too (especially, for industrialized countries).

Thus, for children coming from industrialized countries, the clinical features of community-acquired pneumonia are the following^{7,16}:

- mild and moderate pneumonia
 - in infants
 - fever < 38,5°C
 - respiratory rate < 50/minut
 - mild recession
 - after infancy
 - fever < 38,5°C

- respiratory rate < 50/minut
- mild dyspnea
- severe pneumonia
 - in infants
 - taking full feeds
 - fever > 38,5°C
 - respiratory rate > 70/minut
 - moderate or severe recession
 - respiratory failure
 - tachycardia
 - capillary refill time > 2 seconds
 - intermitent apnea
 - not taking full feeds
 - after infancy
 - no vomiting
 - fever > 38,5°C
 - respiratory rate > 50/minut
 - moderate or severe recession
 - tachycardia
 - capillary refill time > 2 seconds
 - not taking full feeds.

For children coming from development countries, the clinical features of community-acquired pneumonia are not differentiate according to age, and the description is made only for severe and very severe pneumonia^{7,16}.

Thus:

- severe pneumonia
 - tachypnea more than 50/minute, between 2-11 months
 - tachypnea more than 40/minute, between 1-5 years
 - chest indrawing
- very severe pneumonia
 - cough and difficulty of breathing, associated with
 - oxygen saturation < 90 % or central cyanosis
 - severe respiratory distress
 - general danger signs (inability to breastfeed or drink, letarghy or reduced level of of consciousness, seizures).

Laboratory diagnosis referred to inflammatory markers (especially, reactive C protein, delimited by 40 mg/L value) and molecular diagnosis. The molecular diag-

nosis facilities have allowed the detection of respiratory viruses (either as primary pathogens, or susceptibility for secondary infection) or bacteria, using qPCR³. Many of respiratory pathogens, known as a cause of pneumonia have been identified at asymptomatic children, so that their contribution on community-acquired pneumonia pathogenity remains unclear¹². In this context, the respiratory pathogens identification, causing pneumonia, remains a continued challenge, whatever the specimens used (blood, broncho-alveolar fluid, pleural fluid)^{1,8}.

Conclusions. With all the actual limitations in diagnosis of community-acquired pneumonia, the appearance of the new technologies and the rapid tests perspectives are very attractive. For the clinican, the ability of a rapid diagnosis in community-acquired pneumonia and the ability to distinguish the specific etiological agent, either bacterial or viral, or both, would prove invaluable in directing the adequate use of antibiotics.

LITERATURE LIST

1. Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, Kazungu S, Abwao J, Bett A, Lassauniere R, Kresfelder T, Cane PA, Venter M, Scott JA, Nokes DJ. 2010. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA* 303:2051–2057. doi:10.1001/jama.2010.675. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
2. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. 2011. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 53:e25–e76. doi:10.1093/cid/cir531. [PubMed] [CrossRef]
3. Brotons P, de Paz HD, Esteva C, Latorre I, Muñoz-Almagro C. 2016. Validation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid diagnosis of pertussis infection in nasopharyngeal samples. *Expert Rev Mol Diagn* 16:125–130. doi:10.1586/14737159.2016.1112741. [PubMed] [CrossRef]
4. Clark JE, Hammal D, Spencer D, Hampton F. 2007. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 92:394–398. doi:10.1136/adc.2006.097402. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
5. Elemraid MA, Sails AD, Eltringham GJA, Perry JD, Rushton SP, Spencer DA, Thomas MF, Eastham KM, Hampton F, Gennery AR, Clark JE. 2013. Aetiology of paediatric pneumonia after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Eur Respir J* 42:1595–1603. doi:10.1183/09031936.00199112. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

6. Gowraiah V, Awasthi S, Kapoor R, Sahana D, Venkatesh P, Gangadhar B, Awasthi A, Verma A, Pai N, Seear M. 2014. Can we distinguish pneumonia from wheezy diseases in tachypnoeic children under low-resource conditions? A prospective observational study in four Indian hospitals. *Arch Dis Child* 99:899–906. doi:10.1136/archdischild-2013-305740. [PubMed] [CrossRef]
7. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A., British Thoracic Society Standards of Care Committee. 2011. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 66:ii1–ii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598. [PubMed] [CrossRef]
8. Howie SRC, Morris GAJ, Tokarz R, Ebruke BE, Machuka EM, Ideh RC, Chimah O, Secka O, Townend J, Dione M, Oluwalana C, Njie M, Jallow M, Hill PC, Antonio M, Greenwood B, Briese T, Mulholland K, Corrah T, Lipkin WI, Adegbola RA. 2014. Etiology of severe childhood pneumonia in The Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of lung and pleural aspirate samples. *Clin Infect Dis* 59:682–685. doi:10.1093/cid/ciu384. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
9. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L. 2015. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 372:835–845. doi:10.1056/NEJMoa1405870. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
10. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. 2015. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 385:430–440. doi:10.1016/S0140-6736(14)61698-6. [PubMed] [CrossRef]
11. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. 2013. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004874. doi:10.1002/14651858.CD004874.pub4. [PubMed] [CrossRef]
12. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. 2015. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol* 53:1–5. doi:10.1007/s12275-015-4656-9. [PubMed] [CrossRef]
13. Ostergaard MS, Nantanda R, Tumwine JK, Aabenhuss R. 2012. Childhood asthma in low income countries: an invisible killer? *Prim Care Resp J* 21:214–219. doi:10.4104/pcrj.2012.00038. [PubMed] [CrossRef]
14. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D’Acremont V. 2015. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 15:439–450. doi:10.1016/S1473-3099(15)70017-4. [PubMed] [CrossRef]
15. Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. 2012. Application of the World Health Organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 31:561–564. doi:10.1097/INF.0b013e31824da716. [PubMed] [CrossRef]
16. World Health Organization. 2014. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities. WHO, Geneva, Switzerland: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-pneumonia-treatment/en/

BOGDAN NEAMTU¹, IOANA MATA CUTA², SVETLANA HADJU³

ETIOPATHOGENESIS OF ACUTE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

¹ Faculty of Medicine, Lucian Blaga University Sibiu, Romania

² Faculty of Medicine, Lucian Blaga University Sibiu, Romania

³ State Medical and Pharmaceutical University, „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Mother and Child Institute, National Epileptology Center

ABSTRACT

Acute community pneumonia etiology is related to age and immune system status. Certain age groups (neonates, infants, ante-preschools, preschoolers, schoolchildren, adolescents, patients with severe immunosuppression) reveal particular aspects in immune defense mechanisms (macrophages, neutrophils, lymphocytes and eosinophils) and nonimmune responses (aerodynamic filtration of inhaled particle size, shape, electrostatic charge, cough reflex, mucociliary clearance, lysozyme, complement, defensins). Firstly, this review tackles the main mechanisms involved in airway permeability, alveolar ventilation and perfusion impairments, gas exchange and cellular metabolism alterations affecting vital tissues and organs. Then, the focus is on the age related pathogens interaction with the host defence systems, in different age groups.

EPIDEMIOLOGY

According to UNICEF, pediatric pneumonia accounts for 3.0 million deaths annually with a peak in the developing countries. The severe outcome is primarily related to co-morbidities such as chronic pulmonary diseases, congenital heart diseases and immunosuppression. However, community pneumonia is one of the most frequent morbidity causes in industrialised countries.

BACKGROUND

Lower respiratory tract infections are the leading causes of death worldwide. In the developing countries, this diagnosis is usually based on supporting the radiological examination although WHO admits the clinical criteria. A pneumonic process is either a consequence of direct infection of the pulmonary parenchyma or is the local septic complication of an extrapulmonary or systemic infectious process. Pneumonia associates different mechanisms' impairments involving airway permeability, ventilation and alveolar perfusion. Eventually, gas exchange and cellular metabolism in vital tissues and organs are altered.

PATOPHYSIOLOGY

In pneumonia, the infectious agent overcomes immune and nonimmune mechanisms. Lysozyme, complement, defensins, macrophages, neutrophils, eosinophils, mastocytes and lymphocytes interplay in the immune mechanisms (innate and adaptive). The aerodynamic filtration of inhaled particle size, electrostatic charge, cough reflex, mucociliary clearance intervene in the nonimmune processes of clearance.

Respiratory tract defense mechanisms

Systemic and respiratory defense mechanisms are either nonspecific against any invasive agent or specific for different antigenic determinants. In the fetus and newborn, many of the mechanisms are compromised with breaks and the consequent impairment of structure and lung function. (1)

Non-specific mechanisms include glottis, vocal cords, mucociliary apparatus, airway secretions, migratory and fixed phagocytes, non-specific antimicrobial proteins, opsonins.

The associated reflexes of upper airways anatomical structures(CRS)limit the particles entry. Epithelial cells in trachea and bronchi present a coordinated movement that tends to remove the particles and mucus from distal respiratory structures and alveoli.

Airways' secretions provide a physical barrier diminishing epithelial adherence and subsequent microorganisms invasion. Fibronectin and other proteins bind microbes facilitating phagocytes ingestion. The alveolar and distal airway secretions include: 1. the surfactant augmenting opsonization and phagocytosis of pathogens; 2.proteins associated with surfactant A (Sp-A) and D (Sp-D) modulating phagocytosis and production of phagocytes generating reactive oxygen radicals and development of cytokines, 3.inhibitory and direct microbicidal agents such as iron-binding proteins, lysozyme and defensins, 4. respiratory airway commensal bacteria (alpha-hemolytic streptococcus and coagulase-negative staphylococcus) attached to the mucosa and releasing bacteriocins and other substances that prevent adherence, replication and possible opportunistic invasion of different pathogenic strains.

Usually there is a sterile respiratory mucosa at birth. Later, it becomes colonized by microorganisms from mother or environment. Children requiring endotracheal intubation are at high risk for a fast access of pathogens to distal respiratory structures and ciliary clearance overcoming. In addition, delivery of high oxygen concentrations and pressures in the airway as well as large volumes of intrapulmonary gas may interfere with ciliary function and mucosal integrity. As a consequence, an increased physical disturbance of the epithelial and mucosal barriers ensues. The use of less invasive respiratory support means, such as nasal ventilation, nasal positive airway positive pressure (CPAP) and nasal cannula (conventional or humidified high throughput) may produce to a lower degree the lung and parenchymal mucosal disturbances. Still, these impairments are almost always present.

IMMUNE DEFENSE SYSTEMS

Immunological defense mechanisms against specific pathogens are represented by specific lymphocytes sensitised after antigens presentation to macrophages. These mechanisms include cytotoxic, killer, suppressor and memory functions; systemic and secretory antibodies; consecutive cascades of cytokines, complement, vasomotor regulatory molecules, haemostatic factors and other agents. Secretory antibodies are typically multimeric and contain secretory components and J chains that make them more opsonizable and more resistant to microbial proteases. IgGs, for example, have an opsonising role for alveolar macrophages, forming immune complexes with antigens. Many of the biochemical cascades triggered by specific immune responses serve to isolate microbial invasion thru phagocyte recruitment amplification and concentration in the affected sites disrupting microbes structural and metabolic integrity. The role of these cascades in triggering apoptosis both in the host and the invading cells is still under research. Secretory antibodies and mucosal lymphoid tissue are absent or minimal in the first month of postnatal life. Systemic antibodies can enter lung tissue and usually consist of maternally derived passive antibodies. Specific systemic antibodies may be generated, but many components of the immune system are relatively slow.

Complement components are generally reduced to 50% of its concentration in older children although alternative pathway components are present in sufficient amounts to serve as effective opsonins. In neonates, granulocytes number frequently decreases in response to early infection as well as in non-inflammatory processes such as maternal preeclampsia. Moreover, phagocytes move much more slowly to the inflammatory site, whether it is an infectious outbreak or a tissue necrosis event. Once reaching the target, phagocytes ingest the invaders less efficiently even though intracellular microbicide activities seem to be normal. Intercellular communications through cytokines and other mediators are blocked.

Overall, in fetus and newborns, there is a slower, less effective and less concentrated inflammatory response than in older children. The infection is less localizable and ineffectively inhibited by host defense.

PATHOLOGY

Pneumonia is characterised by terminal air space and alveolar inflammation in response to the invasion of an infectious agent in the lungs due to inhalation or haematogenic dissemination. The inflammatory cascade triggers plasma extravasation and surfactant loss, resulting in air loss and parenchymal enhancing. The active inflammatory response often determines the target migration of phagocytes, the release of toxic substances from granules and other microbicidal vacuoles, and the initiation of poorly adapted cascades (e.g., complement, coagulation, cytokines). These cascades can directly disrupt host tissues and can alter endothelial and epithelial integrity, vasomotor tone, intravascular haemostasis, and activation status of fixed and migratory phagocytes at the inflammatory site. The apoptosis role in pneumonia is not well understood. Pulmonary lesions are caused directly and/or indirectly by the invasion of microorganisms or foreign materials, and by the poor, imprecise a responses of the host's defense system on the healthy host tissues. The uninterrupted hosts defense system with consequently severe secondary lesions are even worse than the invading agent itself. Pathogen synthesis and secretion of microbial enzymes, proteins, toxic lipids and toxins disrupt host cell membranes, alter cellular metabolism and extracellular matrix with direct invasion. This matrix has an inhibitory effect on microbial migration. Indirect lesions are mediated by structural molecules such as endotoxin, leucocidin and toxin 1 (TSST-1). These molecules can alter local vasomotor tone and integrity, the characteristics of the infused tissue, generally providing oxygen and nutrients to remove waste from local tissues (2, 3). At a macroscopic level, invading agents and host defense tend to increase the tone and resistance of smooth airway muscles, mucus secretion and the presence of inflammatory cells and debris in the secretions. The excessive mucus can further enhance respiratory tract resistance partially or totally obstructing the airways causing local emphysema (air capture), atelectasis, and the increase of alveolar dead space. Endothelial and alveolar epithelial integrity impairments may allow the surfactant to be inactivated by the proteinaceous exudate which can be further exacerbated by the direct effects of pathogenic microorganisms and/or meconium.

The main consequences are the following: 1. the airway conduction is affected by a much greater resistance and can become obstructive; 2. the alveoli may become atelectatic or hyperexpanded; 3. the alveolar perfusion may be significantly disturbed; and 4. the multiple tissues and cell populations of the lungs and other parts of the body maintain lesions that increase the basic (O₂) and (CO₂)

removal requirements at a time when the lungs are less able to do so.

Alveolar diffusion barriers may increase, possible intrapulmonary shifts may worsen, and altered V/Q ratio may further damage gas exchange despite endogenous homeostatic attempts to improve communication via regional airways and through constriction or vasodilation. Since the myocardium has to work harder to overcome the changes in pulmonary vascular resistance related to pneumonic process (see above), the lungs may be less able to deliver O₂ and remove venous blood CO₂. Infection spreading or the inflammatory response, either systemically or in other focal areas, exacerbates the situation. Viral infections are characterised by mononuclear cells accumulation in the submucosa and perivascular space, resulting in partial airway obstruction. Patients with these infections have asthma (wheezing) and subcrepitan syndrome. The disease progresses when alveolar type II cells lose structural integrity, and surfactant production is diminished, a hyaline membrane is formed, and pulmonary edema ensues. In bacterial infections, the alveoli are filled with protein, triggering a rapid influx of erythrocytes and polymorphonuclear cells (red hepatosis), followed by fibrin deposition and inflammatory cell degradation (grey hepatosis). During resolution, intra-alveolar debris are ingested and removed from alveolar macrophages.

Four stages of lobar pneumonia have been described. In the first stage, within 24 hours of the infecting moment, the lung is microscopically characterised by vascular congestion and alveolar edema. There are many bacteria and some neutrophils present. The 2nd stage of "red hepatosis" (2-3 days) reveals the presence of many erythrocytes, neutrophils, desquamated epithelial cells and fibrin in the alveoli. In the 3rd stage, "grey hepatic phase" (2-3 days), the lung is brown-grey to yellow due to fibrinopurulent exudation, erythrocytes' degradation and hemosiderin. Fibrinogen inflammation can result in resolution or organisation and pleural adhesions. Resorption and pulmonary architecture restoration occur in the final stage(4th).

Bronchopneumonia is a non-uniform condensation syndrome involving one or more lobes. It usually affects pulmonary areas dependent on the inhaled airflow, a model that can be associated with the aspiration of the oropharyngeal content. The neutrophil exudate is centred on the bronchi and bronchioles, with a centrifugal spread in the adjacent alveoli.

Interstitial pneumonia is a non-uniform or diffuse inflammation involving interstitium. It is characterised by lymphocyte infiltration and macrophages. Alveoli do not contain significant exudates but protein-rich hyaline membranes, similar to those found in adult respiratory distress syndrome (ARDS) which can delineate alveolar spaces. Bacterial superimposed infection on viral pneumonia can also produce a mixed pattern of inflammation

of the interstitial and alveolar airspace. Millitary bronchopneumonia is a term attributed to multiple discrete lesions resulting from the spread of the pathogen into the lungs through blood flow. It is the consequence of the various degrees of immunodepression for tuberculosis(TB), histoplasmosis and coccidioidomycosis. Millitary bronchopneumonia can manifest as granulomas with caseous necrosis. Millitary bronchopneumonia in herpes viruses, cytomegalovirus (CMV) or varicella-zoster virus infections in patients with severely depressed immunity results in many acute necrotic hemorrhagic lesions.

ETIOLOGY

Pneumonia can be caused by many microorganisms. The clinical suspicion of a certain etiology is suggested by the anamnestic-clinical data. While virtually any microorganism can lead to pneumonia, specific bacterial, viral, fungal and mycobacterial infections are the most common in previously healthy children. Age of infection, exposure history, risk factors for unusual pathogens, and history of immunization provide clues for the infective agent. In a prospective multicenter study, 154 hospitalized children with acute community-acquired pneumonia (PAC), were completely screened for the etiology. A pathogen was identified in 79% of cases. The pyogenic bacteria were identified in 60% of cases, 73% of which were due to *Streptococcus pneumoniae*. Atypical germs such as *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were detected in 14% and 9%, respectively. Viruses were documented in 45% of children. From these cases, 23% had concomitant viral and bacterial disease. In the study, pre-school children had as many episodes of lower respiratory tract infections due to atypical bacteria as the older children. Multivariate analyzes showed that the high temperatures (>38.4 °C) recorded 72 hours after admission to hospital and the presence of pleural effusions were significantly associated with bacterial pneumonia (4). Different etiological agents vary according to age groups (ie newborns, infants, toddlers, preschool children, school-age children and young teenagers, older teenagers).

NEONATES

In newborns (0-30 days age old) the bacteria responsible for premature neonatal sepsis are usually involved in the pneumonia etiology. This reveals the role played by maternal genital tract and the gastrointestinal tract flora. Infections with Group B *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes* or Gram-negative (e.g., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) are common causes of bacterial pneumonia. These pathogens can be acquired in the uterus, by aspiration of organisms present in the utero-vaginal canal, or by postnatal contact with other people or with contaminated equipment. The *Streptococcus* Group B (GBS) group was the most commonly bacterial isolate in most locations from the late 1960s to the late 1990s.

During this period the impact of intrapartum chemoprophylaxis in reducing neonatal and maternal infection with this agent became evident. Since then, *E. coli* has become the most commonly bacterial isolate among infants from VLBW (1500 g or less)(5). Other potential bacterial organisms include unstable *Haemophilus influenzae* (NTHi), other Gram-negative bacilli, Enterococci, *Staphylococcus aureus*.

Some perinatal infective microorganisms cause the disease only after birth: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Pneumocystis Carinii*. *Chlamydia trachomatis* is transmitted at birth during transit through the infected pelvic genitals. Neonates are asymptomatic within the first 24 hours and develop pneumonia 2 weeks after birth. Group B streptococcal infections are most often transmitted to the fetus in the uterus due to the streptococcal colonization of the mother's vagina and cervix. Chronic congenital infections with CMV, *Treponema pallidum* (causing white pneumonia) or *Toxoplasma gondii* start with pneumonia during the first 24 hours of life. Clinically, other organs are also affected. Acute viral infections occur in neonates less frequently than in older children. Respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequently isolated viral strain. The protection of newborns and infants from such infections is accomplished by maternal antibodies transfer. Premature babies do not benefit from sufficient immunoglobulin transplacental transfer [Ig G] which makes them vulnerable to CRI infections. Premature babies may also have chronic pulmonary disease that associates bronchial hyperreactivity, fewer functional alveoli, and increased basal oxygen demand. Newborns can also be affected by bacteria and viruses that frequently cause infections in infants and older children. Risk factors for infection include family contact, group care and lack of immunization.

SMALL INFANTS

In the young infant (1-3 months age), the previously mentioned perinatal pathogens remain incriminated. Nevertheless, *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *Haemophilus influenzae* are common bacterial strains involved in the pneumonic process in this age group, but *S. pneumoniae* is the most common. Lung abscess, parapneumonic pleura and empyema might complicate any of these bacterial infections. *S. Aureus* is a well-known pathogen for such complications (6). At this age, infants are incompletely, and the risk of *H. influenzae* type B and pneumococcal disease is higher. Still, the immunity from the large-scale population immunization largely protects them. It is noteworthy that the conjugated pneumococcal vaccine provides protection against 13 common types of pneumococcus, but non-vaccinal strain types remain problematic.

Most CRI infections in young infants occur during the respiratory virus season and are therefore of viral origin,

especially bronchiolitis. The most common viral agents include RSV, parainfluenza viruses, influenza virus, human adenovirus and metapneumovirus (hMPV). Atypical organisms can infrequently infect infants. Of these, *C. Trachomatis*, *U. Urealyticum*, and *P. Carinii* are described.

Infection with *Bordetella Pertussis* leads to pneumonia in 20% of infected infants (pneumonia, seen as a complication of cough infection).

Among other potential atypical pathogens, *U. Urealyticum* and *U. Parvum* were isolated from endotracheal aspirations shortly in very low birth weight (VLBW) and were variably associated with various adverse pulmonary effects, including pulmonary bronchospasm (BPD), (7, 8, 9, 10). These organisms could be causal or simply markers of high risk, it is not clear yet.

INFANTS, TODDLERS AND PRESCHOOL CHILDREN

In this age group, viruses are most common cause of pneumonia, accounting for approximately 90% of all infections of the lower respiratory tract. Tsolia et al. identified a viral infection in 65% of hospitalised children with community-acquired pneumonia (11). RSV is the most frequent viral strain, followed by parainfluenza type 1, 2 and 3 and influenza A or B. RSV infection occurs during winter and early spring. Type 3 parainfluenza infection occurs in spring while types 1 and 2 in the autumn, most commonly in winter. Other pneumonia-causing viruses, less common in infants and young children include adenovirus, enterovirus, rhinovirus and coronavirus. Recently, hMPV was mentioned on this list, causing a disease similar to RSV, and may be responsible for one-third to half of the non-RSV bronchiolitis. Herpesviruses (HSV, VZV and CMV) rarely cause pneumonia, especially in children with immune system disorders. In this age group, bacterial infections are more common. Pneumonia with *S. pneumoniae* is the most common. Among hospitalised children with bacterial pneumonia, *S. pneumoniae* is responsible for 21-44% of cases (4, 12, 13). Other pathogens: *H. Influenzae* type B (HiB) (very uncommon in immunised children), (14), *S. pyogenes*, and *S. aureus*. Children aged less than five years, children admitted to daycare centres or those with frequent otic infections present an increased risk of invasive pneumococcal disease and infection with resistant pneumococcal strains. Evidence suggests that breastfeeding has a protective effect against invasive pneumococcal infection.

SCHOOL-AGE CHILDREN AND YOUNG TEENAGERS

Mycoplasma pneumoniae is the most common pathogen in younger children and adolescents pneumonia. *Mycoplasma* represents 14-35% of hospitalizations with pneumonia in this age group (4,11,15). Homeless children, children's homes and family contacts pose a special risk. Similarly, a positive diagnosis in this respect should be

considered in immunocompromised children. In this age group, pyogenic bacterial pneumonia remains a concern, usually caused by *S. pneumoniae*. Other pyogenic pathogens to be considered include *S. Aureus* and *S. Pyogenes*. *Chlamydia Pneumoniae* can also cause pneumonia. *Chlamydia psittaci*, is an unusual cause of pneumonia that occurs in families manipulating birds. Immunosuppressed individuals may experience opportunistic infections with *Aspergillus*, *Pneumocystis Jirovecii* and CMV. Viral pneumonia is common in this age group and is a particular concern because it is predisposed to bacterial superinfection, usually with *S. pneumoniae* or *S. aureus*.

TEENAGERS

M. pneumoniae is the most common cause of community-acquired pneumonia in teenagers and young adults. Atypical pneumonia caused by *C. pneumoniae* may exhibit identical signs and symptoms. *S. pneumoniae* bacterial pneumonia is also frequent.

Pulmonary infections caused by dimorphic fungi are also observed in this age group. *Histoplasma Capsulatum* found in nitrate-rich soils, cause the disease as a consequence of inhaling the spores. Cottages and other bird shelters and rotten woods are the most referred sources. *Cryptococcus neoformans* generates common infection among pigeon breeders but is unusual in other immunocompetent individuals.

Blastomyces Dermatitides, another dimorphic fungus, is found in some geographical locations, especially in the large rivers valleys. As with histoplasmosis, blastomycosis is obtained by inhalation of spores. Although there are three distinct forms of infection, the most common is acute pneumonia, which, in previously healthy individuals is most often resolved without treatment.

Viral pneumonia is common in this age group, usually mild and self-limiting, but influenza pneumonia can be severe or prolonged, especially when a bacterial infection is associated.

TB pneumonia in children deserves a special mention. BK pathogen may cause the infection at any age and it is important to note that children with TB usually have no symptoms for 1-6 months after the infection. Any infant with pneumonia who has a history of TB contact or who has travelled to an endemic area of tuberculosis should be fully assessed for the possibility of tuberculosis.

Legionella pneumophila, the agent of Legionnaires disease, can cause pneumonia, although it is uncommon in the pediatric age group. Not all types of pneumonia are caused by infectious agents. Children with severe gastroesophageal reflux (GERD) may develop chemical pneumonia secondary to recurrent aspiration. Inhalation of certain chemicals or smoke may cause pulmonary inflammation. In addition, aspiration pneumonia is more common in children with neurological pain, abnormalities of swallowing, gastrointestinal motility or

the presence of a gastrostomy tube. Oral anaerobic flora, with or without aerobic strains is the most widespread etiological agent.

A study by Thomson et al. has evaluated hospital management by comparing the results of children with neurological pain diagnosed with aspiration pneumonia versus the cases with non-aspiration pneumonia. The study found that hospitalised patients with neurological pain diagnosed with aspiration pneumonia had a significantly longer duration of stay, more transfers to ICU, higher hospitalisation costs, and more than 30 days re-hospitalisation than children with neurological pain diagnosed with non-aspiration pneumonia (16).

ETIOLOGY IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Some immunocompromised children are at risk of opportunistic pneumonia, whether they are secondary to HIV/AIDS or chemotherapy for malignancy or congenital disease. Virtually any bacteria, virus, fungus or even parasite can invade and infect the lungs if the immune system is sufficiently affected. Samples obtained with care for appropriate microbiological testing are of paramount importance in these patients, to optimise their therapy.

Children with cystic fibrosis are particularly prone to develop infections with *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and other multi-resistance organisms.

Pneumocystis Jirovecii Pneumonia (PCP) is common in severe immunological compromised children leading to respiratory failure and death. Adenovirus infections may be severe in these children, leading to obliterant bronchiolitis or hyperfluent pulmonary syndrome (Swyer-James Syndrome). In addition, CMV presents a high risk for immunocompromised patients. Fungal pneumonia caused by *Aspergillus*, *Zygomycetes* or other fungi, occurred in immunocompromised patients who have undergone prolonged hospitalisation, have prolonged neutropenia and/or have received broad-spectrum antibiotics. Patients with underlying haematological malignancies are at the highest risk.

Patients with schizophrenia have problems with the complement system as well as functional asplenia, predisposing them to infections with encapsulated organisms such as *S. pneumoniae* and *H influenzae* type B. *M. pneumoniae* is also a common agent of pneumonia in this group of patients.

REFERENCES

1. Metinko AP. Neonatal pulmonary host defense mechanisms. Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2004. 1620-73.
2. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. Remington JS, Klein JO, eds. *Infect-*

- tious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders Co; 2006. 297-317.
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul. 112(1):235-43. [[Medline](#)].
 4. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004 Apr. 113(4):701-7. [[Medline](#)].
 5. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jul. 24(7):635-9. [[Medline](#)].
 6. Mishaan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G, Hammerman W, Propst JJ, Lupski JR, et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Mar. 24(3):201-6. [[Medline](#)].
 7. Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004 Jan. 55(1):61-8. [[Medline](#)].
 8. Katz B, Patel P, Duffy L, Schelonka RL, Dimmitt RA, Waites KB. Characterization of ureaplasmas isolated from preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Microbiol*. 2005 Sep. 43(9):4852-4. [[Medline](#)]. [[Full Text](#)].
 9. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Sep. 20(9):854-9. [[Medline](#)].
 10. Ballard HO, Bernard P, Whitehead V, et al. Determining the incidence of *Ureaplasma* spp. and its role in development of bronchopulmonary dysplasia. [Abstract 3858.111]. Pediatric Academic Societies Meeting 2009. Baltimore, MD. May 3, 2009. [aps-spr.org. Available at http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS09L1_3037](http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS09L1_3037). Accessed: November 5, 2010.
 11. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 1. 39(5):681-6. [[Medline](#)].
 12. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct. 27(10):939-41. [[Medline](#)].
 13. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Apr. 19(4):293-8. [[Medline](#)].
 14. [Guideline] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood and adolescent immunization schedules--United States, 2009. *Pediatrics*. 2009 Jan. 123(1):189-90. [[Medline](#)].
 15. Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, Hirai F, Ito H, Iitsuka T, et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. *J Infect Chemother*. 2006 Dec. 12(6):372-9. [[Medline](#)].
 16. Thomson J, Hall M, Ambroggio L, Stone B, Srivastava R, Shah SS, et al. Aspiration and Non-Aspiration Pneumonia in Hospitalized Children With Neurologic Impairment. *Pediatrics*. 2016 Feb. 137 (2):1-10. [[Medline](#)].

NINEL REVENCO^{1,2}, VLADIMIR IACOMI¹, EUGENIA CRIVCEANSCAIA²,
CONSTANTIN IAVORSCHI¹, STELA KULCIȚCHI¹

APPROACH TO PEDIATRIC HIP PAIN: WHAT TO EXPECT?

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

Durerea de șold debutată subit la copil, reprezintă deseori un obstacol de diferențiere diagnostică multidisciplinară clinică și paraclinică. Printre principalele diagnostice presumptive la copilul primar debutat cu durere în articulația șoldului în țările în curs de dezvoltare cu rată endemică sporită se enumeră și tuberculoza extrapulmonară articulară. Tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă în cazul copiilor mici. Odată instalată, este de obicei monoarticulară, afectând în special articulațiile mari. Sinovita tuberculoasă izolată este paucisimptomatică, cu limitarea mișcării, fiind diagnosticată tardiv. Artrita tuberculoasă se asociază cu un grad de osteită, amiotrofie progresivă a grupelor musculare adiacente și distrucție ireversibilă a articulației. Diagnosticul este stabilit în funcție de stadiul clinicoradiologic, examenul bacteriologic pentru *Mycobacterium tuberculosis* din lichidul sinovial sau examenul histopatologic din biopsia sinovială asociate cu IDR pozitivă la tuberculină. Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos asociat cu imobilizarea articulației. Studiul de caz curent marchează importanța diagnosticării precoce prin metode specifice și nespecifice, diagnostic diferențial cu maladiile reumatice din copilărie, a afectării articulare tuberculoase la copiii din grupele de risc.

Introduction

Hip pathology in children may include a variety of non-specific symptoms. Transient synovitis and septic arthritis have similar early symptoms with the spontaneous onset of progressive hip pain, limping and ankylosis. Untreated joint infection can lead to a permanent loss of hip function making it extremely important to differentiate possible infection from benign cases of transient synovitis. [2,3,4]

Tuberculosis remains a major cause of skeletal infection in developing countries and skeletal tuberculosis accounts for approximately 35 percent of cases of extrapulmonary tuberculosis worldwide. [2,4] The second most common form of musculoskeletal tuberculosis is tuberculous arthritis, followed by extraspinal tuberculous osteomyelitis.[1] The majority of cases of hip tuberculosis are presenting as painful, restricted movements of the hip and there rises the dilemma of accurate diagnosis as several pathologies may mimic this presentation. For example in children, Perthes disease, juvenile idiopathic arthritis, transient synovitis, bleeding disorders and pyogenic arthritis has mainly to be differentiated.[5,7] The variable clinical and radiological presentations may mimic common osseous and articular conditions seen in children and delay the diagnosis of tuberculosis.[4,6]

Diagnosis at an early stage and effective chemotherapy are vital to heal the disease and to save the joint. Antituberculous chemotherapy with or without surgical intervention has been well-documented in the literature, but residual anatomic deformity such as flexion abduction or

adduction, subluxation or dislocation, and the management for those residuals in children have rarely been documented. The primary objectives of the management were not only the healing of the disease, but also the preservation of the joint motion until the healing of the disease and thereafter.[3,7]

The aim of the current case study is to report and highlight the clinical and radiological patterns of various tuberculous lesions of the hip joint in children. Thus, show the importance of identifying the disease as soon as possible, because it is a rare and severe condition that can leave to serious sequelae.

Case presentation

The patient was an 11-year-old male who was at his second admission to the Mother and Child Institute. He related pain in his left hip joint, pathological walk and shortening of his lower left limb for the last 1 year. During this period, he had used the health service in his town on several occasions, and has been treated with anti-inflammatory drugs. His first admission to our hospital was referred to the Orthopedics Department where he was administered Diclophenac 1mg/kg/24h and had plastered his lower left limb to reduce the inflammation. The patient was discharged at the 6th day after admission with recommendations to plaster removal after two weeks. His parents did not follow the prescription and the child ended up with severe muscular atrophy and low joint mobility.

As the patient showed no clinical evolution and there was

an increase in the frequency and intensity of pain associated with difficulty in locomotion and a deformity in the lower limb with internal rotation in the coxofemoral joint, adduction and leg shortening, he was admitted to the Rheumatology Department of our hospital in order to exclude juvenile idiopathic arthritis.

As personal antecedents, at first, there was no history of contact with an adult with tuberculosis, although after the last admission there was retrospectively found that the patient and his brother had tuberculous infection contact to their grandfather 2 years ago, when the last one was receiving anti-tuberculous treatment. Both brothers have received less than 6-month Isoniazid daily chemoprophylaxis under the direct supervision of their family doctor. A double positive 14 and 22 mm Mantoux test history was also found from the patient medical records. It was noticed the presence of the scar from the BCG vaccination.

At the physical examination, he had showed poor general state of health, with no fever, grayish skin, weighed 31 kg (-1,49 SD) and his height of 143 cm (-0,79 SD), with a total BMI of 15,2 (-1,45 SD), and blood pressure of 100/70 mmHg. Heart and lung auscultation were normal with hepatosplenomegaly and no palpable lymphadenopathy. He was observed to have postural alteration, a limping gait, inability to flex the lower limb in the coxofemoral joint. The Visual Analog Scale for pain was marked at 70 mm point. No other external signs of inflammation were detected, but sensitivity and muscle strength preserved only in the opposite lower limb.

A complete blood cell test was performed for finding anemia hemoglobin level of 109 g/L and erythrocyte level $3,4 \times 10^6 / \mu\text{L}$. The erythrocyte sedimentation rate was 24 mm/h. The hip and chest X-ray, computed tomography and the retrospectively found hip MRI results are presented below.



Fig.1 One year X-ray evolution of hip tuberculosis: a) early synovitis radiological stage; b) advanced arthritis radiological stage with evidence of advanced osteoporosis and femoral head necrosis and acetabular lysis

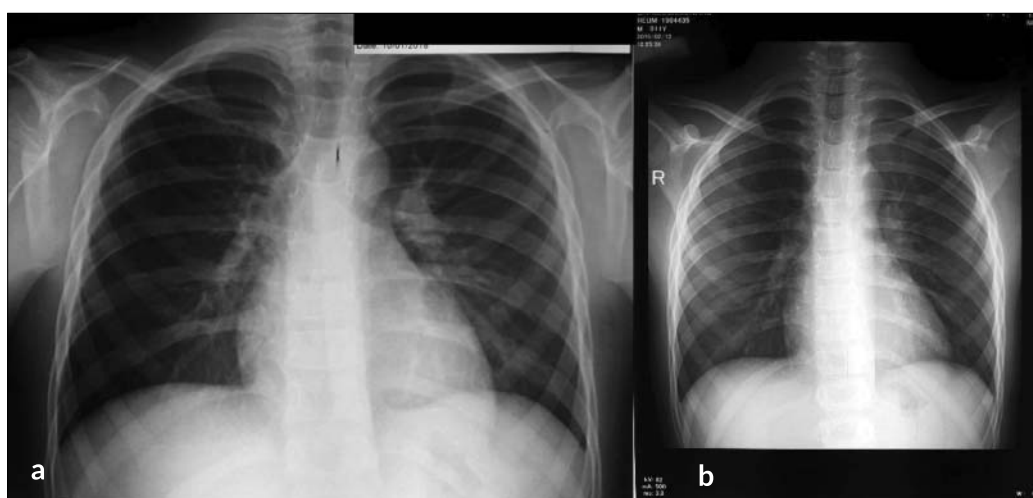


Fig.2 One year chest X-ray evolution in suspected hip tuberculosis: a) hyperinflation and bilateral enlarged lung hilum with no signs of supracostal opacities; b) bilateral enlarged lung hilum with no signs of supracostal opacities



Fig.3 One year CT evolution of hip tuberculosis: a) early synovitis stage with femoral head necrosis onset and osteoporosis; b) advanced arthritis radiological stage with evidence of advanced osteoporosis and femoral head necrosis and acetabular lysis



Fig.4 Early MRI onset of synovitis stage with femoral head necrosis onset and acetabular deformities

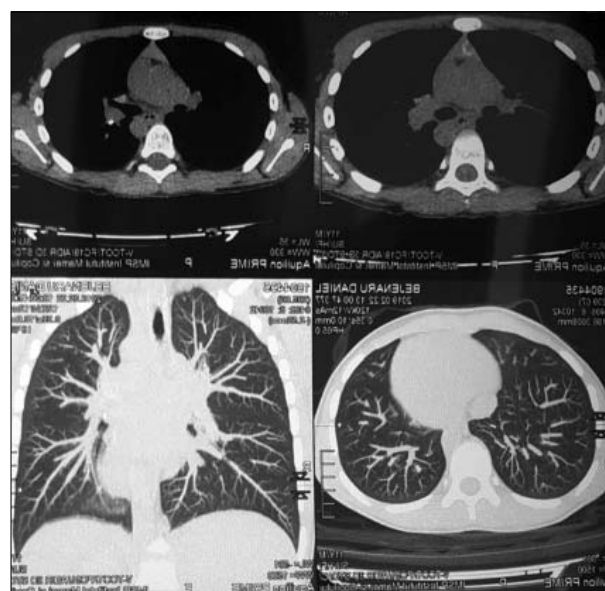


Fig.5 CT evidence of the primary tuberculous complex with calcified mediastinum lymph nodes after one year of hip pain onset

The child was Mantoux tested to find the hyperergic 30 mm skin reaction after 72 hours. He was examined by a physiatrist clinical team and concluded unanimously to start the antituberculous direct observation treatment in the specialized department.

Discussion

Though the diagnosis of hip tuberculosis is still largely based on clinicoradiological findings, however, it is desirable to make an early diagnosis for good results. How helpful are the modern diagnostic imaging modalities like ultrasonography, magnetic resonance imaging, bone scan or immunological and molecular diagnostic tests like polymerase chain reaction to diagnose hip tuberculosis at an early stage? When presenting late, there are permanent changes in the joint with varying disability and there is a dilemma of dealing with this morbid

anatomical and pathological changes in the joint. The last revised classification is shown in the table below.

Stages	Clinical findings	Radiologic features
Synovitis	Flexion, abduction, external rotation, apparent lengthening	Haziness of articular margins and rarefaction
Early arthritis	Flexion, adduction, internal rotation, apparent shortening	Rarefaction, osteopenia, bony erosions in femoral head, acetabulum or both. No reduction in joint space
Advanced arthritis	Flexion, adduction, internal rotation, shortening	All of the above and destruction of articular surface, reduction in joint space
Advanced arthritis with subluxation/dislocation	Flexion, adduction, internal rotation with gross shortening	Gross destruction and reduction of joint space, wandering acetabulum

Source: Tuli, Tuberculosis of Skeletal System, 4th ed., 2010. p. 72

As early a positive tuberculin test is performed, it is strongly indicative of the existence of tuberculosis, but negativity does not exclude the diagnosis. It is suggested that in the endemic regions for tuberculosis, a clinical diagnosis supported by radiographs is adequate for starting the treatment. The MRI enables soft tissues, neural structures and the paraarticular area to be better detailed. In the case described, here changes found in the magnetic resonance imaging (MRI) revealed a severe tuberculous arthritis stage of the disease, probably due to the delay in diagnosis and treatment. The patient started receiving a specific treatment after had arrived in the physiatrist specialist service department.

Bibliography

1. Shikhare SN, Singh DR, Shimpi TR, Peh WC. Tuberculous osteomyelitis and spondylodiscitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2011; 15:446-458.
2. WHO report 2011. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
3. Moon MS, Kim SS, Lee SR, Moon YW, Moon JL, Moon SI. Tuberculosis of the hip in children: A retrospective analysis. *Ind J Orthop* 2012;46: 91-99.
4. Global Tuberculosis Report 2013; Executive Summary, WHO/HTM/TB/2013.15.pp2.
Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
5. Tuli SM. 4th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd; 2010. Tuberculosis of the Skeletal System (Bones, Joints, Spine and Bursal sheaths) pp. 4, 69–110.
6. Held MFG, Hoppe S, Laubscher M, et al. Epidemiology of Musculoskeletal Tuberculosis in an Area with High Disease Prevalence. *Asian Spine J* 2017; 11:405.
7. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J* 2013; 22 Suppl 4:556.

ION ILICIUC¹, IGOR IVANES²

TRATAMENTUL MULTIPLELOR MICRO-ANOMALII ÎN DEZVOLTAREA SISTEMULUI NERVOS LA COPII DE VÎRSTĂ FRAGEDĂ

¹Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

THE TREATMENT OF THE MULTIPLE MICRO-ABNORMALITIES IN THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM IN THE YOUNG CHILDREN.

In recent years, in the Republic of Moldova, but also in many other countries, more and more children are born with various micro- or macro abnormalities of development, with different forms of perinatal encephalopathy, premature newborns, etc., which are the basis of infant mortality and high invalidity. In many children with convulsions, hyperthermia, severe cerebral edema in anamnesis, various exogenous or endogenous factors can be detected, contributing to the “immaturity” of the nervous system as well as to the fetus in the intrauterine period. More than 150 patients have been studied.

We established the following :

1) that fontanelomegaly is directly proportional to the brain’s ventriculomegaly and inversely proportional to the intrauterine maturation of the nervous system in the fetus;

2) that all pathology in children (apart from accidental pathology and contagious infectious diseases) but also largely in adults, occurs as a result of “intrauterine” immaturity of the brain, but acceleration of maturation of the nervous system with metabolic mixtures in the first 2-3 years of extrauterine life, would be a new concept of early prophylactic and preventive treatment of neurological, neuropsychic, neurogenic, neuroimmune, neuromuscular, neuroendocrine, cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, also the sanitation and perfecting of a human being.

3) We are already born with a weak (fragile, flawed) place in our body (brain, heart, lungs, gastrointestinal or urogenital tract etc.) that under the influence of harmful factors determines which diseases will appear during our lifetime and if we learn how to avoid and treat these weak places in our body, then we can certainly live a longer life than 100 years, but perhaps many years without the exhausting pain of various chronic pathologies.

Key words: risk factors, intrauterine immaturity, human health.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ МИКРО-АНОМАЛИЙ В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.

В последние годы в Республике Молдова, а также во многих других странах, рождаются всё больше детей с различными микро- или макроаномалиями развития, с различными формами перинатальной энцефалопатии, больше недоношенных новорожденными и т. д., которые являются основой младенческой смертности и высокой инвалидности. У многих детей с судорогами, гипертермией, тяжелым отеком головного мозга, в перинатальном анамнезе могут быть обнаружены различные экзогенные или эндогенные факторы, способствующие «незрелости» нервной системы плода. Более 150 пациентов были изучены.

Мы установили следующие:

1) что увеличение большого родничка, прямо пропорциональна вентрикуломегалии мозга и обратно пропорциональна внутриутробному созреванию нервной системы у плода;

2) что основная часть патологий у детей, но также в значительной степени у взрослых, возникает в результате «внутриутробной» незрелости нервной ткани, однако антенатальное ускорение созревания нервной системы, метаболическими смесями и в первые 2-3 года, станет новой концепцией ранней профилактики и

превентивного лечения неврологических, нейропсихических, нейрогенетических, нейроиммунных, нервно-мышечных, нейроэндокринных, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, рака, а также санации и совершенствования человека.

3) Мы рождаемся со слабым (*хрупким, дефектным*) местом в нашем организме (мозг, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и т. д.), которое под воздействием вредных факторов, определяет дальнейшее развитие заболевания в течение нашей жизни, и если мы научимся избегать и лечить эти слабые места в нашем организме, тогда мы, безусловно, сможем прожить свободно больше 100 лет, без изнурительной боли от различных хронических патологий.

Ключевые слова: факторы риска, внутриутробная незрелость, здоровье человека.

Introducere. În ultimii ani se observă o creștere a maladiilor nonaccidentale din partea organelor cu funcții vitale sporite : din partea SNC- diverse patologii neuropsihice, neuromotorii, neuroendocrine, neurogenetice, neurosomatice și somatoneurologice; din partea aparatului circulator-diverse patologii cardiovasculare și cerebrovasculare, din partea tractului gastrointestinal, urinar și a sistemului imun.

Mortalitatea populației a ieșit pe primele locuri în urma bolilor cardio- și cerebro-vasculare, cât și a cancerului, pe când morbiditatea este în creștere în urma patologiilor sistemului nervos. Aici medicina profilactică trebuie să-și facă datoria. Când și cum trebuie să facem profilaxia precoce a acestor boli și a altor patologii cronice la copii și adulți- este întrebarea de bază la care vom încerca să răspundem în aceste câteva rânduri.

Scopul lucrării. Analiza factorilor antenatali ce pot cauza tulburări structurale și funcționale ale sistemului nervos la embrion și făt, formarea unui concept patogenetic unic al patologiilor sistemului nervos la copii și introducerea unor noi scheme de tratament metabolic complex al lor.

Material și metode. Studiului au fost supuși nou-născuții, sugarii, copiii până la 3 ani și mamele acestor suferinzi pe un eșantion de 150 de pacienți.

Dintre metodele folosite la acești pacienți au fost metodele clinice: anamnestical pre- și perinatal amănunțit, patologiile mamei până la concepere și în timpul sarcinei, modul de viață și alimentarea în timpul sarcinei, tabloul clinic cu depistarea devierilor în dezvoltarea SNC la nou născuți și sugari. Metodele imagistice au fost folosite pe larg: neurosonografia creierului, tomografia și RMN, EEG, electromiografia cu potențiale evocate. Metodele biochimice, imunologice cu depistarea imunoglobulinelor la infecțiile intrauterine cât și metodele neurogenetice.

Rezultate și discuții. În literatura de specialitate apar tot mai multe studii care menționează, că patologia sarcinii este în creștere. La naștere avem tot mai mulți copii cu diverse anomalii și microanomalii de dezvoltare, diverse encefalopatii, sindroame epileptice, sindroame genetice etc., se nasc tot mai mulți copii prematuri [1, 2, 3, 5, 6, 8,10].

Despre importanța studiului SNC la embrion și făt vorbesc și datele statisticii oficiale ale invalidității și mortalității pe RM. Sporul natural este negativ –mai mulți mor decât se nasc. Din cei aproximativ 180 mii invalizi o pătrime sunt copii până la 18 ani. Bolile neuropsihice în

invalidizarea copiilor se situează pe primul loc (aproximativ 80%); pe locul 2-bolile somatice (15%) și pe locul 3-revin patologiei ochiului și urechii. Rata invalidizării, după datele oficiale este de aprox.20%, însă realitatea ne vorbește despre cu totul alți indicatori desigur cu valori mai mari.

În structura mortalității copiilor pe primul loc se situează anomalii de dezvoltare, urmate de patologia perinatală și infecții. Frecvența patologiei fătului este deasemenea în creștere. Cele 9 luni de viață intrauterină de la concepere până la naștere sunt “cruciale în viața de mai departe ale existenței umane” [1]. 2/3 din sarcinile cu gemeni, depistați prin ultrasonografie, la a 10-a săptămână de graviditate se termină cu nașterea unui singur nou-născut [1]. Tot așa marea majoritate a fetușilor cu aberații cromozomiale abortează la etapele anteprenatale. Însă o parte totuși se nasc, ei fiind purtători a unui material genetic deviat de la programul genetic sănătos de dezvoltare. Aceste aberații la nivel de genă sau cromozomă se pot amplifica la generațiile următoare, dând naștere la diverse micro- sau macro-anomalii de dezvoltare, sindroame sau boli.

Dintre factorii cei mai des întâlniți la femeile însărcinate, care pot influența dezvoltarea intrauterină a embrionului și fătului sunt : toxicozele prelungite ale gravidei, anemiile cronice, virozele acute ale mamei, care decurg uneori doar cu semne catarale, fără febră, infecțiile intrauterine (citomegalovirusul, infecția herpetică, toxoplasmoza etc.), pielonefrita cronică a gravidei și alte patologii cronice, eminențele de avort, stresul psihoemoțional și alimentarea incorectă a mamei în timpul sarcinii, nivelul de cultură general-medicală a viitoarei mame. Deasemenea influențează negativ asupra dezvoltării intrauterine a sistemului nervos : ecologia dezastruoasă, nivelul de dezvoltare socio-economic a statului, nivelul dezvoltării științelor medicale în acest domeniu, cât și atîrnarea omenească, înțelegătoare și cu suflet mare a medicului și celor din jur față de femeia însărcinată.

Este foarte importantă perioada sarcinii și durata acțiunii factorului nociv. Cel mai grav și mai des este expusă perioada embrionară, adică primele zile de la concepere și până la a 12 săptămână de viață intrauterină. Anume în această perioadă apar cel mai frecvent macro- și microanomalii de dezvoltare a creierului și fătului, diverse aberații cromozomiale și boli genetice prin diverse mutații la nivel de genă. Din aceste considerente perioada prenatală (embrionară și fetală precoce) este extrem de

importantă în apariția diverselor encefalopatii în travaliu, cât și după naștere, a diverselor tulburări ale sistemului nervos. Se presupune că 25% din pierderi ale sarcinii sunt cu grave tulburări ale SNC [1]. Iu. Barașnev (2007) consideră că cauzele de bază în decesul nou născuților aparțin triadei clasice: 1.prematuritate, 2.vicii congenitale și 3.encefalopatiile hipoxi-traumatice, nu rareori pe fondal de infecție intrauterină. Acest savant susține că SNC în 100% cazuri este implicat în procesul patologic, iar afectarea lui în 45% cazuri devine cauza de bază a deceselor la nou-născuți, la care viciile congenitale au crescut de peste 2,5 ori în ultimii ani.

Perioada intrauterină de dezvoltare a sistemului nervos este cea mai importantă și ea are repercusiuni decisive pentru sănătatea întregii vieți. Imaturația intrauterină a sistemului nervos este fundamentul întregii game de patologii a sistemului nervos la copii de vîrstă mică și a unei bune părți a patologiei cerebro-vasculare, neuro-oncologice, neurosomatice și neuropsihice la maturi.

Afectarea tubului neural și al sistemului nervos al embrionului și fătului pot duce la apariția diverselor grupe de patologii și anomalii de dezvoltare: 1-neuro-cutanate; 2-neuro-adipozo-conjunctive; 3-neuro-musculare; 4-neuro-vasculare; 5-neuro-osoase; 6-neuro-somatice; 7-neuro-imune; 8- neuro-endocrine; 9-neurogenetice; 10-neuro-psihiice. Un sistem nervos cu adevărat sănătos va duce neapărat la reducerea considerabilă a bolilor respiratorii, cardio-vasculare și cerebro-vasculare, bolilor gastro-intestinale, uro-genitale și endocrine, imune, auto-imune și a cancerului, bolilor mentale. Locurile slabe din organism nu sunt altceva decât diverse microanomalii de dezvoltare (lipsite de inervația corectă și controlul sistemului nervos central) care se decompensează pe parcursul vieții sub acțiunea factorilor nocivi externi, realizîndu-se în multitudinea de patologii ale omului.

Observațiile noastre au fost următoarele:

- 1) fontanelomegalia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu „maturația intrauterină” a lui, iar
- 2) la baza întregii game de patologii a organismului uman în creștere (în afară de bolile accidentale și cele infecțioase contagioase) se află imaturația intrauterină a sistemului nervos, „accelerarea maturației” lui ante și postnatal cu amestecuri metabolice, biologic inofensive, ar fi o nouă direcție în profilaxia precoce și tratamentul preventiv a diverselor patologii nu doar la copii dar și o bună parte din patologiiile adulților, perfectarea potențialului neuropsihic, sanarea mentală și fizică a societății în generațiile viitoare.

Metoda, propusă de noi, constă în crearea condițiilor metabolice optime de dezvoltare intrauterină prin contracararea efectelor nocive a diferitor factori exogeni și endogeni, ce influențează negativ dezvoltarea celulelor stem, a embrionului și fătului, pregătirea lui perfectă către actul de naștere și viața postnatală ulterioară. Noi

folosim un cocktail format din vitamine, provitamine, microelemente, acizi grași esențiali, fosfolipide esențiale, aminoacizi esențiali.

Această metodă exclude: 1 – stresarea copiilor cu patologia sistemului nervos cu diferite injecții, care trebuie tratați luni și ani de zile fără întrerupere; 2 – micșorînd dozele terapeutice de 10 ori se micșorează și toxicitatea acestor medicamente tot de 10 ori, însă efectul terapeutic crește tot de atîtea ori; 3 – mai ușor se dozează în farmacia, nu mama să împartă pastilele acasă; 4 – mai ușor se administrează (1, 2, sau 5ml de 3ori pe zi); 5 – puse în ulei aceste medicamente nu excită direct mucoasa fragilă a stomacului la copil și principalul – 6 – acționează asupra mai multor laturi patogenetice, asupra diverselor forme de metabolism, iar acizii grași nesaturați din uleiul de nuci slujesc și ca „material de construcție” pentru fibrele și celulele sistemului nervos la copilul în creștere, iar iodul și zincul din acest ulei sunt extrem de necesari pentru dezvoltarea psihoverbală a copilului. Cocktailurile metabolice sunt inofensive administrate corect, fără întrerupere timp îndelungat cu scăderea treptată a dozei. Efectul pozitiv se observă deja după primele luni de tratament. Ele nu pot să ajute în cazuri de boli incurabile – anencefalii, multiple anomalii de dezvoltare ale creierului, grave paralizii cerebrale, dacă tratamentul începe după 2,5-3 ani de viață.

Eficacitatea tratamentului este prezentată sub forma unui caz clinic:

Copilul C. în vîrstă de 6,5 luni cu acuze: nu ține bine capul, nu stă pe șezute și este molatic. Din anamneză – sarcina a decurs cu toxicoză primele 4 luni, în primul trimestru mama a suferit 2 viroze în formă ușoară, anemie în al doilea trimestru, a primit în timpul sarcinii acidul folic și preparate de Fier. Neurologic- tonusul muscular difuz scăzut, reflexele osteotendinoase diminuate pronunțat pe membrele superioare și inferioare. Ultrasonografia creierului – ventricolul 3-9mm, lărgite și ventricolele laterale, concluzie: semne de hipertensiune intracraniană, cu toate că semne clinice de hipertensiune abs. (noi socotim greșit această concluzie – copilul are ventriculomegalie ca semn de imaturație intrauterină). La RMN cerebrală – ventriculomegalie și atrofia corticală a lobilor frontali (și aici „atrofia corticală” greșit o determină medicii imagiști și cliniciștii, noi o considerăm ca hipoplazie a lobilor frontali și parietali). Luînd în considerație anamnesticul, datele obiective și investigațiile imagistice s-a stabilit diagnosticul: Imaturație intrauterină a creierului cu sindrom miatoncic neurogen, retard motor pe fondal de hipoplazia lobilor frontali și parietali, ventriculomegalie moderată. S-a administrat tratament cu suspensie metabolică, microelemente și aminoacizi esențiali pentru a accelera maturația creierului. După 7 luni de tratament fără întrerupere copilul a început să meargă singur la un 1 an și 2 luni, la RMN * atrofia corticală * și ventriculomegalia au dispărut (vezi mai jos), la 2 ani copilul pronunță propoziții din 2-3 cuvinte, și practic era sănătos.

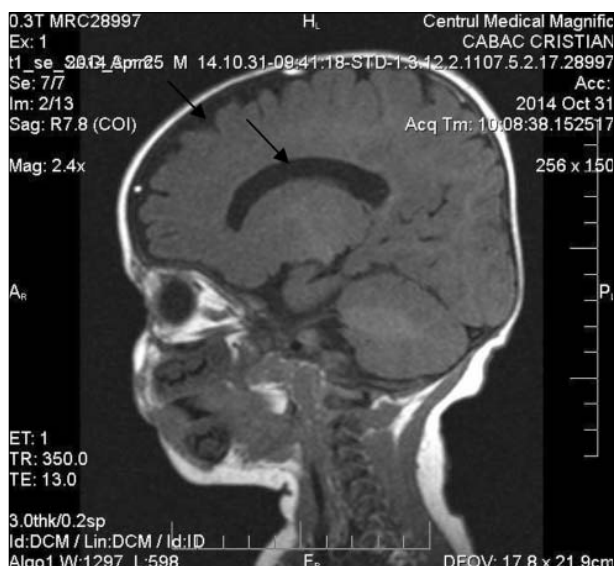


Figura I



Figura II

Fig.I și II: Datele RMN până la tratament : se văd lărgite spațiile subarahnoidiene frontoparietale, hipoplazia lobilor frontoparietali, sistemului ventricular și fisurii interemisferice.



Figura III

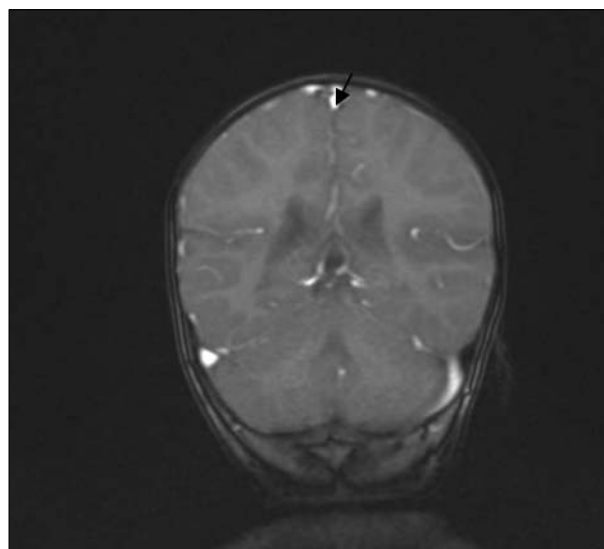


Figura IV

Fig.III și IV. RMN a creierului după tratament, unde clar se vede că hipoplazia lobilor frontali, fisura interemisferică lărgită și ventriculomegalia creierului practic au dispărut, lichidul fiind înlocuit cu țesut cerebral.

Concluzii.

1. Astăzi tot mai mulți factori exogeni (fizici, chimici, infecțioși, alimentari), stresogeni și endogeni (diverse patologii extragenitale și intragenitale ale viitoarei mame) acționează asupra dezvoltării embrionului și fătului. Patologia antenatală este în creștere. Se întâlnesc tot mai frecvent micro- și macroanomaliile de dezvoltare, copii născuți prematuri și diverse encefalopatii hipoxi-ischemice, hipoxi-traumatice, toxico-metabolice, toxico-infecțioase, ce au impact negativ asupra indicilor de sănătate ai societății.
2. Imaturația intrauterină a celulelor și fibrelor nervoase, care au ieșit din „brazda” programului genetic de dezvoltare, formează o sumedenie de micro- și sau macroanomaliile, care stau la baza întregii game de patologii ale sistemului nervos la copii, dar și a unei bune părți la adulți.
3. Cele mai importante semne clinice ce indică la „imaturația intrauterină” pot fi: fontanelomegalia, hidrocefalia congenitală, microcefalia, sindromul miatonnic la nou născut și sugar, sindroamele epileptice și boala epileptică, encefalopatiile perinatale, dismorfiile craniofaciale, spina bifida, toți prematurii și alte semne patologice ale nou-născutului.
4. Dintre semnele imagistice de imaturație intrauterină sunt: ventriculomegalia, lărgirea spațiilor subarahnoidiene și a fisurii interemisferice diverse micro- sau macroanomaliile de dezvoltare ale creierului, hipogenezii și agenezii cerebrale, diverse porencefalii, formațiuni chistice, hipoplazia lobilor frontali, corpului calos sau a cerebelului etc, tulburări de mielinizare a creierului.
5. Prin „accelerarea maturației” acelor sectoare ale creierului, ce au fost frânate în dezvoltarea lor intrauterină

de o mulțime de factori nocivi exogeni sau/și endogeni, pot fi reduse o sumedenie de patologii, grație folosirii „coctailurilor metabolice” în perioadele postnatală și posibil antenatală.

6. Profilaxia precoce ar trebui să înceapă încă din familie, licee, colegii și instituții de învățămînt superior prin prelegeri de către lucrătorii medical despre însemnătatea factorilor nocivi, stresului asupra dezvoltării fătului, pericolul avorturilor pînă la căsătorie, a bolilor sexual transmisibile și a alimentației corecte a viitoarei mame în timpul sarcinii, metodele de sanare și pregătire a părinților înainte de plănuierea nașterii unui copil sănătos.

Bibliografie

1. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. Oxford, N.Y. Mackeith Press, 1992, 1363 p.
2. Badalean L., Detscaia nevrologia [Pediatric Neurology], Moscova, 1984,576 p.
3. Barașnev Iu., Cliucevie problemi perinatalinoi nevrologii [The basic problems of Perinatal Neurology] în „Acusherstvo i Ghinicologia” Moscova, 2007, N5, p 51-54.
4. Freeman J.M. Prenatal and Perinatal factors associated with Brain disorders. Publication of National Institute of Child Health and Development. Washington DC, 1985, No.85 p 1149.
5. Geormaneanu C., Geprmaneanu M., Introducere în genetica pediatrică, [Introduction in Pediatric Genetics] Bucuresti, 1986, 240 p.
6. Iliciuc I.,Neuropediatric [Neuropediatrics]. Chisinău, 2007, 568p.
7. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability, Pediatrics, 1981, 68, p.35-44.
8. Popescu V. Neurologie pediatrică, [Pediatric Neurology]. București, 2001, vol. I-II. 1185p.
9. Schifrin B.S. The diagnosis and treatment of fetal distress. In: Hill A. Volpe J.J.(Eds.) Fetal Neurology. New York, 1989, Raven Press,p.143-189.
10. Volpe J.I. Neurology of newborn. Third edition, Philadelphia, London et al. W.P. Saunders compani 1995, 862 p.

¹CRACEA ANGELA, ^{1,2}REVENCO NINEL

INFLUENȚA TRATAMENTULUI CU PREPARATUL ANTIOXIDANT VITA GRAPES ASUPRA INDICILOR PROOXIDANȚI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

¹USMF "Nicolae Testemițanu"

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

INFLUENCE OF TREATMENT WITH ANTIOXIDANT DRUG VITA GRAPES ON PROOXIDANTS INDICATORS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, prooxidant indicators, treatment.

Juvenile Idiopathic Arthritis is considered a chronic disease, disabling, with a high socio-economic impact. In idiopathic juvenile arthritis, the production of free radicals of oxygen exceeds the antioxidant capacity of the cells. Free oxygen radicals attack lipids, proteins, DNA by peroxidation reactions. A biomarker of oxidative stress is considered to be malondialdehyde – an aldehyde that occurs in the body following the degradation of polyunsaturated fatty acids in the absence of antioxidants. *Material and methods.* 50 patients with Juvenile Idiopathic Arthritis were selected. The children were divided into 4 groups: group I - 14 children with Juvenile Idiopathic Arthritis who received treatment with Metotrexat and Vita Grapes - antioxidant drug; group II - 12 children treated with Metotrexate, Prednisolone and Vita Grapes; group III - 11 children only treated with Methotrexate; group IV - 13 children treated with Metotrexate and Prednisolone. *Results.* After 3 months of treatment, prooxidant indicators were analyzed between groups, and their values were reduced in groups I and II, which administered Vita Grapes the antioxidant drug compared to groups III and IV that did not receive the antioxidant drug ($p > 0,05$). *Conclusions.* Vita Grapes has antioxidant action, increasing the antioxidant capacity of the body and decreasing the values of prooxidant indicators.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИОКСИДАТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ VITA GRAPES НА ПРООКСИДАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: идиопатический ювенильный артрит, прооксидантивные показатели, лечение.

Ювенильный идиопатический артрит считается хроническим заболеванием, инвалидизирующим, с высоким социально-экономическим воздействием. При идиопатическом ювенильном артрите вырабатываются свободные радикалы кислорода которые превышают антиоксидантную способность клеток. Свободные радикалы кислорода атакуют липиды, белки, ДНК в результате реакций перекисного окисления. Биомаркером окислительного стресса считается малоновый диальдегид – альдегид, который возникает в организме после распада полиненасыщенных жирных кислот в отсутствие антиоксидантов. *Материал и методы.* Было отобрано 50 пациентов с идиопатическим ювенильным артритом. Дети были разделены на 4 группы: I группа - 14 детей с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали лечение Метотрексатом и Vita Grapes - антиоксидантный препарат; II группа - 12 детей, получавших Метотрексат, Преднизолон и Vita Grapes; III группа - 11 детей, получавших только Метотрексат; IV группа - 13 детей, получавших только Метотрексат и Преднизолон. *Результаты.* После 3 месяцев лечения прооксидантные показатели были проанализированы между группами, и их значения были снижены в группах I и II, которые принимали антиоксидантный препарат Vita Grapes, по сравнению с группами III и IV, которые не получали антиоксидантный препарат ($p > 0,05$). *Выводы.* Vita Grapes обладает антиоксидантным действием, повышает антиоксидантную способность организма и снижает прооксидантных показатели.

REZUMAT

Cuvinte cheie: artrita juvenilă idiopatică, indici prooxidanți, tratament.

Artrita Juvenilă Idiopatică se consideră boală cronică, invalidizantă, cu impact social-economic înalt. În cazul artritei juvenile idiopatice, producerea de radicali liberi ai oxigenului depășește capacitatea antioxidantă a celulelor. Radicali liberi ai oxigenului atacă prin reacții de peroxidare lipidele, proteinele, ADN. Un biomarker al stresului oxidativ se consideră a fi dialdehida malonică – aldehydă ce apare în organism în urma degradării acizilor grași polinesaturați în lipsa antioxidantilor. *Material și metode.* Au fost selectați 50 pacienți cu Artrita Juvenilă Idiopatică, cărora, la medicația de fond (Metotrexat, Prednisolon) li s-a suplimentat un preparat cu efect antioxidant – Extract Vita Grapes. Copiii au fost divizați în 4 loturi de studiu subcurativ: lotul I – 14 copii cu Artrita Juvenilă Idiopatică, care au primit tratament cu Metotrexat și Vita Grapes; lotul II – 12 copii tratați cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes; lotul III – 11 copii medicați doar cu Metotrexat; lotul IV – 13 copii tratați doar cu Metotrexat și Prednisolon. *Rezultate.* După 3 luni de tratament au fost analizați indicii prooxidanți între grupe și s-a depistat micșorarea valorilor lor în loturile I și II, care au administrat preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes comparativ cu loturile III și IV, care nu au primit preparatul antioxidant ($p > 0,05$). *Concluzii.* Preparatul Vita Grapes a manifestat acțiune antioxidantă, măbind capacitatea antioxidantă a organismului și a micșorat valorile indicilor prooxidanți.

Introducere

Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înainte de vârsta de 16 ani și durată de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii. Artrita Juvenilă Idiopatică se consideră boală cronică, invalidizantă, cu impact social-economic înalt.

A fost raportat existența unor perturbări oxidative în lichidul sinovial al pacienților cu artrită, perturbări determinate de creșterea producerii de radicali liberi ai oxigenului (RLO), fenomen asociat cu diminuarea activității sistemelor antioxidante. Acțiunile RLO sunt diverse: 1. peroxidarea lipidelor membranare ce are drept consecință instabilitatea membranelor și distrugerea celulelor și țesuturilor; 2. formarea legăturilor disulfurice cu instabilitatea structurală a proteinelor și pierderea funcției lor metabolice; 3. alterarea ADN cu apariția mutațiilor și morții celulare. Peroxidarea lipidelor este o reacție în lanț, are daune directe asupra membranelor celulare și daune indirecte asupra elementelor constitutive ale celulelor, cauzate de reactivitatea produșilor secundari ai acestor reacții – aldehidele.

În cazul AJI, producerea RLO depășește capacitatea antioxidantă a celulelor. RLO atacă prin reacții de peroxidare lipidele, proteinele, ADN. În AJI în articulația afectată se acumulează neutrofile, limfocite, macrofagi, care formează citokine proinflamatorii, prostaglandine, leucotriene, iar RLO contribuie la dezvoltarea și perpetuarea inflamației. Un biomarker al stresului oxidativ se consideră a fi dialdehida malonică (DAM) – aldehydă ce apare în organism în urma degradării acizilor grași polinesaturați în lipsa antioxidantilor. DAM este un compus organic. Această specie reactivă apare în mod natural. DAM este o aldehydă reactivă, care în mod obișnuit nu este observată în formă pură, fiind unul din multele specii reactive electrofile toxice, care provoacă stresul celular. DAM are potențial mutagen și poate fi găsită în țesuturile pacienților cu osteoartrită. Procesele inflamatorii cronice

induc stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor, generând RLO în exces. Persistența stresului oxidativ și excesul de peroxidare a lipidelor induc procesele inflamatorii într-un proces autoperpetuant.

În AJI s-au remarcat concentrații ridicate ale produselor de peroxidare lipidică (DAM) în plasmă, îndeosebi în formele sistemică și poliarticulară. DAM posedă afinitate față de proteine, cu care formează aducți inter- și intramoleculare. Acești aducți determină răspunsul imun al celulelor B și T, inducând reacții autoimune. Are loc peroxidarea lipidelor membranare cu destabilizarea membranelor și distrugerea celulelor și țesuturilor; labilitatea structurală a proteinelor cu pierderea funcției lor; degradarea ADN cu apariția mutațiilor și morții celulare. DAM distruge moleculele mari de polizaharide, care intră în componența lichidului sinovial, provocând afectări articulare. Această aldehydă secretată în lichidul sinovial induce distrugere cartilajinoasă și accentuează lacunele pericondrocitare.

Antioxidantul utilizat – Extractul Vita Grapes (firma producătoare ÎCS Eurofarmaco SA) este un sirop fabricat din extracte de semințe și piele de struguri, sursă naturală de substanțe fenolice: bioflavonoizi cu calitate distincte de captare a radicalilor liberi ai oxigenului. Unul dintre principalii bioflavonoizi ce se conțin în siropul Vita Grapes este *Resveratrolul*. Resveratrolul este un antibiotic vegetal, din clasa de polifenoli, subclasa Stilbene (trans-3,5,4-trihidroxistilbene). Extractul din semințe de struguri conține un complex de bioflavonoizi care nu se sintetizează în organismul uman: quercetina, hesperitina, fisetina, picetanolul, buteina etc.

Mecanismele de acțiune: inhibă agregarea plachetară și sinteza de eicosanoide; dezvoltă acțiune vasodilatatoare, crește activitatea eNOS; inhibă enzimele inflamatorii; activează rapid receptorii α și β în celulele endoteliale. Resveratrolul este un potent inhibitor al cascadei acidului arahidonic, acționează prin micșorarea inflamației; are acțiune antioxidantă, leagă și elimină din organism radicalii liberi ai oxigenului; normalizează nivelul de lipide

în sânge (în particular colesterolul); menține funcția normală a trombocitelor, scade vâscozitatea sângelui, asigură circulația liberă a sângelui în vasele sangvine, menține elasticitatea pereților vasculari; are acțiune antiinflamatorie, antibacteriană și antivirală; stimulează sinteza fibrelor de colagen; are acțiune antialergică, neutralizează eliminarea histaminei; scade nivelul de glucoză în sânge; scindează energia de surplus la nivel mitochondrial; inhibă degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei; scade nivelul sangvin al colesterolului total și al trigliceridelor; previne și combate osteoporoza.

Vita Grapes se administrează intern, după mese. Se indică copiilor de la 1 an câte 5 ml de 3 ori în zi, curs de 2-3 luni, curele se pot relua de 2 ori în an. Doza nictemerală de substanțe polifenolice constituie 50-300 mg, care se conține în 20-30 ml de sirop Vita Grapes.

Material și metode

Au fost selectați 50 pacienți cu Artrita Juvenilă Idiopatică, cărora, la medicația de fond (Metotrexat, Prednisolon) li s-a suplimentat un preparat cu efect antioxidant – Extract Vita Grapes, urmat pe parcursul a 3 luni în doza de 5 ml de 3 ori în zi, după mese.

Criteriile de includere în etapa de tratament:

1. afectarea a 6 sau mai multe articulații;
2. Proteina C-reactivă ≥ 20 g/l;
3. Viteza de sedimentare a hematiilor ≥ 20 mm/h.

Copiii au fost divizați în 4 loturi de studiu subcurativ:

lotul I – 14 copii cu Artrita Juvenilă Idiopatică, care au primit tratament cu Metotrexat și Vita Grapes;

lotul II – 12 copii tratați cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes;

lotul III – 11 copii medicați doar cu Metotrexat;

lotul IV – 13 copii tratați doar cu Metotrexat și Prednisolon.

Toți acești 50 pacienți, inițial și după 3 luni de tratament, au fost evaluați după un protocol special. Lotul I a inclus 14 copii (9 fete – 64,3% și 5 băieți – 35,7%) cu o vârstă medie de $138,36 \pm 8,4$ luni (53 – 211 luni) și o durată a bolii cuprinsă între 1 lună și 76 luni (media – $33,57 \pm 4,2$ luni).

În lotul II au fost examinați 12 copii (7 fete – 58,3% și 5 băieți – 41,7%) cu vârste cuprinse între 55 și 209 luni (media $139,25 \pm 9,5$ luni) și o durată medie a maladiei de $37,7 \pm 4,5$ luni (2 – 92 luni).

Lotul III a inclus 11 copii (10 fete – 90,9% și 1 băiețel – 9,1%) cu o medie de vârstă de $123,9 \pm 17,8$ luni (24 – 197 luni) și o durată medie a maladiei de $44,9 \pm 13,6$ luni (3 – 156 luni).

În lotul IV au fost examinați 13 copii (7 fete – 53,8% și 6 băieți – 46,2%) cu o medie de vârstă de $101,0 \pm 14,3$ luni (37 – 196 luni) și o durată medie a maladiei de $48,5 \pm 13,7$ luni (2 – 180 luni).

Rezultate

Indicii prooxidanți (activitatea prooxidantă totală – APT, hidroperoxidii lipidici (HPL) timpurii, intermediari și tardivi, dialdehida malonică – DAM) au fost studiați în toate loturile – inițial și după tratament. În lotul I APT și DAM au prezentat după tratamentul cu Vita Grapes valori mult sub cele constatate inițial ($p < 0,001$ vs $p < 0,01$), de vreme ce pentru HPL nu s-au notat diferențe statistice valide ($p > 0,05$), tabelul 1.

Tabelul 1. Dinamica indicilor prooxidanți la copiii din lotul I tratați cu Metotrexat și Vita Grapes

Parametri evaluați	Inițial (n=14)	La 3 luni de tratament (n=14)	P
APT, $\mu\text{mol/l}$	$21,5 \pm 4,4$	$6,57 \pm 1,25$	$< 0,001$
HPL timpurii, uc/l	$0,509 \pm 0,213$	$0,770 \pm 0,354$	$> 0,05$
HPL intermediari, uc/l	$0,331 \pm 0,102$	$0,613 \pm 0,251$	$> 0,05$
HPL tardivi, uc/l	$0,218 \pm 0,092$	$0,208 \pm 0,153$	$> 0,05$
DAM, $\mu\text{mol/l}$	$21,16 \pm 2,3$	$9,97 \pm 1,48$	$< 0,01$

APT în lotul I după tratamentul cu Vita Grapes s-a micșorat semnificativ cu $14,94 \pm 4,2$ $\mu\text{mol/l}$. Astfel, APT după tratamentul cu Vita Grapes a constituit $6,57 \pm 1,25$ $\mu\text{mol/l}$ comparativ cu valorile inițiale – $21,5 \pm 4,4$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Aceleași tendințe a notat și DAM, având valori mult mai scăzute după tratamentul cu Vita Grapes – $9,97 \pm 1,48$ $\mu\text{mol/l}$ comparativ cu valorile inițiale – $21,16 \pm 2,3$ $\mu\text{mol/l}$, micșorându-se cu $11,19 \pm 3,29$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$). Dinamica HPL în lotul I nu a notat diferențe statistice ($p > 0,05$). Așadar, HPL timpurii s-au majorat nesemnificativ cu $0,26 \pm 0,13$ uc/l și au constituit inițial $0,509 \pm 0,213$ uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes

– $0,770 \pm 0,354$ uc/l ($p > 0,05$). HPL intermediari inițial au fost $0,331 \pm 0,102$ uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – $0,613 \pm 0,251$ uc/l, majorându-se nesemnificativ cu $0,282 \pm 0,128$ uc/l ($p > 0,05$). HPL tardivi s-au micșorat nesemnificativ cu $0,01 \pm 0,06$ uc/l: inițial HPL tardivi au fost $0,218 \pm 0,092$ uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – $0,208 \pm 0,153$ uc/l ($p > 0,05$).

Lotul II după tratamentul cu Vita Grapes s-a caracterizat prin scăderea valorilor APT și DAM comparativ cu valorile inițiale ($p < 0,001$ vs $p < 0,01$) și creșterea valorilor HPL timpurii ($p < 0,001$), HPL intermediari ($p < 0,01$) și HPL tardivi ($p < 0,05$), tabelul 2.

Tabelul 2. Dinamica indicilor prooxidanți la copiii din lotul II (tratament cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes)

Parametri evaluați	Inițial (n=12)	La 3 luni de tratament (n=12)	P
APT, μmol/l	27,14±4,46	6,99±1,75	<0,001
HPL timpurii, uc/l	0,362±0,129	1,122±0,209	<0,001
HPL intermediari, uc/l	0,236±0,087	1,114±0,263	<0,01
HPL tardivi, uc/l	0,150±0,068	0,245±0,158	<0,05
DAM, μmol/l	25,48±2,02	13,78±3,04	<0,01

Astfel, după tratamentul cu Vita Grapes APT s-a micșorat semnificativ – până la 6,99±1,75 μmol/l (de la valoarea inițială – 27,14±4,46 μmol/l; p<0,001). DAM a avut aceleași tendințe, notând valori mult mai scăzute după tratament cu Vita Grapes (13,78±3,04 μmol/l) comparativ cu valorile inițiale de 25,48±2,02 μmol/l (p<0,01). De remarcat faptul că HPL pe fundalul tratamentului combinat cu Vita Grapes s-au majorat comparativ cu valorile inițiale. Astfel, HPL timpurii s-au majorat cu 0,759±0,208 uc/l (inițial HPL timpurii au avut valori de 0,362±0,129 uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes

– 1,122±0,209 uc/l; p<0,001). HPL intermediari inițial au constituit 0,236±0,087 uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 1,114±0,263 uc/l, deci s-au majorat cu 0,879±0,271 uc/l (p<0,01). HPL tardivi s-au majorat cu 0,096±0,04 uc/l (inițial – 0,150±0,068 uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 0,245±0,158 uc/l; p<0,05).

În lotul III APT și DAM au avut tendință spre scădere, dar fără diferențe statistice (p>0,05). Este de remarcat faptul că HPL după 3 luni au fost în creștere (p<0,001), tabelul 3.

Tabelul 3. Dinamica indicilor prooxidanți la copiii din lotul III (tratament doar cu Metotrexat)

Parametri evaluați	Inițial (n=11)	La 3 luni de tratament (n=11)	P
APT, μmol/l	17,37±4,79	10,37±0,52	>0,05
HPL timpurii, uc/l	0,5±0,11	1,126±0,13	<0,001
HPL intermediari, uc/l	0,35±0,09	1,232±0,13	<0,001
HPL tardivi, uc/l	0,16±0,02	0,265±0,01	<0,001
DAM, μmol/l	20,27±2,28	16,75±1,25	>0,05

Astfel, APT în lotul III s-a micșorat cu 7,0±4,38 μmol/l, inițial având valori de 17,37±4,79 μmol/l, iar după 3 luni – 10,37±0,52 μmol/l (p>0,05). DAM a avut aceleași tendințe: inițial DAM a notat valori de 20,27±2,28 μmol/l, iar după 3 luni – 16,75±1,25 μmol/l, micșorându-se nesemnificativ – cu 3,53±2,64 μmol/l (p>0,05). De consemnat faptul că HPL după 3 luni s-au prezentat în creștere (p<0,001). Așadar, HPL timpurii s-au majorat cu 0,627±0,2 uc/l, inițial constituind 0,5±0,11 uc/l, iar după

3 luni – 1,126±0,13 uc/l (p<0,001). HPL intermediari inițial au fost 0,35±0,09 uc/l, iar după 3 luni – 1,232±0,13 uc/l (majorare cu 0,88±0,19 uc/l; p<0,001). HPL tardivi s-au majorat cu 0,11±0,03 uc/l: inițial HPL tardivi au fost de 0,16±0,02 uc/l, iar după 3 luni – 0,265±0,01 uc/l (p<0,001).

În lotul IV APT și DAM au urmat spre scădere, dar la valori invalide statistic (p>0,05). De remarcat faptul că după 3 luni HPL erau în creștere (p<0,001), tabelul 4.

Tabelul 4. Dinamica indicilor prooxidanți la copiii din lotul IV (tratament cu Metotrexat și Prednisolon)

Parametri evaluați	Inițial (n=13)	La 3 luni de tratament (n=13)	P
APT, μmol/l	22,7±8,4	11,47±2,04	>0,05
HPL timpurii, uc/l	0,65±0,1	0,945±0,14	<0,001
HPL intermediari, uc/l	0,44±0,07	0,998±0,16	<0,001
HPL tardivi, uc/l	0,17±0,01	0,229±0,02	<0,001
DAM, μmol/l	21,4±3,0	17,65±3,2	>0,05

APT în lotul IV s-a micșorat cu 11,23±7,23 μmol/l, inițial având valori de 22,7±8,4 μmol/l, iar după 3 luni – 11,47±2,04 μmol/l (p>0,05). DAM a avut aceleași tendințe: inițial DAM a notat valori de 21,4±3,0 μmol/l, iar după 3 luni – 17,65±3,2 μmol/l, micșorându-se nesemnificativ cu 3,72±3,96 μmol/l (p>0,05). Este de remarcat faptul că HPL după 3 luni au fost în creștere (p<0,001). Astfel, HPL timpurii s-au majorat cu 0,295±0,17 uc/l, inițial constituind 0,65±0,1 uc/l, iar după 3 luni – 0,945±0,14 uc/l (p<0,001). HPL intermediari inițial au fost 0,44±0,07

uc/l, iar după 3 luni – 0,998±0,16 uc/l (majorare cu 0,557±0,19 uc/l), p<0,001. HPL tardivi s-au majorat cu 0,06±0,03 uc/l: inițial HPL tardivi au notat 0,17±0,01 uc/l, iar după 3 luni – 0,229±0,02 uc/l (p<0,001).

După 3 luni de tratament au fost analizați indicii prooxidanți între grupe și s-a depistat micșorarea valorilor lor în loturile I și II, care au administrat preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes comparativ cu loturile III și IV, care nu a primit preparatul antioxidant (p>0,05), tabelul 5.

Tabelul 5. Dinamica indicilor prooxidanți la copiii cu AJI pe fundalul tratamentului cu Vita Grapes.

Parametri evaluați	Inițial				La 3 luni de tratament			
	lotul I (n=14)	lotul II (n=12)	lotul III (n=11)	lotul IV (n=13)	lotul I (n=14)	lotul II (n=12)	lotul III (n=11)	lotul IV (n=13)
APT, $\mu\text{mol/l}$	21,5 \pm 4,4	27,14 \pm 4,46	17,37 \pm 4,79	22,7 \pm 8,4	6,57 \pm 1,25	6,99 \pm 1,75	10,37 \pm 0,52*	11,47 \pm 2,04*
Dinamica					-14,94 \pm 4,2	-20,15 \pm 4,7	-7,0 \pm 4,38	-11,23 \pm 7,23
HPL timpurii, $\mu\text{c/l}$	0,509 \pm 0,21	0,362 \pm 0,129	0,5 \pm 0,11	0,65 \pm 0,1	0,770 \pm 0,354	1,122 \pm 0,209	1,126 \pm 0,13	0,945 \pm 0,14
Dinamica					+0,26 \pm 0,13	+0,759 \pm 0,208	+0,627 \pm 0,2	+0,295 \pm 0,17
HPL intermediari, $\mu\text{c/l}$	0,331 \pm 0,10	0,236 \pm 0,087	0,35 \pm 0,09	0,44 \pm 0,07	0,613 \pm 0,117	1,114 \pm 0,263	1,232 \pm 0,13*	0,998 \pm 0,16*
Dinamica					+0,282 \pm 0,128	+0,879 \pm 0,271	+0,88 \pm 0,19	+0,557 \pm 0,19
HPL tardivi, $\mu\text{c/l}$	0,218 \pm 0,09	0,150 \pm 0,068	0,16 \pm 0,02	0,17 \pm 0,01	0,208 \pm 0,153	0,245 \pm 0,158	0,265 \pm 0,01	0,229 \pm 0,02
Dinamica					-0,01 \pm 0,06	+0,096 \pm 0,04	+0,11 \pm 0,03	+0,06 \pm 0,03
DAM, $\mu\text{mol/l}$	21,16 \pm 2,3	25,48 \pm 2,02	20,27 \pm 2,28	21,4 \pm 3,0	9,97 \pm 1,48	13,78 \pm 3,04	16,75 \pm 1,25*	17,65 \pm 3,2*
Dinamica					-11,19 \pm 3,29	-11,7 \pm 3,7	-3,53 \pm 2,64	-3,72 \pm 3,96

Notă: * – p<0,05.

Discuții și concluzii

În studiu a fost determinată o creștere semnificativă a valorilor dialdehidei malonice (DAM) la pacienții cu AJI (21,15 \pm 0,9 $\mu\text{mol/l}$) comparativ cu copiii din grupul de control (10,15 \pm 1,27 $\mu\text{mol/l}$; p<0,001), ceea ce determină prezența unui proces oxidativ exprimat la pacienții cu AJI și ne permite de a utiliza DAM drept marker al stresului oxidativ în AJI. De asemenea, autorii unui alt studiu au determinat că DAM și hidroperoxizii în plasmă, în formele poliarticulare și sistemică ale AJI, au notat un nivel semnificativ mai mare comparativ cu grupul de control. A fost determinat un nivel semnificativ mai scăzut a antioxidanților în toate formele clinice ale AJI comparativ cu grupul de control. Astfel, s-a observat că pacienții cu AJI prezintă un dezechilibru între procesul oxidant și protecția antioxidantă, manifestat prin creșterea produșilor de oxidare peroxidică a lipidelor în formele poliarticulare și sistemică și scăderea semnificativă a antioxidanților.

Resveratrolul, fitoestrogen polifenolic din struguri, stimulează proteinkinaza-G prin GMPC, având acțiune vasodilatatoare și antiaterogenă.

Preparatul Vita Grapes posedă acțiune antioxidantă puternică, crește activitatea antioxidantă a organismului, micșorând, astfel, valorile indicilor prooxidanți – activități prooxidante totale și dialdehidei malonice.

Bibliografie

1. Del Rio D., Stewart A. J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2005, 15(4), p. 316–328.
2. Guler G., Turkozer Z., Ozgur E. Antioxidants alleviate electric field-induced effects on lung tissue base on assays of heme oxygenase-1, protein carbonyl content, malondialdehyde, nitric oxide and hydroxyproline. *Science of the Total Environment*, 2009, 407, p. 1326-1332
3. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine. *Oxford Univ. Press*, 2007, ed. 4.
4. Hofer M. F., Mouy R., Prieur A. M. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol.*, 2001, 28, p. 1083.
5. Maneesh M., Jjayalekshmi H., Suma T. Evidence for Oxidative Stress in Osteoarthritis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005, 20(1), p. 129-130.
6. Ozkan Y., Yardym-Akaydyn S., Sepici A. Oxidative status in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(1), p. 64-68.

SVETLANA HADJIU^{1,2}, BOGDAN NEAMȚU³, CORNELIA CĂLCÎI^{1,2}, CORINA CAZAN³,
 MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, NINELI REVENCO^{1,2}

ENCEFALITA IMUNĂ: CONSIDERAȚII ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, România

SUMMARY

IMUNE ENCEPHALITIS: CONSIDERATIONS BASED ON A CLINICAL CASE

Immune encephalopathies can be triggered by an infection or a tumor. There is an abnormal immune response. In recent years, new antibodies have been discovered which mediate autoimmune encephalitis. In addition to classical onconeuron antibodies, which are directed against intracellular neuronal agents recently, a novel group of antibodies to neuronal cell-surface and synaptic antigens associated with different CNS-syndromes, has been discovered. The spectrum of autoimmune disorders of the central nervous system in immune encephalopathies is wide, and increased further with the discovery of disorders associated with antibodies directed against the neuronal membrane surface. Many of these conditions present signs of dysfunction of the limbic system, and may occur as a consequence of some infections, although a large part of the cases have a paraneoplastic character. They may occur with milder symptoms, and present no abnormalities in the exams usually used in the investigation of paraneoplastic encephalitis. Cases in children may be misdiagnosed as psychological or other types of neurological disorders. The syndromes in this group can be successfully treated with immunotherapy. The present study describes a clinical case of a child with immune encephalopathies.

Keywords: immune encephalopathies, autoantibodies, clinical syndromes, neurological disorders, immunotherapy.

АННОТАЦИЯ

ИММУННЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ: РАССМОТРЕННЫЙ НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Иммунная энцефалопатия может быть вызвана инфекцией или опухолью. Существует неправильный иммунный ответ. В последние годы были обнаружены новые антитела, которые опосредуют аутоиммунный энцефалит. В дополнение к классическим онконейрональным антителам, которые направлены против внутриклеточных нейрональных агентов, недавно была открыта новая группа антител к нейрональным клеточным антигенам и синаптическим антигенам, связанным с различными синдромами ЦНС. Спектр аутоиммунных нарушений центральной нервной системы при иммуноэнцефалопатиях широко распространен и еще более расширился с обнаружением связанных с антителами нарушений, направленных на поверхность нейрональной мембраны. Многие из этих состояний имеют признаки дисфункции лимбической системы и могут быть результатом инфекций, хотя большинство случаев имеют паранеопластические признаки. В этих случаях симптомы могут быть более неясными и не проявлять аномалий, таких как те, которые обычно используются при перинеопластическом энцефалите. Случаи у детей могут быть ошибочно диагностированы как психологические или другие типы неврологических расстройств. Синдромы в этой группе можно успешно лечить иммунотерапией. В этой статье мы рассмотрим современные знания об этиопатогенетическом, диагностическом и современном лечении аутоиммунной энцефалопатии. Предлагаем клинический случай ребенка с аутоиммунным энцефалитом.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, аутоантитела, клинические синдромы, неврологические нарушения, иммунотерапия.

Introducere. Despre asocierea unor anticorpi cu encefalopatiile se cunoaște de câteva decenii. Encefalita limbică paraneoplazică (PLE) a fost descrisă pentru prima dată în anii 1960 [1]. Encefalita autoimună (EAI) poate fi cauzată de apariția autoanticorpilor specifici, fiind diagnosticată prin determinarea lor în lichidul cefalorahidian (LCR) sau în ser. EAI poate fi divizată în două grupuri, în funcție de localizarea antigenului – țintă. În prezent sunt bine cunoscute sindroamele paraneoplastice clasice

definite prin anticorpi care vizează proteine intracelulare. Cu toate acestea, a fost descoperit un nou grup de anticorpi asociat cu EAI corelat cu simptome asociative. Acești anticorpi interacționează direct cu receptorii neuronali de suprafață celulară sau cu proteinele sinaptice [2, 3, 4]. În cazul când este vorba despre procesele paraneoplazice, are loc declanșarea unei reacții imunitare antitumorale. Aceasta rezultă dintr-un răspuns al celulelor T CD8+, anticorpii fiind susceptibili să apară

secundar celulei T cu prejudiciul îndreptat către moleculele intracelulare. Noul grup de anticorpi antigeni de suprafață descoperit, pare să fie implicat direct în patogeniza EAI. Aceștia pot schimba structura sau funcția – țintă, cu consecințe negative asupra comportamentului sau prin distrugerea țesuturilor, prin afectarea sau blocarea receptorului, redistribuirea de la site-ul sinaptic la cel extrasinaptic, sau interferența cu interacțiunea ligand-receptor. Rolul celulelor T nu este bine stabilit [2, 5, 6], deși au fost propuse diferite mecanisme declanșatoare, printre care se numără și infecțiile care afectează sistemul imunitar prin activarea celulelor T și / sau B împotriva propriilor țesuturi. Acest lucru se întâmplă în cazul encefalitei cu virusul Herpes simplex asociat cu encefalita NMDA-R [7]. Spre deosebire de sindroamele paraneoplastice clasice, acestea răspund la imunoterapia multimodală și par să aibă un prognostic general mai bun [8]. În prezent, spectrul clinic al afecțiunilor autoimune ale sistemului nervos central (SNC) s-a extins uimitor. În ultimul deceniu, au fost descoperiți câțiva anticorpi noi împotriva proteinelor și receptorilor implicați în transmitia sinaptică și plasticitatea neuronală la pacienții care prezintă encefalită. Aceste tulburări diferă de PLE prin răspunsul clinic, pot apărea frecvent la tineri și copii și pot prezenta un răspuns bun la imunoterapie [1, 2, 9]. În cele ce urmează vom discuta despre aspectele etiopatogenetice, clinice, diagnosticul precoce și cel diferențial, precum și despre unele opțiuni asupra tratamentului EAI provocate de anticorpi de suprafață celulară.

Scopul studiului constă în revizuirea aspectelor etiopatogenetice, clinice, de diagnostic precoce și diferențial, opțiunilor asupra tratamentului EAI. Descrierea unui caz clinic.

Material și metode: studiul rapoartelor preclinice și clinice de bază, la fel și noile studii din literatura de specialitate care recapitulează EAI la copii. Prezentarea cazului clinic al unui copil care a suportat EAI provocată de virusul Epstein Barr (EBV).

Rezultate. Prezentăm cazul fetei D.N. cu vârsta de 2,3 ani, spitalizată în clinica neurologie, cu următoarele acuze: convulsii polimorfe, până la 8-10 ori / zi, pierderea stării de conștiență, bolnavă timp de 3 luni, crizele nu cedează la tratamentul cu droguri antiepileptice (acid valproic, fenobarbital).

Diagnosticul de trimitere: Sindrom paroxismal nespecificat, posibil epileptic.

Diagnostic la internare: Epilepsie nespecificată, accese epileptice polimorfe, frecvente.

Diagnosticul clinic la externare: Encefalită autoimună nespecificată, provocată de EBV. Encefalopatie epileptică imună, accese epileptice polimorfe, farmacorezistente.

Boli concomitente: Imunodeficiență nespecificată. Pneumonie bilaterală de gravitate medie. IR gradul 1. Stare de rău epileptic.

Istoricul bolii: Copilul este bolnav de la 1,8 ani când apare prima criză convulsivă (tonico-clonică generalizată) pe fundal de febră. Crizele au cedat prin administrare de fenobarbital (timp de 1 lună). Mama a anulat din proprie inițiativă tratamentul, ceea ce a condiționat recurența crizelor cu o frecvență înaltă și cu un caracter polimorf (de 8-10 ori pe zi). Fenobarbitalul ineficient. Fetița a fost internată în spitalul de circumscripție, tratamentul – fără efect. Ulterior, după 4 luni, se internează în clinica de neurologie a IMSP IMC.

Anamneza vieții. Fetița născută din a 3-a sarcină, mama cu infecție virală suportată la 2, 8, 9 luni, nașterea la termenul 40-41 săptămâni, cu scor Apgar 7-8 puncte, masa – 3250 g, perimetrul cranian – 34 cm, perioada neonatală – evoluție fiziologică. La vârsta de 1,5 ani, copilul suportă o limfadenită purulentă. Dezvoltarea fizică și neuropsihică a copilului până la îmbolnăvirea curentă – conform vârstei; a fost vaccinat conform calendarului. Fetița prezintă accese paroxistice exprimate prin fixarea privirii, masticății, pierderea stării de conștiență,

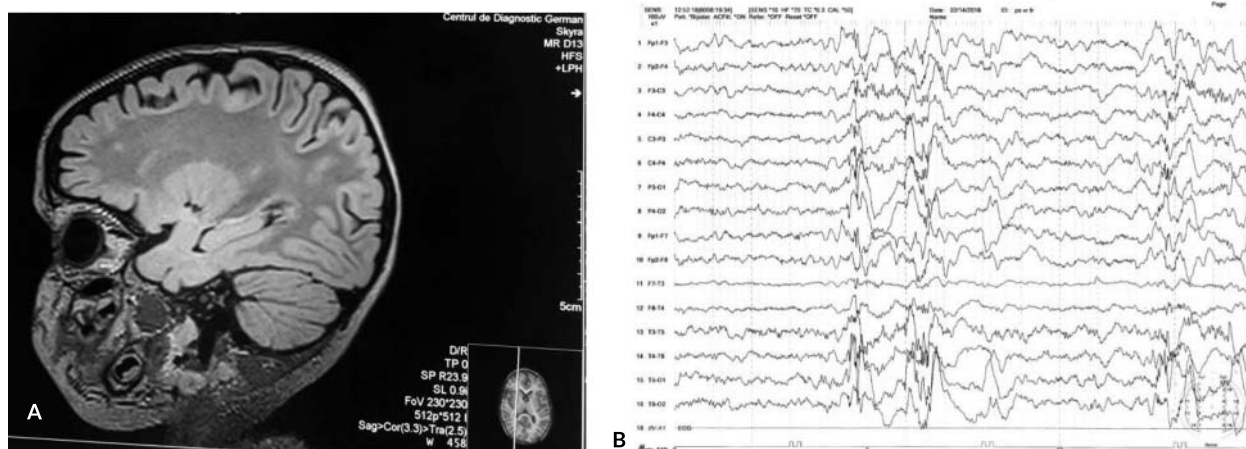


Fig. 1. A. Examen imagistic prin RMN cerebrală. Prezența unui semnal crescut din regiunea temporală bilaterală caracteristic tabloului unei encefalite autoimune. **B.** Frecvent pe traseu se înregistrează descărcări generalizate din activitate paroxismală valuri lente cu impulsăție epileptoidă, complexe de vârf și polivârf undă lentă, valuri ascuțite, durată nestabilă, întrerupte pe traseul de bază – caracter hipsaritmuc. Separat se înregistrează complexe de vârf și polivârf undă lentă izolate primar generalizate cu accent în emisfera stângă și complexe de vârf undă izolate T-P dex.

căderea capului, accese mioclonice frecvente, tulburări comportamentale și cognitive. Pe parcursul internării în secția de neurologie a fost plângăreț, periodic apatic, somnul neliniștit, tulburările comportamentale și cognitive progresează, periodic face febră, prezintă accese convulsive de 8-10 ori pe zi (până la 15 ori) în diferite perioade ale zilei și noaptea. La a 7-a zi starea se agravează prin asocierea crizelor clonico-tonice, afebrile, frecvente (până la 15-20 ori în 24h). Rezultatele examinărilor confirmă: limfopenie (20% 1680 abs.); Ig G – crescută semnificativ (38,44 g/L); IgM CMV – suspect 0,265 g/l (N=0,280 g/l), IgG CMV – pozitiv 1,609 g/l (N=0,290 g/l), EBV VCA IgM – pozitiv, EBV EA Ig – pozitiv, EBV VCA IgG – pozitiv, EBV EBNA IgG – pozitiv; Imunitatea celulară – CD3 1058 abs., CD4 – 520 abs., CD8 – 184,8 abs., CD16 – 268,8 abs., CD19 – 67,2 abs, Indicele imunoreglator (IIR) – 2,82. LCR examen clinic (proteinozahie, limforahie, IgG – cescută) și imunologic (ADN EBV – pozitiv); hipoproteinemie (50 g/l); hipocalcemie (1,8 g/L); IL-6 – 48,7 pg/mL.

Examenul prin RMN cerebrală: denotă prezența unui semnal de intensitate crescută în lobii temporali medali cu implicarea hipocampului.

ECG: Tulburări de conductibilitate ventriculară dreaptă, hiperfuncția ventriculului stâng. Oftalmoscopie: nervul optic cu conturul șters temporal, culoare roz-pal, venele moderat dilatate. Infecționist: Infecție cu EBV, forma generalizată, encefalită autoimună cu EBV, Tratatamentul administrat: droguri antiepileptice (Fenobarbital, Depakin, Lamotrigin, Clonazepam, Leviteracetam), Corticosteroizi, Antibioterapie, Antivirale (Aciclovir), Imunoglobulină umană antivirală (cytotec), Manitol, Acetazolamidă. Starea copilului s-a ameliorat după administrarea imunoglobulinei umane.

Concluzii la cazul clinic. Encefalopatiile autoimune pot avea la bază diverse cauze, printre care sunt citate și infecțiile virale. Acestea se dezvoltă, în special, la copiii cu imunodeficiență. În cazul discutat mai sus, copilul a prezentat encefalită autoimună nespecificată, provocată de EBV, pe fundalul unei imunodeficiențe, care a condus la declanșarea unei epilepsii, cu implicarea mecanismelor inflamatorii-imune și cu dezvoltarea unei rezistențe la drogurile antiepileptice. Terapia imună este indicată în astfel de cazuri.

Discuții. Inițial, caracteristicile clinice ale diferitor tipuri de EAI se pot suprapune. Simptomele includ crize epileptice, tulburări de mișcare, modificări psihiatrice și cognitive [10]. Până în prezent, subtipul cel mai bine recunoscut din cadrul EAI asociată cu anticorpi împotriva antigenilor de suprafață celulară neuronală este prototipul de encefalită N-metil D-aspartat-receptor (NMDA-R). Apare aproximativ la 80% dintre pacienții tineri, se poate întâlni și la copii. De obicei, simptomele apar în etape. Pacienții dezvoltă simptome prodromale asemănătoare virusului, cu dureri de cap, letargie și febră, urmate de modificări comportamentale progresive, defi-

cite de memorie, confuzie și psihoză în decurs de 2 săptămâni. În continuare, avansează problemele lingvistice, crizele epileptice, o serie de tulburări de mișcare și, în cele din urmă, encefalopatia globală; la fel, pot să apară dereglări ale funcțiilor autonome, cu complicații severe precum hipertermia, aritmii cardiace, instabilitate a tensiunii arteriale sau comă (datorită scăderii influenței NMDA-R în trunchiul cerebral). Sistemul limbic este structura cea mai afectată. Proteinele – țintă asociate cu encefalita clasică limbică sunt AMPA, GABA_B, LGI1 și GAD. Tipul clinic variază în funcție de proteina afectată, iar constatările clinice suplimentare pot permite o diferențiere între aceste tipuri [11]. Tumorile nu pot fi găsite la toți pacienții, doar la o treime din ei [12]. Acești pacienți necesită tratament în unitățile de terapie intensivă. Majoritatea necesită spitalizare pe termen lung și reabilitare. Recuperarea completă durează până la 18 luni. Sunt descrise mai multe forme clinico-imunologice ale EAI dependente de proteina afectată

Forme clinice. (1) *Encefalita anti-AMPA-R* (acid-alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic) de obicei progresează rapid, izolat sunt prezente doar simptome psihiatrice. Pacienții prezintă un risc crescut de apariție a tumorilor subiacente (pulmonar, mamar sau timus) [12]. Imunoterapia este adesea reușită inițial, dar recăderile apar frecvent [2, 3]. (2) *Encefalita anti-GABA_B* (receptorul tip B al acidului-gama-amino-butiric) are o asociere crescută cu neoplasmele, incluzând cancerul pulmonar cu celule mici sau tumori neuroendocrine [12]. Alte simptome suplimentare includ crizele epileptice precoce, frecvente sau statusul epilepticus. Unii pacienți pot prezenta, de asemenea, ataxie și sindrom opsoclonus-mioclonus. Sindromul răspunde, de obicei, la imunoterapie [2, 3, 12]. (3) *Encefalita LGI-1* (Leucine-rich, glioma inactivated 1) se caracterizează prin simptome clasice ale encefalitei limbice, cu trăsături de hipernatriemie, tulburări de somn asociate cu mișcări rapide ale ochilor. La etape precoce pacienții au frecvent convulsii distonice faciobrahiale unilaterale (FBDS) cu frecvență înaltă. Acestea sunt adesea refractare la tratamentul anticonvulsivant, dar se ameliorează cu imunoterapie. Pacienții cu encefalită LGI1 răspund de obicei rapid la imunoterapie, deși rezultatul pe termen lung tinde să fie mai puțin favorabil. Tumorile asociate – carcinomul bronșic și timomul [2, 3, 12, 13]. (4) *Encefalita GABA_A* (receptorul tip A al acidului-gama-amino-butiric) se prezintă cu un risc crescut de convulsii severe sau status epilepticus, deseori sever, cu comă indusă farmacologic [2, 8, 12]. Tabloul imagistic prin RMN cerebrală prezintă deseori leziuni hiperintense în afara sistemului limbic, spre deosebire de toate celelalte forme [1, 2, 11]. (5) Sunt descrise forme cu anticorpi îndreptați împotriva receptorilor *Glycinei (Gly-R)* și *DPPX* (dipeptidyl-peptidase-like protein-6) la pacienții cu tulburări ale creierului (hiperexcitabilitate) și ale măduvei spinării, cum ar fi sindromul PERM (encefalomielita progresivă cu rigiditate și mioclonus). Anticorpii Gly-R au fost de asemenea

găsiți în câteva cazuri de sindrom al persoanei rigide. Diareea prematură, cu pierdere substanțială în greutate, este raportată frecvent în grupul DPPX [3]. (6) *Encefalita asociată cu proteina CASPR2* se caracterizează prin boli ale neuronului motor. Rareori, aceasta se asociază și cu encefalita limbică, mai frecvent cu sindromul Morvan, o boală rară care asociază afectarea nervului periferic, neuromiotonia, tulburările autonome și, uneori, encefalopatia. Neuromiotonia este adesea asociată cu neuropatie periferică dureroasă, dar poate apărea și cu slăbiciune bulbară. Entități tumorale asociate – ca și cele descrise în tipul LGI1 [2, 12, 13]. (7) *Anticorpul împotriva receptorului metabotropic de glutamat 5 (mGLUR5)* au fost găsiți la pacienții cu limfom Hodgkin și sindromul Ophelia (encefalita limbică predominant cu deficit de memorie) și anticorpi împotriva mGLUR1, în ataxia cerebeloasă. Imunoterapia este adesea reușită și se obțin recuperări complete [3, 14]. (8) *Sindromul de anticorpi de adenilat-kinază 5* prezintă, de obicei, o pierdere de memorie severă și severă pe termen scurt. Nu există nicio asociere cu cancerul, dar răspunsul la imunoterapie este slab [14].

Alte forme de EAI asociată cu anticorpi împotriva antigenilor intracelulari pot fi întâlnite și la copii. Titrurile ridicate de anticorpi împotriva GAD65, un antigen intracelular nonparaneoplastic, sunt asociate cu diferite simptome neurologice, incluzând encefalita limbică, convul-

siile și ataxia cerebelară. Ele sunt, de asemenea, comune în sindromul persoanei rigide. De obicei nu există tumori subiacente. Anticorpul anti-GAD pot fi găsiți la persoanele sănătoase de asemenea la cca 80% din pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Unii dintre anticorpul neuronal sunt asociați cu anticorpi tiroidieni, care nu sunt specifici și pot fi, de asemenea, prezenți la 13% dintre persoanele sănătoase. SREAT (encefalopatia steroid-responsivă cu tiroidită autoimună) ar putea fi un diagnostic diferențial la debutul bolii, deoarece simptomele pot fi similare, dar pot fi în cele din urmă excluse prin detectarea anticorpilor de suprafață neuronală [15]. Encefalomielita diseminată acută (ADEM) poate fi asociată cu anticorpi neuronal și reprezintă un diagnostic diferențial important, deoarece constatările clinice și / sau imagistice se pot suprapune. Printre autoprotitele neuronale cu specificitate crescută sunt anticorpul MOG [15]. Diferențierea între ADEM cu alte EAI poate fi făcută prin RMN, în special la 3 luni după apariția simptomelor, deoarece ADEM n-ar trebui să prezinte noi rezultate clinice sau imagistice. Mai mult, EAI se poate asocia cu tulburări demielinizante. Pacienții pot avea unele caracteristici atipice, cum ar fi: nevrîtă optică, modificări demielinizante, simptome neuropsihiatrice. În astfel de cazuri trebuie efectuată testarea pentru tulburările concomitente: anticorpi AQP4 și MOG plus anticorpul NMDA-R [15, 17, 18]. În tabelul de mai jos sunt prezentate formele EAI întâlnite printre copii (tab. 1).

Tabelul 1. Anticorpul specifici ai encefalitei autoimune la copii

Anticorpi	Sindroame	RMN	Tipul tumorii	Vârsta medie
NMDA-R	Stadiul pro-dromal, encefalopatie globală	Modificări normale sau tranzitorii non-regionale (~ 33%)	10-50%, (dependent de vârstă) – teratom ovarian	1 – 85 (21)
Glycine-R	PERM, mielopatie, sindromul Stiff-person (persoană rigidă)	Normal sau modificări nespecifice (~ 10%)	~ 10% limfom, timom	5-69 (43)
GAD	Sindromul Stiff-person, encefalită limbică, convulsii, ataxie cerebeloasă	Nu se cunoaște	25% timom, carcinom pulmonar cu celule mici	Nu se cunoaște
GABAa-R	Encefalită, convulsii refractare	Semnale hiperintense multiple în regiunile corticale și subcorticale	25% timom	Nu se cunoaște
DPPX	Encefalită, diaree, hiperplexie	Normal sau modificări nespecifice	<10% limfom	Nu se cunoaște
Dopamine-2-R	Encefalită a ganglionilor bazali cu mișcări anormale, tulburări de mers	Semnal hiperintens în ganglionii bazali	Nu se cunoaște	2-15 (6)
Neurexin-3 α	Encefalită	Normal	Nu se cunoaște	Nu se cunoaște
IgLON5	Tulburări de somn NREM și REM, disfuncții ale creierului	Normal	Nu se cunoaște	Nu se cunoaște
mGLUR1	Ataxie cerebeloasă	Normal sau atrofie cerebeloasă	Câteva cazuri descrise, boala Hodgkin	Nu se cunoaște
MOG	Encefalomielită diseminată acută	Difuze, slab delimitate, mari (> 1-2 cm) leziuni predominant în materia albă	0%	Nu se cunoaște
Adenilat-kinaza 5	Pierdere severă de memorie pe termen scurt, fără convulsii	Nu se aplică	Nicio asociere	Nu se cunoaște

Tabelul 2. Criterii de diagnostic pentru encefalita autoimună (EAI)

Criterii	Forma		
	EAI posibilă	EAI definită	EAI posibilă cu autoanticorpi negativi
Evoluție	Debut subacut (de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar mai puțin de 3 luni)	Debut subacut (de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar mai puțin de 3 luni)	Progresie rapidă (mai mică de 3 luni) a simptomelor clinice
Simptome la debut	- tulburări de personalitate sau a nivelului de conștiență - simptome care sugerează implicarea sistemului limbic (deficite de memorie operațională) - simptome psihiatrice - convulsii	- tulburări de personalitate sau ale nivelului de conștiență - simptome care sugerează implicarea sistemului limbic (deficite de memorie operațională) - simptome psihiatrice - convulsii	- deficite de memorie operațională - simptome psihiatrice - stare mentală modificată
1. Cel puțin unul dintre următoarele simptome pentru diagnostic:	- Un nou eveniment clinic focal din partea SNC - EEG cu activitate epileptică sau cu undă lentă - pleocitoză în LCR - constatări RMN sugestive pentru encefalită *	- EEG cu activitate epileptică sau cu undă lentă - pleocitoză în LCR	- constatări RMN sugestive pentru encefalită - Biopsia creierului prezintă infiltrații inflamatorii, exclude alte tulburări - Pleocitoză și/sau benzi oligoclonale specifice în LCR și / sau indicii IgG crescut în LCR
2. Excluderea sindroamelor bine definite	-	Constatări tipice pe RMN: hiperintensități bilaterale pe secvența T2-ponderată / FLAIR foarte restricționată la lobi temporali mediali	Encefalita autoimună (de ex. ADEM, encefalita Bickerstaff).
3. Excluderea rezonabilă a cauzelor alternative **	**	**	**

Notă. * Semnal hiperintens pe T2-ponderat / FLAIR foarte restricționat la unul sau ambii lobi medii temporali sau în zonele care implică materia cenușie sau cea albă compatibilă cu demielinizarea sau inflamația;

** Infecții ale SNC, encefalopatie septică, encefalopatie metabolică, toxicitate medicamentoasă, boală cerebrovasculară, tulburări neoplazice, boală Creutzfeldt-Jakob, tulburări epileptice, tulburări reumatologice, boli mitocondriale [15, 19, 20].

*** Dacă toate criteriile de mai sus se potrivesc, diagnosticul definitiv poate fi efectuat [15].

Diagnosticul clinic. Inițial, simptomele diferitor tipuri de EAI se pot suprapune. Asocierea unor simptome, ca durerile de cap, hipertermia ușoară și pleocitoza din LCR pot să inducă în eroare diagnosticul și tratamentul empiric cu preparatele antivirale sau antibacteriene, până la obținerea rezultatelor sugestive pentru o encefalită infecțioasă sau alte afecțiuni psihiatrice. Tulburările psihologice (psihopatia, halucinațiile, gândurile paranoiale, catoniile, tulburările comportamentale și de dispoziție) sunt cele mai frecvente simptome care apar la debutul unei EAI, care se pot schimba în timp [21]. Unele medicamente administrate, cum sunt antipsihoticele de primă generație, ar putea fi chiar dăunătoare [22]. Este important să se excludă sindroamele prodromale prin culegerea anamnezei. Următoarele simptome care sunt prezente (tulburări specifice ale mișcării, hiponatriemie, diaree, istoric de tumori) înainte de detectarea anticorpilor sugerează o EAI "probabilă". Sunt necesare constatări neuroimagistice sau modele EEG. Un răspuns bun la tratamentul empiric nu confirmă un diagnostic alternativ rezonabil. Detectarea anticorpilor este puțin probabil să

fie un criteriu de diagnostic precoce, deoarece rezultatele durează cel puțin câteva zile și nu sunt disponibile la debutul bolii. Testul poate fi negativ în până la 50% din seria de EAI [15, 19]. Complicațiile EAI includ comă, hiperkineziile, disfuncțiile autonome, problemele de ventilație și necesitatea prelungită a respirației artificiale și a tratamentului intensiv [4]. Diagnosticul diferențial de excludere se face, în primul rând, cu encefalita infecțioasă. În cazul când există o suspiciune clinică, trebuie retestat AND-ul care a fost inițial negativ (de exemplu, ADN HSV poate fi negativ dacă este testat în decurs de 24 de ore de la debutul bolii) [15]. Alte patologii care trebuie diferențiate includ: encefalopatiile metabolice sau endocrine, tulburările psihiatrice, sindromul neuroleptic malign și bolile reumatismale (sindromul Sjögren sau Lupusul) [2, 4]. Asocierea comorbidităților, malignității și persistența autoanticorpilor rămân cruciale pentru prognostic [15].

Instrumente obligatorii de diagnosticare a EAI. La debutul simptomelor este necesar de efectuat analiza LCR și a serului care arată o pleocitoză limfocitară ușoară

până la moderată (<100 celule / μ l) la 60-80% dintre pacienți. O treime dintre pacienți prezintă concentrații crescute ușor până la moderat de proteină, iar 50% dintre pacienți prezintă benzi oligoclonale [1, 2, 3, 15]. Cu toate acestea, lipsa modificărilor LCR – nu exclude diagnosticul [15].

Testarea anticorpilor se face în ser și LCR. Însă, diferite studii au arătat că pacienții cu encefalită NMDA-R n-au prezentat anticorpi detectabili în ser, dar au avut anticorpi în LCR. Titrele anticorpilor se pot corela cu severitatea clinică, însă nu se recomandă determinarea relevanței clinice pe baza titrului unui anticorp. Subtipul de anticorpi IgG este clasificat ca patogen în majoritatea sindroamelor stabilite. Anticorpul IgA și IgM au o semnificație neclară, de asemenea, au fost descriși în multe alte tulburări psihiatrice și în controalele sănătoase [8]. Cu toate acestea, testarea anticorpilor nu poate înlocui niciodată gândirea clinică. Descoperirea anticorpilor numai în izotipuri serice sau non-IgG în asociere cu o imagine clinică atipică pentru anticorpul identificat trebuie interpretată cu prudență [21]. Astfel, detectarea anticorpilor în ser și în LCR contribuie la stabilirea diagnosticului de EAI.

Tabloul RMN este frecvent normal sau prezintă doar modificări ușoare în EAI. Constatările nu sunt specifice, dar prezintă în mod obișnuit semnale înalte în T2 / Flair unilaterale sau bilaterale, în special în lobul temporal medial cu leziuni corticale sau subcorticale extrahipocampale, fără proces de volum sau hemoragie [11]. RMN-ul nu prezintă anomalii la debutul simptomelor în majoritatea cazurilor de encefalită NMDAR. Dacă sunt detectate anomalii, acestea au caracter nespecific. În majoritate, anomaliile RMN pot fi găsite la pacienții cu LGII (în regiunea hipocampală și în lobul temporal) și AMPAR. Atrofia hipocampului și scleroza mesială temporală sunt adesea observate la pacienții cu anticorpi complecși VGCC, atrofia creierului poate fi reversibilă în encefalita anti-NMDAR [23, 24]. Encefalita infecțioasă (în special virusul herpes simplex, HSV) reprezintă un diagnostic diferențial important. Nu se poate diferenția EAI cu encefalita infecțioasă (de exemplu, HSV, tuberculoza) numai în baza datelor RMN [2, 13]. Absența implicării ganglionilor bazali în leziunile temporomiesiale poate sugera HSV [9, 25]. RMN este esențială pentru excluderea altor cauze, totuși, anomaliile creierului detectate la RMN ar putea să nu fie specifice diferitor anticorpi.

EEG este adesea anormal dar nespecific, nu există modele patognomonice pentru EAI [2, 8]. Modificările includ încetinirea generală a traseului, potențiale epileptice sau status epilepticus, dereglări epileptiforme periodice lateralizate (PLEDs) [19].

Testarea tumorală este esențială pentru diferențiere și se face cu ultrasunete, CT sau RMN [19, 26]. Infecțiile sunt posibile cauze declanșatoare ale EAI. Herpes-simplex-encefalita (HSE) este de obicei monofazică. Cu toate

acestea, aproximativ 25% din cazurile care au fost tratate cu succes cu terapie antivirală prezintă recidivă după câteva săptămâni. În unele cazuri, acest lucru se datorează reactivării virale, iar în altele, în special în formele care au prezentat noi simptome, probele LCR conțin anticorpi NMDA-R fără reactivare virală, iar simptomele de obicei se rezolvă după imunoterapie. Astfel, pacienții cu HSE care se agravează după encefalita infecțioasă, ar trebui să fie testați pentru encefalita infecțioasă și autoimună [12]. Infecțiile *Campylobacter jejuni* netratate pot induce afecțiuni mediate de gangliozid-autoanticorpi, determinând sindromul Guillain-Barré, sindromul Miller-Fisher și encefalita Bickerstaff (boală neurologică rară postinfecțioasă caracterizată prin asocierea oftalmoplegiei externe, ataxiei, areflexiei membrelor inferioare, răspunsului plantar extensor și perturbării conștienței: somnolență, stupoare sau comă). RMN prezintă anomalii ale creierului în 23% din cazuri. Anticorpul VGKC pot fi prezenți, iar anticorpul anti-GQ1b sunt confirmativi [5, 7].

Tratamentul și prognosticul. În prezent nu există studii randomizate, controlate, bazate pe protocoale standard de imunoterapie cu imunoglobuline intravenos (IVIG). Cu toate acestea, multe studii retrospective și unele prospective au sugerat în mod clar eficacitatea terapiei imunomodulatoare. 70% dintre pacienți răspund la administrarea progresivă a imunoterapiei, în special la copii și tineri [7, 28]. Prima linie de terapie în EAI constă în administrarea corticosteroizilor asociați cu IVIG și / sau plasmafereză. Studiile precedente au arătat că utilizarea corticosteroizilor cu doze mari inițial este asociată cu rezultate clinice bune. În cazurile în care există o suspiciune rezonabilă de EAI, tratamentul imunologic multimodal poate fi inițiat până a primi rezultatele anticorpilor LCR, mai ales atunci când constatările imagistice sprijină diagnosticul [2, 4, 8]. Deși corticosteroizii par a fi eficienți în EAI, trebuie considerată patogeneza bolii mediată de anticorpi. Efectul corticosteroizilor asupra celulelor B și Ig este limitat, de aceea poate fi necesar un tratament suplimentar [29]. Până în prezent, nu există dovezi puternice privind o diferență în eficacitate între IVIG și plasmafereză, care nu este recomandată imediat după terapia cu IVIG [2]. Imunoadsorbtia selectivă reprezintă o altă metodă de depleție a anticorpilor extracorporali, fiind eficientă ca parte a imunoterapiei multimodale în EAI, determinând o ameliorare clinică relevantă. În comparație cu PLEX, imunoadsorbtia permite o eliberare a proteinelor și evită dezavantajele substituției plasmatice (de exemplu, riscul de infecție sau reacții alergice), la fel și impactul asupra coagulării. Efectele secundare ale imunoadsorbtiei sunt nespecifice, corelate cu abordarea intravenoasă [2, 30]. IVIG sunt eficiente, accesibile și tolerabile pentru pacient, fiind mai rezonabile, comparativ cu opțiunile invazive utilizate pentru înlăturarea anticorpilor. De asemenea, IVIG sunt ușor disponibile pentru terapia imediată. Dacă există o ameliorare clinică ușoară (sau nu), se recomandă administrarea terapiei de linia a doua cu Rituximab sau Ciclofosamidă [8, 20]. Diferite medicamente imunosu-

presoare pot fi luate în considerare pentru tratamentul pe termen lung al EAI [13]. Date despre durata optimă a acestor tratamente nu sunt cunoscute. Trebuie să se țină cont de manifestările clinice și prezența fenomenelor de recădere (de exemplu, rate frecvente de recidivă se atestă în encefalita LGI1-R) ceea ce ar putea conduce la un tratament mai lung sau continuu cu rituximab sau ciclofosfamidă. Recăderile trebuie tratate cu aceeași schemă de tratament ca în prima prezentare clinică [9]. Convulsiile din EAI pot fi foarte greu de controlat și necesită frecvent inducerea farmacologică a comei până la regresia bolii autoimune [6]. Până în prezent, nu există dovezi că un medicament anticonvulsivant este mai eficient decât altul. Trebuie selectate droguri antiepileptice cu efecte secundare minime, care par să aibă un impact mai puternic asupra funcției cognitive, cum sunt: Lamotrigina, Benzodiazepinele și Lacosamida [13]. Evaluarea nivelului titrelor de anticorpi în timpul tratamentului, în special în ser, nu este utilă pentru deciziile de tratament, deoarece aceștia pot fi scăzuți în analiza inițială, chiar dacă pacientul este în comă. Aceste rezultate pot persista ani de zile, chiar și atunci când pacientul s-a recuperat total. Cu toate acestea, în caz de recidivă, ar putea fi util să se determine nivelul titrului de anticorpi [2, 3]. În general, cazurile de encefalită asociate cu anticorpii de suprafață au un prognostic mai bun decât cele asociate cu anticorpi intracelulari. Totuși, în toate cazurile, tratamentul în stadiul incipient este crucial [1, 2, 3, 9].

Concluzii. Spectrul larg al simptomelor și sindroamelor din EAI reprezintă o mare provocare pentru diagnosticul acestei boli. Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului adecvat reprezintă cel mai important pas în gestionarea pacienților cu EAI. Recunoașterea anumitor simptome și tipuri ale EAI este crucială. Este extrem de important să se ia în considerare o afectare psihologică acută sau a stării mentale, pentru excluderea unei EAI la etapa inițială. RMN cerebrală trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciuni de encefalită. Dacă sunt enumerate criteriile care susțin diagnosticul de EAI posibilă, tratamentul poate fi inițiat precoce, până la apariția complicațiilor severe. După ce rezultatele anticorpilor sunt disponibile, tratamentul poate fi revăzut și adaptat. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza activării răspunsului autoimun al SNC sunt încă neclare. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a obține informații suficiente despre modul în care mecanismele imune afectează funcțiile sistemului nervos.

Bibliografie

1. Fátima Carvalho, João Massano, Rui Coelho. Neuropsychiatric symptoms in autoimmune encephalopathies: a clinician's guide. *Int J of Clinical and Neurosciences mental health*. 2014; 1-14.
2. Christina Hermetter, Franz Fazekas, Sonja Hochmeister Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018; 9: 706.
3. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. (2015) 1338:94–114. 10.1111/nyas.12553
4. Günther A, Schubert J, Brämer D, Witte OW. Autoimmune encephalitis. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. (2016) 141:1244–9.
5. Weissert R. Adaptive immunity is the key to the understanding of autoimmune and paraneoplastic inflammatory central nervous system disorders. *Front Immunol*. 2017; 8:336.
6. Höftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. *Handb Clin Neurol*. 2017; 145:285–99.
7. Platt MP, Agalliu D, Cutforth T. Hello from the other side: how autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2017; 21:8–442.
8. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol*. (2016) 12:1–13.
9. Stefan Macher, Friedrich Zimprich, Desiree De Simoni, et. al. Management of Autoimmune Encephalitis: An Observational Monocentric Study of 38 Patients. *Front Immunol*. 2018; 9: 2708.
10. Bauer J, Bien CG. Neuropathology of autoimmune encephalitides. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133:107–20.
11. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et. al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38:1070–8.
12. Newman MP, Blum S, Wong RC, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J*. 2016; 46:148–57.
13. Stich O, Rauer S. [Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis]. [Article in German]. *Nervenarzt* 2014; 85:485–98.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol*. 2014; 16:771–8.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. Clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15:391–404.
16. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83:166–77.
17. Liu CY, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a severe, potentially reversible autoimmune encephalitis. *Mediat Inflamm*. 2017; 2017:6361479.
18. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous

- system. *Physiol Rev.* 2017; 97:839–87.
19. Lee SK, Lee ST. The laboratory diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016; 6:45–52.
 20. Lewerenz J, Jarius S, Wildemann B, et al. Autoantibody-associated and autoimmune encephalitis and cerebellitis: clinical presentation, diagnostic work-up and treatment]. *Nervenarzt.* 2016; 87:1293–9
 21. Steiner J, Prüß H, Köhler S, Hasan A, Falka P. Autoimmune encephalitis with psychotic symptoms. Diagnostics, warning signs and practical approach. [Article in German] *Nervenarzt.* 2018; 89:530–8.
 22. Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders. *Revue Neurol.* 2018; 174:228–36.
 23. Zhang T, Duan Y, Ye J, et al. Brain MRI characteristics of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and their associations with 2-year clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39:824–9.
 24. Miller TD, Chong TTJ, Aimola Davies AM, et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 2017; 140:1212–9.
 25. Oyanguren B, Sánchez V, González FJ, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol.* 2013; 20:1566–70.
 26. Derlin T, Grünwald V, Steinbach J, et al. Molecular imaging in oncology using positron emission tomography. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115:175–81.
 27. Selmi C, Barin JG, Rose NR. Current trends in autoimmunity and the nervous system. *J Autoimmun.* 2016, 75:20–9.
 28. Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology.* 2017; 132:71–82.
 29. Shin YW, Lee ST, Park KI, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11:1–19.
 30. Fassbender C, Klingel R, Köhler W. Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Artherosclerosis Sup.* 2017; 30:257–63.

MARIA MIHALACHI-ANGHEL, GALINA EȘANU, ELENA GNATCOVA, DORINA AGACHI

CAZ RAR DE LEUCEMIE

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

RARE CASE OF LEUKEMIA

Key words: haematological hereditary disease, paediatric leukemia.

JMML it's a rare hereditary disease, but still represents a problem for early diagnosis, that is making serious challenges for treatment and life hope for these patients. Usually these patients arrive too late to the haematologist or oncologist, that's why it's absolutely necessary to know the criteria for early diagnosis.

Case report – 1 year old, male, with interesting associated findings that would potentially lead to delay in diagnosis or misdiagnosis: anemic, infectious syndrome, and pronounced hepatosplenomegaly. Clinicians should always have high index of suspicion for JMML in patients with these features.

РЕЗЮМЕ

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЙКЕМИИ

Ключевые слова: гематологическое наследственное заболевание, детский лейкоз.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) – это редкое наследственное заболевание, но оно все еще представляет собой проблему для ранней диагностики, которая создает серьезные препятствия для лечения и надежды на жизнь для этих пациентов. Обычно эти пациенты поступают слишком поздно к гематологу или онкологу, поэтому абсолютно необходимо знать критерии ранней диагностики.

Презентация клинического случая – 1 год, мальчик, с интересными особенностями, которые потенциально могут привести к задержке в постановке диагноза и неправильной диагностике: анемия, инфекционный синдром и выраженная гепатоспленомегалия. Клиницисты всегда должны иметь высокий индекс подозрений на ЮММЛ у пациентов с этими особенностями.

Cuvinte – cheie: patologie hematologică ereditară, leucemie juvenilă.

Introducere. Leucemia mielomonocitară juvenilă (JMML) este o boală cronică malignă mieloproliferativă a copilăriei timpurii [2]. Organizația Mondială a Sănătății clasifică JMML în grupul tulburărilor mielodisplazice / mieloproliferative datorate atât caracteristicilor mielodisplazice cât și proliferative ale bolii [1].

Leucemia mielomonocitară juvenilă este o boală rară, care reprezintă 1,2 cazuri per milion copii pe an. Are o predominanță masculină și este mai frecventă la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani (vârsta medie 20 de luni, de la 1 la 85 de luni) [3].

JMML este frecvent fatală, caracterizată prin splenomegalie, trombocitopenie, monocitoză periferică, hemoglobină F crescută și hipersensibilitate la factorul de stimulare a coloniilor de macrofage granulocitare (GM-CSF). [4].

Material și metode: Pacientul Z., gen: masculin, vârsta: 1 an, fiind internat în secția Hematologie și Pediatrie

Generală, IMSP IMșiC prezentând anemie pronunțată și sindrom infecțios recidivant de aproximativ 8 luni. Copilul a fost investigat clinic și paraclinic.

Rezultate: Pacientul se internează în secția Hematologie și Pediatrie Generală cu acuze la paliditate pronunțată a tegumentelor și mucoaselor; poftă de mâncare scăzută; slăbiciuni generale; infecții respiratorii frecvente, hepatosplenomegalie. Din istoricul bolii: debut lent de la vârsta de aproximativ 2 luni, când a prezentat anemie, apoi la 4 luni a apărut hepatosplenomegalia cu evoluție progresivă. Aproximativ o dată pe lună copilul suporta infecții respiratorii. Anterior copilul a fost internat în secția Dereglări metabolice și malnutriții, IMSP IMșiC Clinica „Em. Coțaga”, în cadrul căreia a fost consultat și de medicul hematolog și s-a stabilit diagnosticul de „Anemie hemolitică ereditară? Microsferocitoză ereditară Minkowski – Chauffard? Bronhopneumonie bilaterală, evoluție acută. Enterocolită acută nedeterminată.

Deshidratare. Acidoză metabolică. DSA tip "FOP" 3mm, cu recomandarea de internare în secția de Hematologie și Pediatrie Generală, IMSP IMȘIC. Anamneza eredocolaterală – copilul mai mare al familiei la fel prezintă splenomegalie (din spusele mamei), care nu a fost investigat până acum.

Clinic, examenul obiectiv: tegumentele – palide, cu nuanță de gri, curate. Ganglionii limfatici – cervicali 0,5 – 0,6 cm indolori, neaderenți la țesuturile adiacente. Abdomenul – balonat, mărit în dimensiuni, la palpare, ficatul +4,5 +5,0 cm de la rebord, splina +9,0 +10,0 cm de la rebord, consistență dură.



Fig. 1. Hepatosplenomegalie vădită.

Analizele de laborator au evidențiat un sindrom anemic pronunțat, leucocitoză, monocitoză și VSH accelerată, precum și prezența mielocitelor, metamielocitelor și a celulelor blaste. La efectuarea analizei specifice – medulograma, s-au determinat celule blaste – 12 %. Mielocitele constituie – 28%, monocitele – 5%. Megacariocitele și trombocitele sunt păstrate.

Hepatosplenomegalia s-a confirmat ecografic.

Copilul a fost transferat în clinica Institutului Oncologic, secția Oncohematologie pediatrică pentru tratament specializat.

Discuții

Maladie hematopoietică agresivă, caracterizată prin proliferare excesivă a celulelor din linia monocitară și granulocitară cu un diagnostic extrem de dificil, respectiv cu inițierea tardivă a tratamentului, ceea ce și face ca maladia să aibă un prognostic rezervat. Conform literaturii de specialitate, este elaborat un algoritm de diagnostic, ilustrat în tabelul 1.

Tabel 1. Criterii de diagnostic clinic și de laborator ale JMML

Categoria 1 (obligatoriu toate prezente)	Categoria 2 (cel puțin un criteriu din următoarele)	Categoria 3 (cel puțin două criterii din următoarele)
1. Monocitoză >10% 2. Absența rearanjării BCR/ABL 3. <20% blaști în sângele periferic și monocitoză 4. Splenomegalie	1. Mutație somatică PTPN11 sau KRAS sau NRAS 2. Diagnostic clinic al mutației NF-1 sau al germline NF1 3. Mutație germinală a CBL sau pierderea de heterozigotitate pentru CBL (cazuri rare de anomalie de îmbinare a CBL) 4. Monosomia 7	1. Anomalie clonală citogenetică excluzând monosomia 7 2. Leucocitele >10 000/μL 3. Creșterea HbF pentru vârstă 4. Precursori mieiloizi – mielemie 5. Hipersensibilitatea progenitorilor la GM-CSF

!Notă: Abrevierile (NF-1, PTPN11, KRAS, NRAS, etc.) prezintă modificările genelor responsabile și de proliferarea mielomonocitară.

La vârsta fragedă, sindromul anemic și infecțios recidivant poate fi ușor interpretat greșit, deoarece sunt frecvent întâlnite și se includ în alte patologii. Drept urmare devine dificil de a stabili un diagnostic precoce și un tratament pe măsură specializat.

Concluzii:

Leucemia mielomonocitară juvenilă (JMML) este o afecțiune hematopoietică unică, agresivă a copilăriei / copilăriei timpurii cauzată de proliferarea excesivă a celulelor de linii monocitare și granulocitare. [4].

Diagnosticul clinic fiind o circumstanță foarte dificilă, necesită interpretare minuțioasă obiectivă și paraclinică specializată.

Confirmarea genetică constituie metoda cea mai precisă de diagnostic, dar tehnic complicată și foarte costisitoare, ceea ce scade din utilitatea ei.

Bibliografie

- Chang TY, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood*. 2014;124:2487–2497
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–2405
- Myeloproliferative and "Overlap" Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms Beenu Thakral MD, ... Sa A. Wang MD, in *Hematopathology (Third Edition)*, 2018
- Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1083–1090.
- Dvorak, CC, Loh, ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: molecular pathogenesis informs current approaches to therapy and hematopoietic cell transplantation. *Front. Pediatr.* 2014; 25.

STELA RACOVIȚĂ¹, V. MOȘIN^{1,3}, SVETLANA CAPCELEA¹, D. PONETENCO³,
K. BOICIUC^{2,3}, MARIANA SPRINCEAN^{1,2}

BĂRBAT 46,XX, RAPORT DE CAZ CLINIC

¹ USMF Nicolae Testemițanu

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

³ Centrul Medical Repromed

РЕЗЮМЕ

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ МУЖЧИНЫ С КАРИОТИПОМ 46, XX

Половой детерминизм у человека представляет собой сложный процесс, включающий систему генов полового развития, из которых ген, расположенный на хромосоме Y – Yp11.32, именуемый SRY (Sex-determining region Y), играет критическую роль.

Цель: Подтвердить важность клинико-генетического обследования для мужчин с азооспермией, с целью точной диагностики мужского бесплодия.

Материалы и методы: Было проведено клинико-генетическое обследование мужчины в возрасте 31 года, с бесплодием в течение 5 лет в анамнезе, с азооспермией и нарушением гормональных маркеров. Было осуществлено цитогенетическое обследование, проведенное по классической методике с окраской по Гимзе. Дополнительно был применен метод FISH (Fluorescence in situ hybridization) с зондами для X-хромосомы (DXZ1, Xp11.1-q11.1) и Y-хромосомы (SRY, Yp11.32 и DYZ1, Yq12). Для молекулярно-генетической диагностики маркеров Y-хромосомы (SY 81, SY 84, SY 127, SY 134, SY 254, SY 255) и внутреннего контроля маркеров sY14/SRY и ZFX/ZFY была использована техника мультиплексной ПЦР (полимеразная цепная реакция).

Результаты: Клиническое обследование показало, что фенотип и психологическая идентичность соответствовали мужскому полу. В то же время, были обнаружены гипогонадизм, азооспермия и бесплодие. Данные цитогенетического обследования показали наличие кариотипа 46, XX, характерного для женского пола. Тест FISH показал наличие двух сигналов хромосомы X и одного сигнала хромосомы Y (SRY, Yp11.32). По результатам молекулярно-генетического анализа было диагностировано наличие гена SRY и отсутствие маркеров Y-хромосомы. Вышеуказанные результаты указывают на клинический диагноз нарушений полового развития (синдром XX, мужской фенотип). Наличие гена SRY, транслоцированного на хромосому X, подтверждает и объясняет мужской фенотип у пациента.

Заключение: Клинико-генетическое обследование мужчин с азооспермией представляет важность для точной диагностики мужского бесплодия.

ABSTRACT

MALE 46, XX, CLINICAL CASE REPORT

Sex determination in humans presents a complex process, that involves a network of genes in which a gene, located on Y-chromosome Yp11.32, named SRY (sex-determining region of the Y), plays a crucial role.

The goal: To confirm the importance of clinical-genetic evaluation in azoospermic men, for the correct diagnosis of male infertility.

Materials and methods: A 31-year old man with a history of 5-years of infertility, azoospermic and hormonal marker changes, was clinical genetic evaluated. For the chromosome analysis, the cytogenetic exam was performed using the classic Giemsa marking technique. The FISH (Fluorescence in situ hybridization) test with X chromosome probes (DXZ1, Xp11.1-q11.1) and Y (SRY, Yp11.32 and DYZ1, Yq12) was also performed. For molecular genetic diagnosis of Y chromosome markers (SY 81, SY 84, SY 127, SY 134, SY 254, SY 255) and internal controls: sY14/SRY and ZFX/ZFY, was used technique Multiplex Polymerase chain reaction (PCR).

Results: Following clinical evaluation, the patient's phenotype and psychological identity were male. Also he presented hypogonadism, azoospermia and infertility. According to the cytogenetic exam, the karyotype was 46,XX, female characteristic. The FISH test highlighted, two signals for chromosome X and a signal for chromosome Y (SRY, Yp11.32). Following molecular genetic examination, the presence of the SRY gene and lack of markers of the Y chromosome was diagnosed. The three related results suggest the clinical diagnosis of sexual development disorder (XX syndrome, male phenotype). The presence of the SRY gene translocated on chromosome X confirms and explains the male phenotype of the patient.

Conclusion: Clinical-genetic evaluation of azoospermic men is important for the correct diagnosis of male infertility.

Introducere Determinismul sexual la om prezintă un proces complex care începe cu stabilirea sexului genetic în care ovocitul purtător de cromozomul X este fertilizat de un spermatozoid care poate conține un cromozom X sau unul Y. Această etapă este urmată de dezvoltarea gonadelor și rezultând formarea caracterelor sexuale primare (organele genitale interne și externe). În cursul pubertății au loc o serie de modificări fenotipice suplimentare induse de hormonii gonadali ce au ca rezultat prezentarea caracterelor sexuale secundare și dobândirea capacităților reproductive. În toate aceste etape participă o rețea de gene de sexualizare, printre care o genă localizată pe cromozomul Y- Yp11.32, numită SRY (Sex-determining region Y), joacă un rol crucial [1,2].

Gena SRY codifică o proteină (testis-determining factor) care inițiază diferențierea testiculului, prin activarea unor gene specifice masculinizării ce determină proliferarea și diferențierea celulelor progonadelor bipotente. Această proteină activează gena SOX-9 care induce diferențierea celulelor sertoli, necesare pentru dezvoltarea masculină și/sau reprimă calea feminină prin reglarea transcripției genelor în aval. Atât genele SRY cât și SOX-9 inhibă calea de semnalizare RSPO-1 (R-spondin-1) -Wnt-4-β-catenină-FOXL2 esențială pentru dezvoltarea ovariană [3]. Astfel în embrionii XY, SRY induce gonadele primordiale să se dezvolte ca testicul, după care fenotipul masculin rezultă din influența hormonilor secretați de testiculele în curs de dezvoltare. În contrast, la embrionii 46 XX, în lipsa genei SRY, se determină diferențierea unui ovar de la gonadele bipotente și, în consecință, dezvoltarea caracterelor sexuale feminine [4]. În cazul când celula 46,XY pierde gena SRY determinismul sexual va conduce spre feminizare cu dezvoltarea disgeneziei gonadice (femeile XY sau sindromul Swyer), chiar dacă constituția cromozomică este de tipul XY. Iar când celula 46,XX câștigă gena SRY pe un alt cromozom decât cromozomul Y, determină masculinizare chiar dacă constituția cromozomică este de tipul XX, ducând la apariția anomaliei de bărbați XX.

Scopul: De a confirma importanța evaluării clinico-genetice la bărbații azoospermici, pentru diagnosticul corect al infertilității masculine.

Material și metode

Subiectul și caracteristicile clinice:

Un bărbat de 31 de ani, căsătorit, cu o istorie de 5 ani de infertilitate, a fost îndreptat la examinare genetică.

Conform rezultatelor spermogramei, bărbatul a prezentat azoospermie, efectuată după criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2010. Markerii endocrini ai pacientului au arătat o creștere ușoară a hormonului foliculostimulant (FSH) de 11 mIU / ml (interval normal de 2,0-10,0 mIU / ml), concentrația de testosteron în ser fiind scăzută 1,3 ng / ml (interval normal de 2,0-6,9 ng / ml), în timp ce hormonul luteinizant (LH) a fost în limitele normale 5.5 mIU / ml (intervalul normal este de 2,0-12,0 mIU / ml). Fenotipul și identitatea psihologică ale pacientului erau de sex masculin, cu o înălțime și greutate în limitele normei. Organele genitale caracteristice sexului masculin, testiculele coborâte în scrot, dimensiunile fiind reduse, de o consistență moale și cu atrofie severă.

Examenul citogenetic: Pentru analiza cromozomilor au fost analizate limfocitele din sângele periferic conform nomenclurii din 2016 – International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Limfocitele din sângele periferic au fost cultivate pe medii speciale, după o perioadă de incubare de 72 de ore, s-a adăugat apoi colchicină, urmată de tratament hipotonic și fixare. Cromozomii au fost obținuți în metafază după care colorați prin tehnica clasică de marcaj G (Giemsa). Numărul de metafaze analizate a fost de 30, dintre care 10 cariotipate, nivelul de rezoluție al benzilor fiind 550-575. S-a practicat suplimentar testul FISH (Fluorescence in situ hybridization) cu sonde pentru cromozomul X (DXZ1, Xp11.1-q11.1) și Y (SRY, Yp11.32 și DYZ1, Yq12), care a evidențiat două semnale pentru cromozomul X și un semnal pentru cromozomul Y (SRY, Yp11.32) .

Examenul molecular – genetic al markerilor cromozomului Y și SRY (Sex determining region Y):

ADN-ul genomic a fost extras din limfocitele din sângele periferic al pacientului pentru a fi analizat prin metoda multiplex, reacția de polimerizare în lanț (PCR). S-au folosit situsuri marcate cu secvență (STS) care sunt markeri specifici pentru cromozomul Y pentru genele ce controlează spermatogeneza din locusul azoospermia factor (AZF): SY 81, SY 84 pentru AZFa; SY 127, SY 134 pentru AZFb; SY 254 și SY 255 pentru AZFc. Drept control intern a fost utilizat un primer pentru amplificarea genei SRY, de asemenea un primer special pentru amplificarea unui fragment unic atât în cromozomii Y, cât și în cromozomii X ai genei ZFY/ZFX. Produsele PCR s-au electroforezat pe gel de agaroză 2,5%, s-au examinat în proiectorul ultraviolet, apoi s-au fotografiat.

Rezultate

În urma examenului citogenetic, pacientul în vârstă de 31 de ani cu fenotip masculin a prezentat un cariotip 46,XX, caracteristic feminin (fig. 1), fără dovezi de mozaicism, anomalii cromozomiale structurale sau numerice. Testul FISH cu sonde pentru cromozomul X (DXZ1, Xp11.1-q11.1) și Y (SRY, Yp11.32 și DYZ1, Yq12) a evidențiat două semnale pentru cromozomul X și un semnal pentru cromozomul Y (SRY, Yp11.32).

Analiza moleculară (tab. 1) a markerilor specifici ai cromozomului Y- SY 81, SY 84 din regiunea AZFa; SY 127, SY 134 din regiunea AZFb; SY 254 și SY 255 din regiunea AZFc a evidențiat absența lor în ADN-ul pacientului, totuși, prezența ZFX și SRY a apărut clar. Aceste rezultate confirmă faptul că pacientul este un bărbat de sex masculin XX, cu prezența genei SRY fără nici un marker specific cromozomului Y.



Tabelul 1. Examenul molecular – genetic al markerilor cromozomului Y și SRY la bărbatul investigat

STS	Regiunea crs.Y	Locus	Secvența primer	Rezultat
SY14	Yp	ZFY	F- ACCRCTGACTGACTGTGATTACAC R- GCACYTCTTTGGTATCYGAGAAAGT	+
SY14	Yp	SRY	F- GAATATTCCTCGCTCTCCGGA R- GCTGGTGCTCCATTCTTGAG	+
sY84	AZFa	DYS 388	F- AGAAGGGTCTGAAAGCAGGT R- GCCTACTACCTGGAGGCTTC	-
sY86	AZFa	DYS 148	F- GTGACACACAGACTATGCTTC R- ACACACAGAGGGACAACCCT	-
sY127	AZFb	DYS 218	F- GGCTCACAAACGAAAAGAAA R- CTGCAGGCAGTAATAAGGGA	-
sY134	AZFb	DYS 224	F- GTCTGCCTCACCATAAAAACG R- ACCACTGCCAAAACCTTCAA	-
sY254	AZFc	DAZ	F- GGGTGTACCAGAAGGCAAA R- GAACCGTATCTACCAAAGCAGC	-
sY255	AZFc	DAZ	F- GTTACAGGATTCGGCGTGAT R- CTCGTCATGTGGCAGCCAC	-

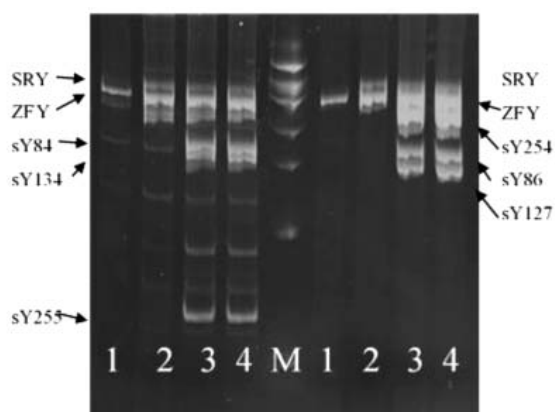


Fig. 2. Electroforeograma analizei multiplex PCR a regiunilor AZF de pe cromozomul Y: 1 - control feminin; 2 - pacient 46, XX cu deleția regiunilor AZF (a, b, c); 3, 4 - control masculin

Discuții

În cazul prezentat, fenotipul masculin, azoospermia, infertilitatea în cuplu de 5 ani, disfuncția erectilă și testele

hormonale ne conduc la diagnosticarea insuficienței testiculare primare cu suspectia sindromului Klinefelter. Diagnosticul diferențial a fost efectuat prin analiza cariotipului și testelor moleculare – genetice. În urma evaluării clinice a pacientului, ținând cont de rezultatul citogenetic, cariotipul 46,XX, rezultatul testului FISH, ce a prezentat două semnale pentru cromozomul X și un semnal pentru cromozomul Y (SRY, Yp11.32), al celui molecular – genetic, care a indicat prezența genei SRY și lipsa markerilor specifici cromozomului Y, s-a stabilit inversia de sex la bărbatul XX investigat, sau sindromul de la Chapelle. Sindromul de la Chapelle este o afecțiune congenitală rară, cu o frecvență de 1:20000 nou-născuți cu fenotip masculin [5]. Datele din literatură de specialitate descriu cazuri sporadice ale acestui sindrom, deși au fost raportate și cazuri familiale. Cazul descris de noi a fost de asemenea considerat sporadic, în baza istoricului familial. În majoritatea cazurilor (80%) patologia se produce printr-un crossing-over inegal între cromozomii X și Y în timpul recombinării materialului genetic din profaza I a meiozei și are ca rezultat translocarea genei SRY de

pe cromozomul Y pe cromozomul X sau pe cromozomii autozomiali [6]. Astfel se explică cele două categorii ale acestui sindrom, SRY pozitivi 80% din pacienți și 20% SRY negativi. Cazul prezentat se referă de asemenea la categoria SRY pozitivi fiind depistată gena SRY prin examenul molecular – genetic multiplex PCR, și prin testul FISH gena SRY translocată pe cromozomul X.

Diagnosticarea timpurie a acestui sindrom este dificilă datorită dezvoltării relativ normale a organelor sexuale, după pubertate se observă hipogonadismul, azoospermia și infertilitatea. Cazul nostru a fost diagnosticat la vârsta de 31 de ani din cauza aceleiași cauze menționate anterior – azoospermie și infertilitate. Azoospermia este cel mai probabil cauzată de absența genelor din regiunea AZF a cromozomului Y- Yq11.23. În acest caz, nu se recomandă extragerea spermei testiculare, spermatogeneza reziduală nu poate fi prezentă în testicule. În alte studii de specialitate, după evaluarea histologică a țesutului testicular al bărbaților XX, se atestă prezența sindromului celulelor Sertoli și hiperplazia celulelor Leydig [7].

Majoritatea persoanelor din grupul SRY-negativ prezintă evoluție sexuală ovotesticulară. La pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală ovotesticulară, gonadele au atât țesut ovarian, cât și țesut testicular, în timp ce la pacienții cu tulburări de dezvoltare sexuală testiculară ambele gonade au numai țesut testicular. Diagnosticul tulburării testiculare SRY-negative a dezvoltării sexuale se face adesea în copilărie – în timpul examinării genitale și a ginecomastiei [6, 7].

46, XX la bărbați este o anomalie a cromozomului de sex rar întâlnită, care este dificil de diagnosticat la adulți. În tratamentul pacienților 46, XX cu insuficiență testiculară, trebuie avută în vedere abordarea multidisciplinară. Suportul psihologic este o parte importantă a abordării holistice. În concluzie, în cazurile de hipogonadism, prezența a azoospermiei și infertilitate, efectuarea testelor citogenetice și celor molecular – genetice prezintă importanță clinică, în diagnosticul diferențial al acestor sindroame rare. Cunoștințele actuale privind mecanis-

mele diferențierii sexuale sunt importante teoretic și utile practic pentru diagnostic și abordarea corectă a bărbaților cu infertilitate.

Bibliografie

1. A.H. Sinclair, P. Berta, M.S. Palmer, J.R. Hawkins, B.L. Griffiths, A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif *Nature*, 346 (1990), pp. 240-244
2. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346:240.
3. Parma P, Radi O, Vidal V, et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 2006;38:1304-9
4. Juan Carlos Zenteno-Ruiz, Susana Kofman-Alfaroa and Juan Pablo Méndezb, REVIEW ARTICLE 46,XX Sex Reversal, *Archives of Medical Research* 32 (2001) 559–566
5. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, et al. Clinical, hormonal and cytogenic evaluation of 46 XX male and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:739-48
6. Ahmet Anık, Gönül Çatlı, Ayhan Abacı, Ece Böber, 46,XX Male Disorder of Sexual Development: A Case Report, *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(4):258-260
7. Elena Vorona, Michael Zitzmann, Jörg Gromoll, Andreas N. Schüring, Eberhard Nieschlag. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 92, Issue 9, 1 September 2007, Pages 3458–3465

DORINA AGACHI, DR.HAB.ȘT.MED., PROF. UNIV. VALENTIN ȚUREA, MARIA MIHALACHI

HEMOFILIA LA PACIENT DE SEX FEMININ. PREZENTARE DE CAZ

SUMMARY

FEMALE HEMOPHILIA. CASE PRESENTATION

Hemophilia is a blood coagulation disorder of hereditary character, being considered the most severe coagulopathy. The frequency of hemophilia A, after WHO data, up 1: 20,000 newborn male equivalent for 2 children annually reporting the births (2: 40,000) and represents about 80% of coagulation disorders [2]. This paper presents the case of a girl of 7 years 11 months diagnosed primary Hemophilia A after pathological anamnesis worsened with respect to hemorrhagic syndrome and repetitive training pedigree eredocolateral status Sick / Healthy / carrier, quantitative assessment of FVIII and tests hemostasis side . Specifying the correct diagnosis of disease is the essential condition of adequate substitution treatment [1].

РЕЗЮМЕ

Гемофилия – это нарушение свертываемости крови наследственного характера, которое считается наиболее тяжелая коагулопатия. Частота гемофилии А, по данным ВОЗ, составила 1: 20000 новорожденных мужской пол, эквивалент 2 детей в год с числом третей (2: 40000) и представляет около 80% нарушений свертываемости крови [2]. В этой статье рассказывается о девушке- 7 лет 11 месяцев с первичной диагностикой гемофилии А после патологического анамнестика, усугубленного ссылкой на повторяющийся геморрагический синдром и формирование эредоколateralного генеалогического дерева Больной / Здоровый / Носитель, количественная оценка F VIII и вторичные тесты гемостаза. Правильный диагноз заболевания является обязательным условием адекватной заместительной терапии [1].

Cuvinte cheie : hemofilie dobândită, hemofilia congenitală, mutații cromosomiale de novo, tratament substitutiv

Introducere

Hemofilia este o afecțiune hematologică genetică rară a cărei principală manifestare sunt hemoragiile. Hemofilia poate fi [3]:


- congenitală, transmisă ereditar cu genele asociate acestei patologii localizate pe cromozomul X și manifestă la sexul masculin, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B);
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX proprii.

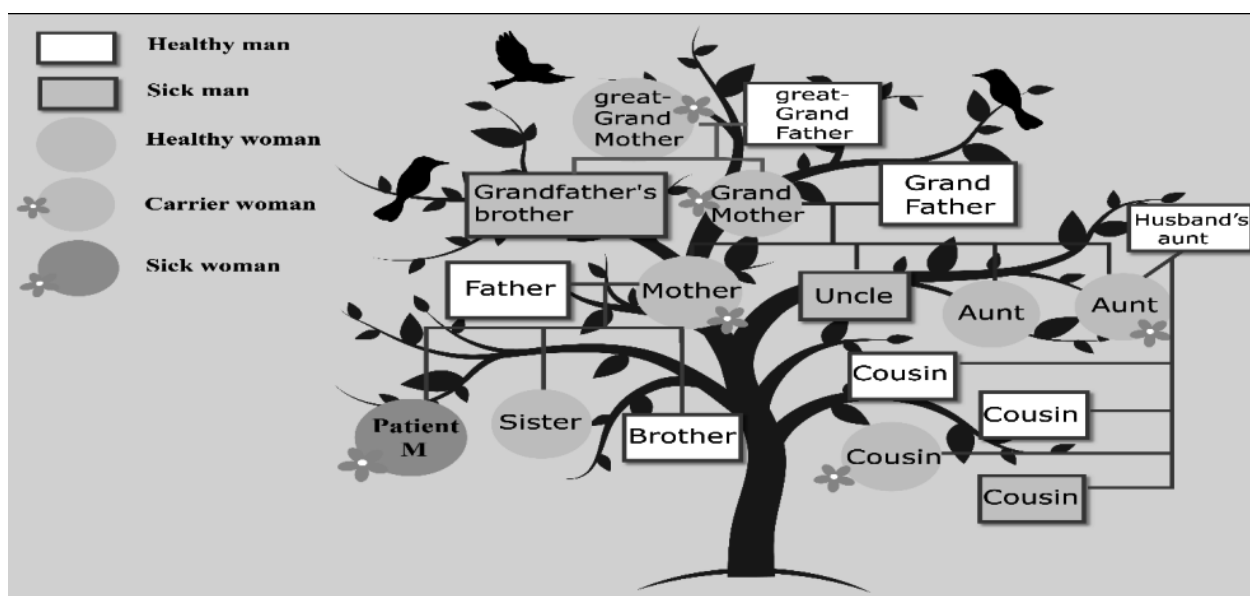
Cum numărul pacienților cu hemofilie B în Republica Moldova este foarte scăzut și disponibilitatea datelor specifice acestui subtip sunt foarte sărace, discuțiile se concentrează pe hemofilia A. Conform Federației Internaționale de Hemofilie, aproximativ 10 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie A, în timp ce aproximativ 2 din 100.000 de persoane se nasc cu hemofilie [7] . Genele

responsabile de derularea normală a cascadei coagulării sunt localizate pe cromozomul X. Este motivul pentru care manifestarea fenotipică a hemofiliei este mult mai frecvent întâlnită la bărbați, decât la femei. Femeile care au unul dintre cromozomii X afectați de mutație sunt considerate „purtătoare”, adică au genotipul caracteristic hemofiliei dar aceasta nu se manifestă simptomatic. Femeile „purtătoare” pot transmite cromozomul X pe care se găsește mutația specifică către copiii lor. Și doar în cazuri extrem de rare în care se întrunesc 2 condiții fie „purtătoare” plus mutații de novo pe cromozomul pereche, sau sănătoasă cu mutație de novo pe unul din cromozomii X se instalează boala și la personae de sex feminine.

Materiale și metode: Pacienta M., în vârstă de 7 ani 11 luni se adresează primar în clinica Hematologie Institutul Mamei și Copilului prezentând sindromul hemoragic ușor – moderat recidivant de mai mulți ani. A fost investigată clinic și paraclinic complex.

Rezultatele investigațiilor:

Evaluarea clinică Stabilirea tipului de sângerare	Sângerări prelungite după extracției dentare;
	
	sângerări gastrointestinale; sângerări și echimoze multiple secundar traumatismelor minore din timpul jocurilor cu copiii; tumefierea dureroasă post cădere la nivelul articulațiilor genunchilor; dureri periodice la nivelul articulațiilor talocrurale bilateral ultimii 4-5 ani.
Probe pentru hemostaza secundară:	
Timpul Lee-White: 4-8'	9,2
Hemoleucograma + VSH	In limitele valorilor de referință conform vârsti
Fracția reticulocitelor immature 3-15.9	6,8
TTPA: 37-40"	41,6
Timp de protrombină: 15-20"	12,6
Index protrombinic: 80-100%	88,3
Timp trombinic: 28-38"	17
Fibrinogen: 2-4 g/l	2,5
INR	1,07
Stabilirea tipului de coagulopatie cu Specificarea coagulopatiei	Plasma citrate/test de activitate Factor VIII = 28% : Forma usoara Factor IX= 68% (65-150%) Factor von Willebrand- Anntigen +Activitate • Ag 65% (42-142%) • Activitate 72% (40-125%)
Stabilirea diagnosticului	Hemofilia A
Aprecierea modelului de tratament specific controlat	Acid tranexanic 750mg cate 1c de 3 ori in zi pentru 3-5 zile în cazul hemoragiilor minore Tratament de urgent



Discuții: Dacă e să facem referire la standardele internaționale diagnosticul de hemofilie se presupune de obicei în urma unui episod hemoragic specific, eveniment apărut spontan sau ca urmare a unui traumatism minor sau major. Etapele diagnosticării hemofiliei includ:

1. Suspiciunea de diagnostic care are la bază informațiile culese în timpul anamnezei și a examinării antecedentelor heredo-colaterale ale pacientului.
2. Testele de screening pentru defectele de coagulare vor prezenta un timp de tromboplastină parțială activat (aPTT) modificat, dar un timp normal de protrombină (PT) și un timp de trombină normal (TT) [9].
3. Diagnosticul pozitiv de certitudine: precizarea formei de severitate a hemofiliei se bazează pe determinarea concentrației plasmatice a factorului de coagulare VIII prin metoda coagulometrică sau cromogenică.
4. Identificarea principalei complicații (la pacientul deja diagnosticat): identificarea inhibitorilor care se bazează pe determinarea inhibitorilor anti-FVIII, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII. Apariția inhibitorilor este evaluată la intervale regulate, la pacienții care primesc terapie de substituție cu factor VIII sau dacă nu există răspuns la aceasta și se determină printr-un test bazat pe aPTT, unde titrul inhibitorului este măsurat în unități Bethesda. Aceeași pași am urmat în stabilirea diagnosticului cazului descris: frecvența și severitatea hemoragiilor variază în funcție de nivelul plasmatic de Factor VIII [6]: Valori normale VIII/IX = 50-150%

- Forma ușoară: factor VIII/IX = 5-30%
- Forma moderată: factor VIII/IX = 1-5%
- Forma severă: factor VIII/IX = <1%

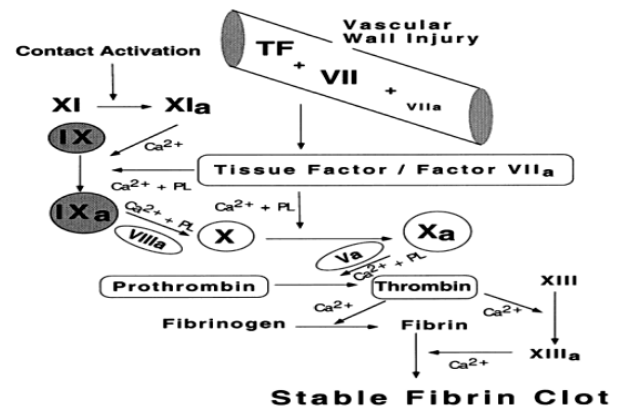
• Hemofilie A, formă ușoară –sângerările apar numai după leziuni grave, traumatisme sau intervenții chirurgicale. În multe cazuri, hemofilia în formă ușoară nu este diagnosticată până în momentul în care un traumatism, o intervenție chirurgicală sau o extracție dentară duc la sângerări prelungite. Primul episod poate să nu apară până la maturitate.

- Hemofilie A, formă moderată –episoade de sângerare după ce suferă leziuni, dar apar și episoade hemoragice spontane, fără o cauză identificabilă.
- Hemofilie A, formă severă –episoade frecvente de sângerare spontană, adesea în articulații și mușchi. Manifestarea simptomatică caracteristică bolii constă în tendința de apariție a hemoragiilor spontane sau provocate, în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare.

Concluzii:

Asa cum se menționează mai sus, principala manifestare a hemofiliei este reprezentată de hemoragii, care apar ca urmare a unor tulburări ale cascadei coagulării. Cascada coagulării este un proces care se desfășoară prin contribuția factorilor coagulării, proteine sangvine care controlează sângerările care sunt activate ca într-un domino, proces denumit generic cascadă a coagulării. Atunci când una dintre proteine, de exemplu factorul VIII, este absentă, cascada coagulării este întreruptă și coagularea nu mai are loc sau viteza coagulării este mai lentă decât în mod normal ca în schema de mai jos:

Schema 1: Cascada de coagulare (calea intrinsecă și extrinsecă)



Etapele cascadei coagulării (formarea unui cheag de sânge în cazul lezării vasculare) pot fi sumarizate, schematic, astfel:

- Etapa 1: Vasul de sânge este lezat și apare sângerarea
- Etapa 2: Apare o contracție vasculară care duce la încetinirea fluxului sangvin în zona afectată.
- Etapa 3: Se declanșează procesul de agregare plachetară în care trombocitele se aglutinează la nivelul leziunii peretelui vascular
- Etapa 4: Pe suprafața trombocitelor se activează proteinele coagulării, precum factorii VIII și IX, cu rol în formarea unui cheag de fibrină asemănător ochiurilor dintr-o plasă cu rol în stoparea hemoragie

Ghidul privind managementul hemofiliei, publicat de Federația Internațională de Hemofilie prezintă următoarele tipuri de complicații ale hemofiliei [8]:

Complicații musculo-scheletale:

- Cele mai frecvente arii de sângerare sunt reprezentate de articulațiile și mușchii extremităților.
- În funcție de severitatea afecțiunii, episoadele de sângerare pot fi frecvente și fără o cauză aparentă.
- În cazul copiilor cu hemofilie în formă severă, prima hemartroză are loc în mod obișnuit atunci când copilul începe să se târască și să meargă, de obicei înainte de vârsta de doi ani, dar ocazional mai târziu.

- În cazul în care este tratată în mod inadecvat, sângerea repetată va duce la deteriorarea progresivă a articulațiilor și a mușchilor, pierderea severă a funcției motorii, atrofie musculară, durere, deformarea articulațiilor în decursul primilor zece până la douăzeci de ani din viață.

Bibliografie:

1. ANTONARAKIS, S.E. et al. 1995 *Factor VIII gene inversions in severe haemophilia A*, Blood, 1995, 86; 2206-2212
2. PEAKE, I. 1995 *Molecular genetics and counselling in haemophilia*, Tromb Haemast, 1995, 74, 40-44
3. Guidelines for the management of hemophilia (2012). Second edition. World Federation of Hemophilia.
4. Pavlova A., Oldenburg J. (2013). Defining severity of hemophilia: more than factor levels. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 39(7):702-10.
5. POENARU, D. ȘERBAN, M. BRANEA, I. și colab. 2005 *Artropatiile hemofilice*, Editura Academiei Române, București
6. Centers for Disease Control and Prevention, Hemofilia, Cauze, disponibil la <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html#>, accesat 17 Aprilie 2018.
7. World Federation of Hemophilia, About Bleeding Disorders, How common is hemophilia, disponibil la <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637>, accesat 18 Iulie 2018.
8. Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition, World Federation of Hemophilia, paginile 55 – 62.
9. Bray GL (1992) Current status of clinical studies of recombinant factor VIII (recombinant) in patients with hemophilia A. *Recombinant Study Group. Transfus Med Rev* 6: 252-255.

NINEL REVENCO^{1,2}, RODICA EREMCIUC^{1,2}, OLGA GAIDARJI¹, SILVIA FOCA^{1,2}, VICTOR BOTNARU¹, EVA GUDUMAC¹, EUGENIA CRIVCEANSCAIA², MARIN ALA², LUDMILA TIRON², VIRGIL PETROVICI²

INTERRELAȚIILE DINTRE GRANULOMATOZA CU POLIANGEITĂ, PORTAJUL STAFILOCOCULUI AURIU ȘI INFECȚIILE ACUTE – CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

RELATIONS BETWEEN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CARRYING AND ACUTE INFECTION IN CHILDREN – CLINICAL CASE

Background: Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a chronic vasculitis involving small- to medium-sized arteries. It is characterized by granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tracts; necrotizing, pauci-immune glomerulonephritis; and vasculitis that frequently involves other organs. *Staphylococcus aureus* is thought to play a crucial role in onset and flares of GPA.

Method and materials: We report a clinical case of a patient with granulomatosis with polyangiitis complicated with infective endocarditis due to *Staph. aureus*.

Results: At the onset of the disease patient complaint on persistent fever, anorexia, nausea and vomiting. Laboratory assays revealed increased acute phase reactants. X-ray revealed signs of sinusitis and pulmonary infection. Septic workup revealed repeated positive blood cultures for *staph. aureus*. In spite to adequate antibiotic treatment child's condition gradually worsened. Nasal crusting and epistaxis was reported by patient. An repeated X-ray of the chest showed multiple nodules and cavities in the lungs. She was suspected to have GPA. Lung biopsy was taken and the diagnosis of GPA was confirmed. Immunosuppressive therapy was started with no expected clinical improvement. In the meanwhile patient developed a new murmur. On heart ultrasound vegetations were revealed. The diagnosis of infective endocarditis was made. The patient was treated with a 4 weeks regimen of vancomycin. Her condition markedly improved. After the treatment of active infection, an alternative regimen of GPA treatment was chosen. No relapse of lung disease was reported in 3 months follow-up.

Conclusions: The case reported above highlights the importance of high index of suspicion of GPA in patients with *staph. aureus* infections who do not respond to conventional therapy. Nasal crusts biopsy can aid differential diagnosis and promote early diagnosis.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, *Staph. aureus*, carrier, infective endocarditis, children

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГРАНУЛЁМАТОЗОМ С ПОЛИАНГИИТОМ, НОСИТЕЛЬСТВОМ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА И ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Введение: Гранулёматоз с полиангиитом (ГПА) является хронической формой васкулита с поражением мелких и средних сосудов. Это заболевание характеризуется гранулёматозным воспалением верхних и нижних дыхательных путей, малоимунным гломерулонефритом и васкулитом, который может поражать различные органы.

Методы и материалы: Мы докладываем случай пациентки с гранулёматозом Вегенера (ГПА), осложненный стафилококковым инфекционным эндокардитом.

Результаты: 10-летняя девочка поступила в больницу с жалобами на повышенную температуру, анорексию, тошноту и рвоту. Лабораторные данные указывали на повышение белков острой фазы. Рентгенологическое

исследование указывали на признаки синусита и лёгочной инфекции. В гемокультуре – присутствовал золотистый стафилококк. Несмотря на лечение в соответствии с антибиограммой, состояние ребенка ухудшалось. Появились носовые кровотечения и корки. На повторном рентгене лёгких – множественные очаги и полости. На основании этих данных был заподозрен гранулёматоз с полиаигитом. После биопсии легкого диагноз был подтвержден и была инициирована иммуносупрессивная терапия, без ожидаемого эффекта. Также, у пациентки появился сердечный шум. На эхо-сердца выявилось присутствие вегетаций на трёхстворчатом клапане. Был поставлен диагноз инфекционного эндокардит и начат 4-х недельный курс ванкомицина. Клиническое состояние ребенка улучшилось. После завершения антибиотерапии была начата альтернативная схема лечения ГПА с положительной динамикой.

Выводы: Данный клинический случай подчёркивает важность дифференциального диагноза с ГПА у пациентов с стафилококковыми инфекциями, которые не отвечают на конвенциональную терапию. Биопсия назальных корок может способствовать ранней диагностике.

Introducere. Granulomatoza cu poliangeită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe.

Material și metode. Prezentăm cazul clinic al pacientei B., internată în Clinica de Reumatologie a IMSP IMȘIC pentru diagnostic diferențial a maladiilor autoimune sistemice. În cadrul spitalizării copilul este investigat clinic, paraclinic, imagistic. S-a monitorizat evoluția clinică în dependență de tratamentul administrat, precum și evaluarea clinico-paraclinică la distanță.

Rezultate. Pacienta în vârstă de 10 ani, se adresează sindrom febril, refractar la tratament cu o durată de 3 săptămâni, cefalee, ataxie, sindrom articular non-inflamator. Anterior, pe parcursul ultimei luni, pacienta diagnosticată cu sinusită maxilară și pneumonie de etiologie stafilococică (*St.aureus*) a primit tratament antibacterian cu un răspuns clinic parțial. Alte date anamnestice personale sau eredocolaterale sugestive nu au fost depistate.

La examenul clinic, se atestă un retard ponderal marcat (indicele de masă corporală corespunde -3,2 SDS) și un sindrom articular non-inflamator ce apare la febră. Date clinice de afectare a organelor interne (teste uzuale electrofiziologice, imagistice și radiologice) și a sistemului nervos central (investigația prin rezonanță magnetică nucleară) nu au fost depistate.

Rezultatele analizelor de laborator au evidențiat o leucocitoză cu deviere marcată spre stânga și prezența mielocitelor și metamielocitelor, trombocitoză anemie ușoară și granulație toxică la nivelul eritrocitelor. Reactanții de fază acută au fost marcat sporțiți, cu o valoare a proteinei C-reactive de 96 mg/dl. În sumarul de urină a fost depistată proteinurie ușoară și prezența cilindrilor granuloși. Analizele imunologice pentru factorul reumatoid, antristreptolizina O, anticorpi antinucleari au fost negative. Testele de screening pentru vasculite sistemice la acel moment au demonstrat un titru incert de anticorpi anti cANCA. Prin hemocultură a fost depistată prezența

St.aureus. În baza datelor clinico-paraclinice, s-a inițiat tratament antibacterian conform sensibilității. ulterior, din a 21-a zi de boală, copilul a raportat prezența eliminărilor sanguinolente și crustelor nazale (fig 1). La radiografia pulmonară în dinamică, pe clișeu se vizualizau bilateral multipli noduli și cavități (fig 3). La tomografia computerizată s-a confirmat prezența nodulilor pulmonari cu zone de necroză și hemoragii (fig. 4). Cu scop de diagnostic diferențial a fost efectuată biopsia pulmonară, care a confirmat prezența GPA. Testele de screening și confirmare repetate a vasculitelor sistemice prin metoda de imunofluorescență indirectă au fost evaluate puternic pozitive (fig. 1), cu un titru sporit de anticorpi anti PR3 (antiPR3=103 vs 11 la testul inițial, titrul pozitiv se consideră >10).

Având în vedere persistența simptomelor, dar și prezența a 4 criterii pentru granulomatoză cu poliangeită s-a decis inițierea tratamentului imunosupresiv pentru inducerea remisie. În urma tratamentului aplicat, febra a cedat, însă tabloul hematologic periferic se agravează consecutiv tratamentului imunosupresant cu *Ciclofosamidă*. Conform ghidurilor internaționale, s-a decis escaladarea tratamentului la următoarea treaptă – tratament biologic cu *Rituximab*. Însă datorită apariției unui suflu nou în focarul valvei tricuspide a fost solicitată repetat ecografia cardiacă. S-a depistat prezența unei vegetații pe valva tricuspida cu dimensiuni de 21x11 mm (Fig.5). Hemocultura repetată au demonstrat reapariția stafilococului auriu (tulpină cu altă sensibilitate). S-a inițiat tratament antibacterian (AB) cu *Vancomicină* conform recomandărilor ghidului ESC (*European Society of Cardiology*) timp de 4 săptămâni. În dinamică s-au constatat dimensiunile vegetației în regresie, hemoculturile ulterioare fiind negative.

După finisarea tratamentului antibacterian au fost efectuate 4 perfuzii endovenoase cu *Rituximab* cu dinamică clinico-paraclinică pozitivă. Evaluarea în dinamică la 6 luni de la debutul bolii (2 luni după tratamentul biologic cu *Rituximab*) a constatat remisia clinico-paraclinică a vasculitei sistemice cu afectarea vaselor mici și medii, ANCA-pozitivă, granulomatoza Wegener cu afectarea căilor respiratorii superioare (sinusită, cruste nazale), inferioare (afectare pulmonară – noduli pulmonari cu

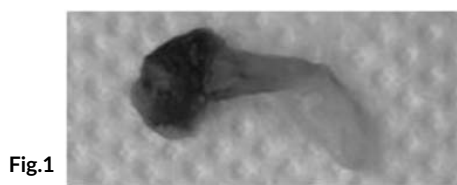


Fig.1

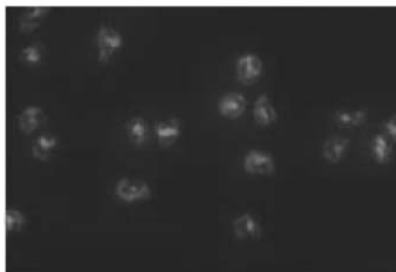


Fig.2



Fig.3

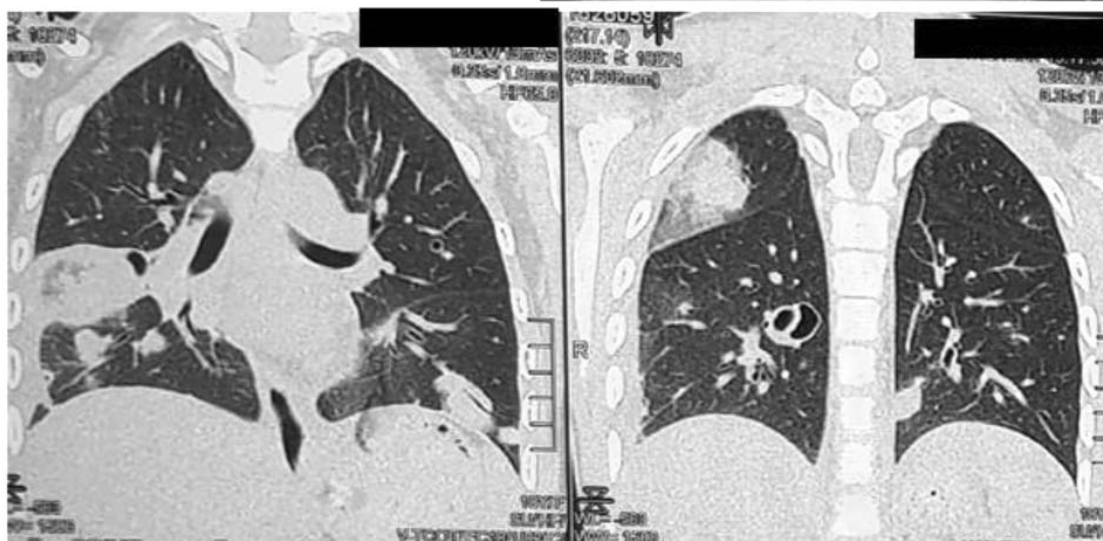


Fig.4



Inițierea tratamentului AB



În a 2-a săptămână de AB

Fig.5



Finisarea tratamentului AB



Finisarea tratamentului biologic

zone de necroză și hemoragii), anomalii autoimune (anti-cANCA pozitiv, anti-PR3 puternic pozitiv) complicată cu endocardita bacteriană cu vegetații la nivelul valvei tricuspide (20x11mm).

Discuții. Granulomatoza cu poliangeită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe [1,2,4].

Odată cu revizuirea nomenclaturii de la *Chapel Hill Consensus Conference* din anul 2012, s-au stabilit următoarele criterii de diagnostic:

1. Implicarea căilor respiratorii superioare (eliminări cronice purulente sau sanguinolente sau epistaxis/cruste/granuloame recurente; perforația de sept nazal sau deformarea nasului în formă de șă; sinusită cronică sau recurentă)
2. Implicarea pulmonară (Prezența pe clișeu radiologic sau tomografic a nodulilor, cavităților, sau infiltratelor fixe)
3. Implicarea renală (proteinurie >0.3g/24h; hematuria sau cilindri eritrocitari >5 c/v; glomerulonefrită pauci-imună necrotizantă)
4. Inflamația granulomatoasă (Inflamația granulomatoasă a peretelui arterial sau în zona perivasculară/extravasculară a arterei sau arteriolei)
5. Stenoză laringo/traheo/bronșică (subglotică, traheală sau glotică)
6. ANCA (prezența anticorpilor ANCA sau MPO/PR3)

Astfel, în baza criteriilor ACR (*American College of Rheumatology*) pentru stabilirea diagnosticului GPA/GW sunt necesare prezența a cel puțin 3 din 6 criterii sus-menționate [4,9].

Incidența GPA la copii este de 0.28-0.64 cazuri la 100000. Se manifestă preponderent în decada a II-a a vieții [1,4,8]. Având în vedere manifestările nespecifice și debutul adesea insidios, latența dintre debutul bolii și stabilirea diagnosticului este în mediu de 4.8 luni (0-67). Patogenetic, GPA este considerată o boală multifactorială. Precum și alte boli poligenice sistemice autoimune, GPA cel mai probabil este rezultatul factorilor genetici (care predispun la pierderea toleranței față de celulele proprii) și factori triggeri (de mediu). Au fost propuse câteva teorii care corelează prezența infecției și autoimunitatea la pacienți cu GPA [2,6,7].

Este cunoscut, că celulele țintă pentru anticorpii antineutrofilici în GPA sunt neutrofilele care prezintă pe suprafața sa receptori pentru proteinaza 3 (PR3). S-a demonstrat, că pacienții cu GPA au un număr sporit de PR3 pe membrana neutrofilică în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, expresia sporită a anticorpilor

anti-proteinază 3 sunt asociate cu severitatea bolii și rata acutizărilor. Astfel, inflamația căilor respiratorii superioare provocată de stafilococ auriu induce producerea de citokine, ceea ce la rândul său joacă un rol crucial în inițierea și menținerea procesului patologic la pacienții cu GPA [2,6,8].

În calitate de factor trigger un rol deosebit o are infecția cu *Staphylococcus aureus* (fig.6). *Staphylococcus aureus* este o cauză importantă a bacteriemiei atât comunitare, cât și nozocomiale [5,6,7]. Majoritatea cazurilor de bacteriemie la copii este asociat cu o sursă localizată a infecției (ex. Infecții ale oaselor, articulațiilor, pneumonie, infecțiile țesuturilor moi și ale pielii). Importanța acesei bacterii este demonstrată prin următoarele constatări:

- Portajul *Staph.aureus* este asociat cu riscul major de recădere la pacienții cu GPA;
- Riscul redus de recădere la pacienții cu tratament antibacterian profilactic antistafilococic;
- Rata înaltă de infecții respiratorii acute care precedează sau acompaniază debutul sau acutizarea de GPA.

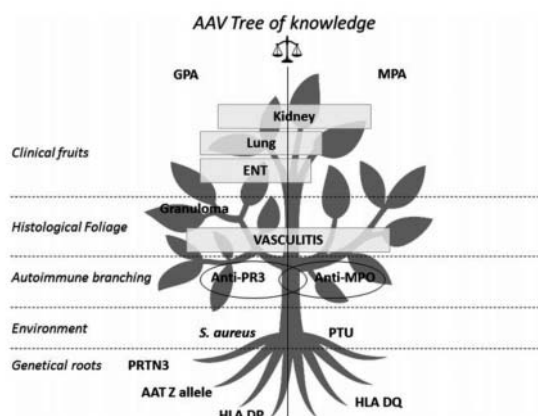


Fig.6 (Sursa: Millet A., 2014 [6])

Conform recomandărilor EULAR/ERA-EDTA, pacienții care se prezintă cu patologie a căilor respiratorii superioare și portaj cronic de *Staphylococcus aureus* pot fi eligibili pentru tratament topic cu antibiotice (precum mupirocină) pentru a preveni acutizările, dar și generalizarea infecției cu stafilococ [9].

La copiii sănătoși, bacteriemia stafilococică comunitară cel mai frecvent este asociată cu infecții musculoscheletale, pe când endocardita bacteriană este foarte rară. Circa 10% din cazuri de bacteriemie stafilococică rămân fără o sursă cunoscută. Tratamentul acestui tip de bacteriemie se efectuează cu antibiotice antistafilococice (oxacilină, nafcilină, cefazolin, clindamicină, vancomicină) pe o durată de 10-14 zile [5,7].

Endocardita bacteriană (EB) este o maladii rară în grupul pediatric, cu o incidență anuală de cca 0.5 per 100,000 cazuri. Tabloul clinic al EB este variabil și este clasificat în două grupuri majore: debut acut și subacut.

Pacienții cu debut subacut prezintă acuze la subfebrilitate, fatigabilitate, artralгии, mialгии, pierdere ponderală, diaforeză. Pacienții cu EB acută prezintă sindrom febril cu valori înalte și risc major de complicații precum instabilitatea hemodinamică și insuficiența cardiacă. Datele clinice care sugerează EB sunt suflu nou apărut și fenomene trombotice. Tratamentul EB la copii variază în funcție de agentul patogen incriminat. În cazul EB prin *Staphylococcus aureus* tratamentul de elecție reprezintă *Vancomicina* în doză de 40 mg/kg/zi în 2-3 prize pe o durată de 4-6 săptămâni [3].

Pacienții cu GPA/WG manifestă un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, probabil datorită naturii vasculitei. Există riscul de a se produce insuficiență renală progresivă cu implicare renală și insuficiență respiratorie cu afectare pulmonară. Pacienții netratați au o rată scăzută de supraviețuire de numai 20% la 2 ani. Cu toate acestea, rata de supraviețuire de 2 ani pentru pacienții tratați este de aproximativ 90% [2,8].

Concluzii. Inflamația căilor respiratorii superioare provocată de *Staphylococcus aureus* induce producerea de citokine, ceea ce la rândul său joacă un rol crucial în inițierea și menținerea procesului patologic la pacienții cu granulomatoză cu poliangieită. Crustele sanguinolente prezintă o poartă de intrare pentru stafilococ, ceea ce în condiții de disfuncții imune poate duce la complicații severe din partea organelor interne. Granulomatoza cu poliangieită este o opțiune de diagnostic importantă la pacienții cu afectare a căilor respiratorii superioare (în special non-responsivă la tratament) și prezența portajului de *Staphylococcus aureus*.

Bibliografie:

1. Batu E.D., Bilginer Y., Classification of vasculitis in childhood, *Ann Paediatr Rheum* 2016; 5:1-10
2. Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D., ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances, *Italian Journal of Paediatrics* 2017, 43:46
3. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., ș.a., 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis, *European Heart Journal* (2015) 36, 3075-3123.
4. Jenette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., ș.a., 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis&Rheumatism*, Vol.65, No.1, 2013, pp 1- 11
5. Laudien M., Gadola S., Podschun R., ș.a., Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010 Vol.28, N.1, Suppl.57, 51:55
6. Millet A., Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L., ș.a., Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split the group?, *Postgrad Med J* 2014; 90:290-296.
7. Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R., *Textbook of pediatric rheumatology* 7th edition, Elsevier, 2016, page.484-489
8. Unizony S., Villareal M., Miloslavsky E.M., ș.a., Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Based on ANCA type, *Ann Rheum Dis*, 2016 June; 75 (6): 1166-1169.
9. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., ș.a., EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-12.

Infecția cu Streptococcus pneumoniae TEST RAPID

Antigen Streptococcus pneumoniae în urină

INDICAȚII: diagnosticul precoce de infecție respiratorie acută cauzate de S.pneumoniae (pneumonie, meningită, otita medie acută, sinusita, septicemia, bacteriemia).

PRINCIPIUL: testul determină antigenul polizaharid solubil specific S.pneumoniae în urină după 3 zile de la debutul simptomelor.

METODA: imunoanaliză cromatografică rapidă pentru identificarea directă a antigenului S. pneumoniae în urină.

EVALUAREA REZULTATELOR: pozitiv (S-A DEPISTAT) / negative (NU S-A DEPISTAT).

MATERIAL BIOLOGIC: urină spontană; recipient cu urină ce urmează a fi testat se poate păstra la temperatura de + 15... + 30 (< 24 ore) sau la o temperatură de + 2... + 8 (<14 zile); nu se poate utiliza acidul boric în calitate de conservant.

PREGĂTIRE: nu este necesară.

Performanța testului (conform instrucției producătorului):

Sensibilitate	89.2%
Specificitate	98.6%
Valoare Predictivă Pozitivă (VPP) probabilitatea prezenței bolii prin rezultatul pozitiv	97.1%
Valoare Predictivă Negativă (VPN) probabilitatea lipsei bolii prin rezultatul negativ	94.8%

INTERPRETARE:

- Toate rezultatele trebuie să fie interpretate în corelare cu alte informații clinice aflate la dispoziția medicului.
- Rezultatul pozitiv (S-A DEPISTAT) sugerează prezența infecției curente sau recente, cauzate de S.pneumoniae.
- Rezultatul negativ (NU S-A DEPISTAT) sugerează absența infecției curente sau recente, cauzate de S.pneumoniae.
- Rezultatul fals negativ poate apărea din cauza nivelului de antigeni sub limita de detectare pentru acest test.
- Terapia antibacteriană nu influențează rezultatul testului.
- În toate cazurile neclare, este necesară testarea bacteriologică.

Infecția cu virusul Epstein – Barr

DIAGNOSTICUL SEROLOGIC

Anticorpi Epstein-Barr virus

EA IgG / NA IgG / VCA IgM / VCA IgG / VCA IgG aviditatea

INDICAȚII: diagnosticul mononucleozei infecțioase.

METODA: imunofluorescență indirectă (IIF).

EVALUAREA REZULTATELOR: pozitiv (S-A DEPISTAT) / negativ (NU S-A DEPISTAT) pentru fiecare agent patogen separat.

MATERIAL BIOLOGIC: ser sanguin.

PREGĂTIRE: peste 4 ore după luarea mesei.

Performanța testului (conform instrucției producătorului):

Anticorpi	Sensibilitate	Specificitate
Epstein-Barr virus / capsid antigen / , VCA IgG	100.0%	100.0%
Epstein-Barr virus / capsid antigen / , VCA IgM	100.0%	100.0%
Epstein-Barr virus / early antigen / , EA IgG	100.0%	100.0%
Epstein-Barr virus / nuclear / , NA IgG	95.0%	100.0%

INTERPRETARE:

- Diagnosticul nu trebuie să fie bazat doar pe rezultatul cercetării serologice a pacientului.
- Testarea este recomandată, începând din a 5-a zi de boală (pentru a reduce numărul de rezultate fals negative).
- Anticorpii VCA IgM indică prezența infecției acute (deși aproximativ doar 25%, din copii mici sunt pozitivi în această perioadă). Eliminarea VCA IgM din torentul sangvin are loc peste 4-6 săptămâni, în cazuri excepționale-timp îndelungat. Absența VCA IgM poate fi explicată din cauza concurenței cu VCA IgG.
- Anticorpii VCA IgG și EA IgG, de asemenea, apar în perioada acută și se păstrează în torentul sangvin pe viață (la nivel scăzut).
- Anticorpii EA IgG depistați izolat sunt criteriul de stadiu timpuriu, chiar și în cazurile clinice de infecție asimptomatică.
- Anticorpi NA IgG mai târziu de 2-6 luni (faza tardivă) și se mențin în torentul sangvin pe viață (la nivel scăzut). În același timp la 5-10% persoane infectate cu acest virus NA IgG nu se determină.
- Anticorpii VCA IgG cu aviditate scăzută se determină în primele 10 zile - la 90% de pacienți cu infecție primară (acută), peste 30 de zile-doar la 50% din pacienți.
- Anticorpii VCA IgG cu aviditate înaltă indică infecția suportată.
- La mai mult de 90% din populație se depistează VCA IgG și NA IgG.
- Aproximativ 20% din copiii mici clinic diagnosticați cu mononucleoză au rezultate negative la testele de anticorpi virali.
- În toate cazurile neclare, la pacienții imunosupresivi și virusul asociat cu meningoencefalită este recomandat diagnosticul molecular al infecției (a se vedea mai jos).

Lenzetto®

*Spray transdermic,
cu estradiol,
pentru ameliorarea
simptomelor menopauzei*



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Lenzetto 1,53 mg/doză spray transdermic, soluție. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare pulverizare eliberează 90 microlitri spray transdermic, soluție care conține estradiol 1,53 mg (echivalent cu estradiol hemihidrat 1,58 mg). **FORMA FARMACEUTICĂ:** Spray transdermic, soluție. Soluție limpede, incoloră până la galben pal. **Indicații terapeutice:** Tratament secvențial de substituție hormonală (TSH) pentru simptomele determinate de deficitul de estrogen la femeile aflate în postmenopauză (la femeile la care au trecut cel puțin 6 luni de la ultimele sângeri menstruale sau menopauza indusă chirurgical, cu sau fără păstrarea uterului). Experiența în tratarea femeilor cu vârsta peste 65 de ani este limitată. **Doze și mod de administrare:** Lenzetto se administrează o dată pe zi, fie în monoterapie, fie ca tratament continuu secvențial (în asociere cu un progestativ). Ca doză inițială se administrează o pulverizare dozată o dată pe zi la nivelul pielii uscate și sănătoase a antebrațului. Doza poate fi crescută la două pulverizări dozate pe zi la nivelul antebrațului, în funcție de răspunsul clinic. Creșterea dozei trebuie să fie bazată pe severitatea simptomelor din menopauză ale femeii și trebuie să aibă loc numai după cel puțin 4 săptămâni de tratament continuu cu Lenzetto. Pentru a reduce riscul de cancer endometrial, atunci când la o femeie care are uter, aflată în postmenopauză, este prescris un estrogen, trebuie inițiat și tratamentul cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic. **La femeile care au uter:** La femeile care au uterul intact medicamentul trebuie administrat în asociere cu un progestativ aprobat pentru asocierea cu tratamentul estrogenic, într-o schemă de tratament continuu-secvențial: estrogenul este dozat continuu. Progestativul este administrat secvențial pentru cel puțin 12-14 zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. **La femeile care nu au uter:** Cu excepția cazurilor în care există un diagnostic anterior de endometrioza, nu se recomandă asocierea cu un progestativ la femeile care nu au uter. Dacă este omisă o doză, pacienta trebuie să treacă peste doza uitată și să ia doza următoare la ora obișnuită. Omiterea unei doze poate crește probabilitatea de apariție a sângelui intermenstruale și a pătării. **Contraindicații:** Cancer de sân diagnosticat, în antecedente sau suspectat. Tumori maligne dependente de estrogeni diagnosticate sau suspectate (de exemplu, cancer endometrial). Sângerare genitală cu etiologie neprecizată. Hiperplazie endometrială netratată. Tromboembolism venos în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar). Tulburări trombotice cunoscute (de exemplu, deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină). Afecțiune trombotică arterială activă sau recentă (de exemplu, angină pectorală, infarct miocardic). Afecțiune hepatică acută sau antecedente de afecțiune hepatică atât timp cât testele funcționale hepatice nu au revenit la normal. Porfirie. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale**

pentru utilizare: Pentru tratamentul simptomelor din postmenopauză, tratamentul de substituție hormonală (TSH) trebuie inițiat doar pentru simptomele care afectează în mod negativ calitatea vieții. În toate cazurile, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile cel puțin o dată pe an, iar tratamentul cu TSH trebuie continuat numai atât timp cât beneficiul depășește riscul. Dovezile privind riscurile asociate cu utilizarea TSH în tratamentul menopauzei precoce sunt limitate. Totuși, din cauza nivelului scăzut al riscului absolut la femeile mai tinere, balanța beneficiilor și riscurilor la aceste femei poate fi mai favorabilă comparativ cu femeile mai în vârstă. **Consult/monitorizare medicală:** Înainte de inițierea sau reinstaurarea TSH trebuie efectuată o anamneză completă privind antecedentele medicale personale și familiale. e recomandă verificări periodice pe parcursul tratamentului, frecvența și natura lor fiind adaptate fiecărei femei. **Afecțiuni care necesită supraveghere medicală:** Pacienta trebuie supravegheată cu atenție dacă oricare dintre următoarele afecțiuni sunt prezente, au apărut în trecut și/sau s-au agravat pe parcursul sarcinii sau al tratamentului hormonal anterior. Trebuie luat în considerare faptul că aceste afecțiuni pot reapare sau se pot agrava pe parcursul tratamentului cu Lenzetto, în special: leiomiom (fibroame uterine) sau endometrioza; factori de risc pentru tulburări trombotice (vezi mai jos); factori de risc pentru tumori dependente de estrogeni, de exemplu ereditatea de gradul I pentru cancerul de sân; hipertensiune arterială; tulburări hepatice (de exemplu adenom hepatic); diabet zaharat, cu sau fără implicare vasculară; colelitiază; migrenă sau cefalee (severă); lupus eritematos sistemic, hiperplazie endometrială în antecedente (vezi mai jos); epilepsie; astm bronșic; otoscleroză. **Reacții adverse:** Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, cu administrarea Lenzetto, efectuat la 454 femei, 80-90% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra substanța activă au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile și 75-85% dintre femeile care au fost repartizate la întâmplare pentru a li se administra placebo au primit tratament pentru cel puțin 70 de zile. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost tensiune la nivelul sânilor și mastodinie, care au fost raportate de 26 (5,7%) subiecți și cefalee, care a fost raportată de 11 (2,4%) subiecți la care s-a administrat Lenzetto. Metroragia și greața, cunoscute și ele ca reacții adverse asociate cu tratamentul cu estrogeni, au fost raportate de 8 (1,8%) și, respectiv, 5 (1,1%) subiecți. Incidența acestor reacții adverse nu a arătat o relație clară doză-efect. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE:** 23054. **DATA AUTORIZĂRII** 21.11.2016. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2016. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



Remediu pentru tratamentul și profilaxia candidozei

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: MYCOSYST 50 mg capsule, MYCOSYST 100 mg capsule, MYCOSYST 150 mg capsule.

COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: Mycosyst capsule, tari: 50 mg sau 100 mg sau 150 mg fluconazol în fiecare capsulă. **FORMA FARMACEUTICĂ:** MYCOSYST 50 mg capsule: capsule gelatinoase tari, mărimea capsulei nr. 4, corpul capsulei: de culoare albastră-deschisă, opac, capacul capsulei: de culoare albă, opac. Conținut: pulbere albă 120 mg. MYCOSYST 100 mg capsule: capsule gelatinoase tari, mărimea capsulei nr. 2, corpul capsulei: de culoare de turcoază, opac, capacul capsulei: de culoare albă, opac. Conținut: pulbere albă 240 mg. MYCOSYST 150 mg capsule: capsule gelatinoase tari, mărimea capsulei nr. 1, corpul capsulei: de culoare albastră, opac, capacul capsulei: de culoare albă, opac. Conținut: pulbere albă 360 mg. **Indicații terapeutice:** Mycosyst capsule este indicat la adulți pentru tratamentul: Meningitei criptococice. Coccidioidomicozei. Candidozei invazive. Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, esofagiene, candiduriei și candidozei cronice cutaneo-mucoase. Candidozei cronice orale atrofice (stomatite datorate protezei dentare) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente. Candidozei vaginale, acute sau recurente, când tratamentul local nu este indicat. Balanitei candidozice când tratamentul local nu este indicat. Dermatomicozelor indusând *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* și infecții cutanate cu *Candida*, când este indicat tratamentul sistemic. *Tinea unguinum (onicomicoză)* când alte medicamente nu sunt indicate. Mycosyst capsule este de asemenea indicat pentru profilaxia următoarelor condiții la adulți: Reducerea incidenței candidozei vaginale recurente (cu minimum 4 episoade pe an). Mycosyst capsule este indicat la nou-născuți la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani; Mycosyst capsule este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (orofaringiană, esofagiană), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Mycosyst poate fi utilizat ca tratament de menținere pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice la copiii care prezintă risc crescut de recădere. **Doze și mod de administrare:** Doze; Adulți

Indicații terapeutice	Doza	Durata tratamentului
Criptocoză	-Tratamentul meningitei criptococice. Doza recomandată: 200 mg - 400 mg pe zi	În general, cel puțin 6-8 săptămâni.
Candidoză invazivă	Doza recomandată: 400 mg pe zi	Durata tratamentului candidemiei este de 2 săptămâni.
Tratamentul candidozelor mucoaselor	- Candidoză orofaringiană Doza recomandată: 100 mg până la 200 mg pe zi	7 până la 21 zile (până la remisia candidozei orofaringiene).
	- Candidoză esofagiană Doza recomandată: 100 mg până la 200 mg pe zi	14 până la 30 zile, (până la remisia candidozei esofagiene).
	- Candidurie 200 mg - 400 mg pe zi	7 până la 21 zile.
	- Candidoză cronică atrofică 50 mg pe zi	14 zile
Prevenirea recidivelor candidozei mucoaselor la pacienții cu SIDA.	- Candidoză cronică cutaneo-mucoasă 50 mg - 100 mg pe zi	Maximum 28 de zile.
	- Candidoză orofaringiană 100 mg - 200 mg pe zi sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
	- Candidoză esofagiană 100 mg - 200 mg pe zi.	Nelimitată la pacienții cu deprimare imunitară cronică
Candidoză genitală	- Candidoză vaginală acută - Balanita candidozică 150 mg	Doză unică
	- Tratamentul și profilaxia candidozei vaginale recurente (4 sau mai multe episoade pe an) 150 mg din 3 în 3 zile, în total 3 doze (zua 1, 4, și 7) urmate de o doză săptămânală de întreținere de 150 mg	Doză de întreținere: 6 luni.
Dermatomicoză	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infecții cu <i>Candida</i> 150 mg o dată pe săptămână sau 50 mg o dată pe zi	2 până la 4 săptămâni; în cazul <i>tinea pedis</i> tratamentul poate dura până la 6 săptămâni.

- <i>tinea versicolor</i>	300 mg - 400 mg o dată pe săptămână	1 până la 3 săptămâni
	50 mg o dată pe zi	Durata tratamentului: 2 până la 4 săptămâni
- <i>tinea unguinum (onicomicoză)</i>	150 mg o dată pe săptămână	Tratamentul trebuie continuat până când unghia infectată este înlocuită.
	200 mg - 400 mg	Tratamentul trebuie început la câteva zile înainte de debutul așteptat al neutropeniei și continuat timp de 7 zile după recuperare

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, la alți compuși azolici înrudiți sau la oricare dintre excipienții enumerați. Este contraindicată administrarea de terfenadină la pacienții care sunt în tratament cu Mycosyst în doze multiple de 400 mg sau mai mari pe zi, pe baza rezultatelor unui studiu de interacțiuni medicamentoase în care s-au folosit doze multiple. Este contraindicată administrarea concomitentă a altor medicamente care alungesc intervalul QT și care sunt metabolizate pe calea citocromului P450 (CYP) 3A4, precum cisapridă, astemizol, pimozidă, chinidină și eritromicină la pacienții aflați în tratament cu fluconazol.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare: *Tinea capitis:* S-a efectuat studii privind utilizarea fluconazolului pentru tratamentul *tinea capitis* la copii. S-a demonstrat că nu este superior griseofulvinei, iar rata globală de succes a fost mai mică de 20%. Prin urmare, Mycosyst nu trebuie utilizat pentru tratamentul *tinea capitis*.

Criptocoză: Datele disponibile referitoare la eficacitatea fluconazolului în tratamentul criptocococii cu alte localizări sunt limitate. *Micoze endemice profunde:* Datele disponibile referitoare la eficacitatea fluconazolului în tratamentul altor forme de micoze endemice, precum paracoccidioidomicoză, sporotricoză limfocutanată și histoplasmoză sunt limitate și nu se poate face nicio recomandare privind doza. **Aparatul renal:** Mycosyst trebuie administrat cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică. **Sistemul cardiovascular:** Tratamentul cu anumiți derivați azolici, inclusiv cu fluconazol, a fost asociat cu alungirea intervalului QT electrocardiografic. În cadrul activității de farmacovigilență, au fost rareori raportate cazuri de alungire a intervalului QT și *torsadă a vârfului* la pacienți cărora li s-a administrat Mycosyst. **Halofantrină:** S-a demonstrat că halofantrina administrată în dozele terapeutice recomandate prelungește intervalul QTc și este substrat pentru CYP3A4. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de fluconazol și halofantrină.

Reacții adverse cutanate: Unii pacienți au dezvoltat rar, în timpul tratamentului cu fluconazol, reacții cutanate exfoliative, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. **Hipersensibilitate:** Au fost raportate cazuri rare de șoc anafilactic. **Citocromul P450:** Se recomandă monitorizarea pacienților aflați în tratament cu Mycosyst, care sunt tratați concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, metabolizate pe calea CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4. **Terfenadină:** În cazul administrării concomitente de fluconazol în doze mai mici de 400 mg pe zi și terfenadină, pacienții trebuie monitorizați atent. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (>1/10) sunt cefalee, dureri abdominale, diaree, greață, vărsături, creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și erupții cutanate tranzitorii.

DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE: Gedeon Richter Plc. 1103 Budapest Gyömrői út 19-21, Ungaria
NUMERELE CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE: 50 mg - 21305, 100 mg - 21303, 150 mg - 21304 din 25.11.2014
DATA REVIZUIRII TEXTULUI: Mai 2016. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

"Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente."

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU
ISSN 1810-5289