

activității sociale la copil sunt dependente de etiologia epilepsiei, frecvența crizelor și prezența retardului psihomotor.

Bibliografie

1. Annegers J.F. et al. Seizures after head trauma: A population study. In: Neurology, 1980, vol. 30, p. 683-689.

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. Psihiatr. Im. S. S. Korsakova. 2002. 102 (9): P. 45-9.;

3. 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.

4. Dodrill C.B., Batzel L.W. Issues in quality of life assessment. In: Engel J., Pedley Jr T.A., ed. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers. – 1997. – P. 2227–2231.

5. Forsgren L., Beghi E., Oun A. The epidemiology of epilepsy in Europe. In: Eur. J Neurol. 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.

6. Gidal B. E, Pitterle M.E, Spencer N.W, Maly M.M. Relationship between Valproic Acid Dosage, Plasma Concentration and Clearance in Adult Monotherapy Patients with Epilepsy.// J. Clin Pharm Ther.1995, 20(4):215-9.

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. Mbuba C.K. et al. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. In: Epilepsia, 2008, vol. 49, p. 1491–1503.

10. 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.

© Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco

Angela Cracea¹, Silvia Foca^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}
**EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A TRATAMENTULUI CU TOCILIZUMAB
LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

²IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

A CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Keywords: juvenile idiopathic arthritis (JIA), number of painful joints, number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor, the global evaluation of disease by the patient, the sedimentation rate of the erythrocyte, C-reactive protein, Tocilizumab.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) as defined ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), is a persistent arthritis which begins before the age of 16 years and with duration 6 weeks without being able to determine a definite cause of disease. In this study we include 13 children with JIA who administrated Tocilizumab every 2 weeks. We appreciate the number of painful joints, the number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine paraclinical indices: general blood analyzes, C-reactive protein. The results of the study show that during the treatment with Tocilizumab at the children with systemic form of juvenile idiopathic arthritis decrease the number of painful and swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine that the indices of acute phase of inflammation, the sedimentation rate of the erythrocyte and C-reactive protein decrease during the treatment with Tocilizumab.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, количество болезненных суставов, количество опухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по определению ИЛАР (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001), является стойким артритом, который появляется в возрасте до 16 лет и продолжительностью не менее 6 недель, без определения причины заболевания. В данное исследование было включено 13 детей с ЮИА, у которых определялось количество болезненных и припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, функциональный статус (СНАQ). Все дети были обследованы и лабораторно (общий анализ крови, С-реактивный белок) до, во время и после лечения. Дети получали Тоцилизумаб внутривенно каждые 2 недели в дозе 8 мг/кг детям с массой тела > 20 кг и 12 мг/кг тем с массой тела < 20 кг. В результате исследования выявлено, что во время лечения препаратом Тоцилизумаб у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, снизилось количество болезненных и припухших суставов, улучшилась глобальная оценка болезни врачом и пациентом, оценка качества жизни (СНАQ). Также было установлено, что все параметры острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок) снизились значительно во время лечения препаратом Тоцилизумаб.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), reprezintă o artrită persistentă ce debutează înaintea vârstei de 16 ani, durează cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză certă a bolii [1]. AJI este cea mai frecventă boală reumatică la copii, poate afecta semnificativ funcția articulară, rezulta cu deformări articulare, insuficiența creșterii și persistența artritei active în viața de adult. Maladia se caracterizează prin sinovită cronică, prin deteriorarea cartilajului și prin eroziuni osoase. Este o boală autoinflamatorie cu posibila anomalie congenitală a sistemului imun. Interacțiunile dintre macrofage, celulele T, celulele B și fibroblaști sunt importante în patogenia AJI. Aceste interacțiuni sunt facilitate de efectele citokinelor care induc producția altor citokine proinflamatorii [5]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF- α , IL-1 β și IL-6 [4]. La acțiunea unor factori, încă nedeterminați, are loc activarea aberantă a fagocitelor, monocitelor, a macrofagelor și neutrofilelor cu eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6, IL-18 și a proteinelor proinflamatorii S100, care concură la dezvoltarea inflamației sistemice [2, 3].

Tocilizumab este un medicament biologic aprobat în tratamentul AJI, forma sistemică și poliarticulară hormondependentă. Preparatul reprezintă receptorul antagonist al IL-6. Tocilizumab se administrează o dată la 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, cu o durată de 60 min. Doza de Tocilizumab este ajustată în funcție de greutatea pacientului. La copiii cu o greutate > 20 kg doza este de 8 mg/kg, iar la cei cu o greutate < 20 kg ea este de 12 mg/kg. În timpul tratamentului cu Tocilizumab se monitorizează hemoleucograma, valorile transaminazelor, lipidelor serice. Tocilizumab poate fi administrat fie ca monoterapie,

fie în asociere cu Metotrexat sau alte medicamente nonbiologice utilizate pentru tratamentul AJI, dar nu se administrează în asociere cu un alt medicament biologic [6].

Criteriile de includere a pacienților la tratamentul biologic sunt AJI forma sistemică, forma poliarticulară (seronegativă sau pozitivă), sacroileita activă.

Criteriile de excludere a pacienților din grupul de tratament biologic sunt infecțiile active, tuberculoza, septicemia, malignitățile, imunodeficiențele.

Scopul studiului. Determinarea eficienței clinice și paraclinice a tratamentului cu Tocilizumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 13 copii cu AJI: 8 fete și 5 băieți. Vârsta pacienților la includere în studiu a constituit în medie 12 ani (minim – 2 ani, maxim – 17 ani). Durata bolii la includerea în studiu a fost în medie 6,25 ani (minim – 1 an, maxim – 12 ani). La includere, în timpul și la finele studiului au fost determinați parametrii clinici și paraclinici. Indicii clinici au fost: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală a bolii de către medic și pacient. Pentru evaluarea deficitului funcțional s-a utilizat chestionarul de evaluare a dizabilității funcționale (CHAQ), propus de ACR. Scorul CHAQ a inclus 13 întrebări. La punctajul obținut la întrebările 1-10 se aplică coeficienți speciali, iar la indicele obținut se sumează punctajul de la întrebările 11-13. Indicii paraclinici analizați: hemoleucograma, indicii fazei acute a inflamației.

Rezultatele studiului. La includerea în studiul clinic s-au determinat următoarele modificări: numărul articulațiilor dureroase (NAD) a prezentat valori cuprinse între 3 și 18 (valoarea medie – 10), numărul articulațiilor tumefiate (NAT) a demonstrat valori cuprinse între 3 și 16 (valoarea medie – 10), evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic (EGBP și EGBM) au avut valori asemănătoare, în me-

die fiind 95 mm (minim – 80 mm, maxim – 100 mm). Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a prezentat valori cuprinse între 10 și 20 (valoarea medie – 15,8).

Paraclinic, la includerea în studiu s-a determinat proces inflamator activ: valorile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) au fost până la 65 mm/h (valoarea medie – 41mm/h), iar indicii proteinei C-reactive (PCR) s-au încadrat între 24 IU/ml și 192 IU/ml (valoarea medie – 85,7 IU/ml).

De menționat că după prima cură s-a constatat o ameliorare atât clinică, cât și paraclinică la toți copiii cu AJI, menținându-se până la finele studiului.

Astfel, NAD s-a micșorat de la 10 până la 1,5, în timp ce NAT a scăzut de la 10 până la 0. Aceleași tendințe a înregistrat și scorul CHAQ, atingând valori de la 15,8 la 8,5 (fig. 1).

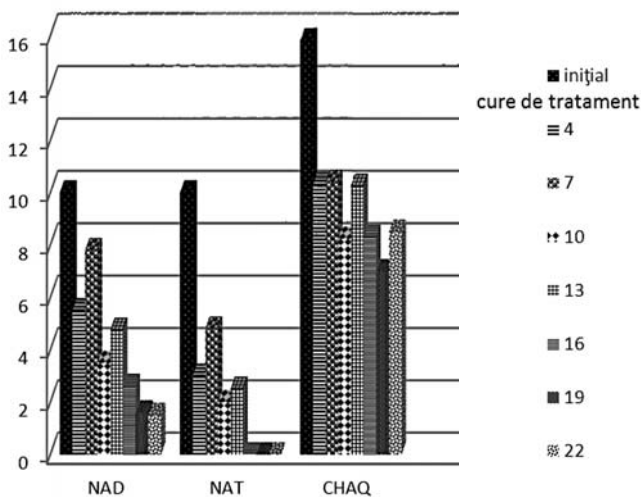


Fig. 1. Dinamica valorilor NAD, NAT și CHAQ pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab valorile EGBP și EGBM s-au micșorat de la 95 mm până la 35 mm (fig. 2).

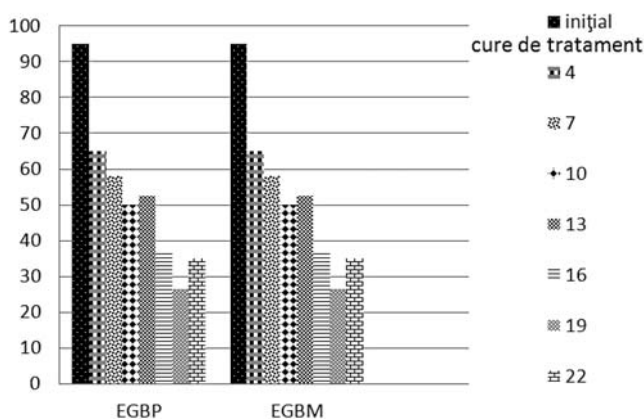


Fig. 2. Dinamica valorilor EGBP și EGBM pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Procesul inflamator paraclinic s-a ameliorat vădit pe parcursul tratamentului, astfel că valorile VSH s-au micșorat de la 41 mm/h până la 4,5 mm/h (fig. 3).

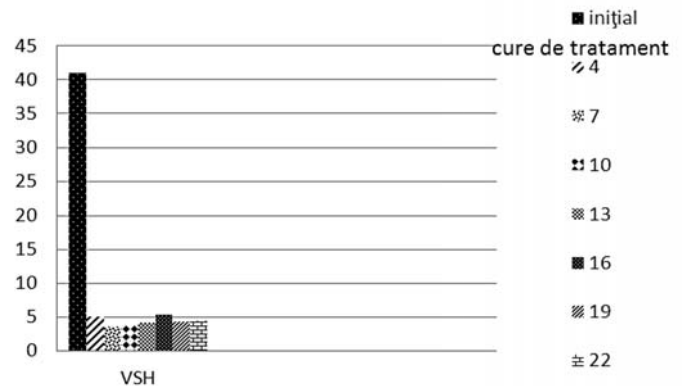


Fig. 3. Dinamica valorilor VSH pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Valorile proteinei C-reactive de asemenea au înregistrat ameliorări vădite, reducându-se de la 85,7 IU/ml până la negativ (fig. 4).

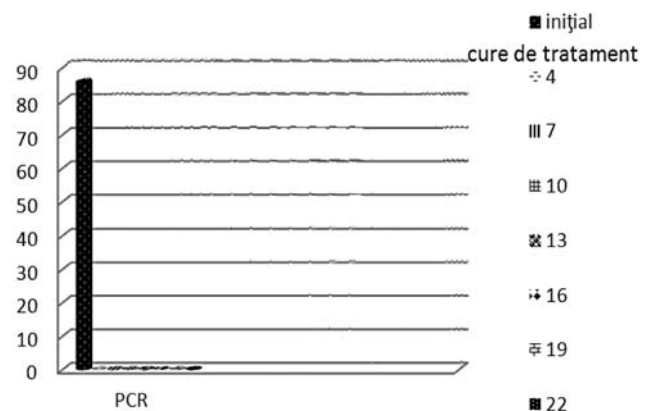


Fig. 4. Dinamica valorilor PCR pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

Discuții. Artrita juvenilă idiopatică este una din afecțiunile severe, care compromit grav capacitatea funcțională, până la handicap fizic, prin leziuni osteoarticulare, determină mortalitate prematură prin afecțiuni sistemice și care au un impact medical, social și economic major. Până în prezent, în AJI persistă mai multe aspecte patogenetice tenebre sau insuficient elucidate.

Într-un studiu, care a cuprins 112 copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică, care nu avuseseră un răspuns adecvat la tratamentul cu AINS și cu corticosteroizi sistemici, a fost comparat Tocilizumab administrat prin perfuzie cu placebo. În acest studiu, 85% (64 din 75) din pacienții tratați cu Tocilizumab au răspuns la tratament și nu au mai făcut febră după trei luni, în comparație cu 24% (9 din 37) din pacienții care au primit placebo [7].

Echipa de cercetători de la Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa”, Iași, a raportat 4 pacienți cu AJI care au urmat tratament cu Tocilizumab. Evaluarea eficacității tratamentului a fost obiectivată de un răspuns ACR Pedi 50 la 3 luni după luarea acestui medicament. La 6 luni de la inițierea terapiei biologice, pacienții au prezentat un răspuns ACR Pedi 70, iar la 9 luni un răspuns ACR Pedi 90 [8].

Concluzii

1. Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab la copiii cu artrită juvenilă idiopatică forma sistemică s-a determinat ameliorare clinică vădită prin scăderea numărului articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluării globale a bolii de către pacient și medic și a scorului CHAQ.

2. Indicii paraclinici au înregistrat scăderea procesului activ inflamator în urma tratamentului cu Tocilizumab.

Bibliografie

1. **Thomson W., Barrett J. H., Donn R.** Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002. vol. 41. p. 1183-1189.

2. **Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S.** Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. *Curr. Pharm. Des.*, 2004. vol. 10. nr. 2. p. 213-221.

3. **Lin C. F., Lei H. I., Shian A. L.** Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein-1 via production of nitric oxide. *J. Immunol.*, 2002. vol. 169. nr. 2. p. 657-664.

4. **Kenny T. P., Shu S. A., Moritoki Y.** Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food.*, 2009. vol. 12. nr. 1. p. 1-7.

5. **Hahn Y. S., Kim J. G.** Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr.*, 2010. vol. 53. nr. 11. p. 921-930.

6. **American College of Rheumatology** 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. www.rheumatology.org

7. **European Medicines Agency**, 2016. [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

8. **Moraru E., Chiran D.** Contribuții la terapia cu agenți biologici în artrita juvenilă. Rezumatul tezei de doctorat. Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa”, Iași. 2014. 28 p.

Ciuntu Angela

NIVELUL MOLECULELOR DE SEMNALIZARE CELULARĂ ÎN URINĂ LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco),
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

THE LEVEL OF CELL SIGNALING MOLECULES IN THE URINE OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Study included 60 children with primary glomerulonephritis, including 25 children with nephritic syndrome, 20 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and 15 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) examined at different clinical and evolutionary stages of the disease. The control group constituted 20 basically healthy children. The results of current study showed high levels of cell signaling molecules (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) during clinical manifestations, that constitute a significant moment due to their major role in immunopathogenesis mechanism of proteinuria in SN. Determination of urinary concentrations of signaling molecules may be useful as a predictive non-invasive method used for the estimation of disease activity and monitoring of disease progression in children with different types of glomerulonephritis and for developing effective and differentiated therapeutic strategies in these patients.