

BULETIN DE
PERINATOLOGIEPERINATOLOGY
BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS CONTENTS

PROTOCOALE CLINICE STANDARDIZATE

Ninel Revenco, Ina Palii, Ion Mihiu, Ecaterina Stasii, Svetlana Hadjiu, Ala Holban, Ana Oglinda, Oxana Turcu, Olga Cirstea, Olessea Nicu, Angela Anisei, Tatiana Buzdugan
MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE LA COPIL – PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT PENTRU UNITATEA DE PRIMIRE URGENȚE

5 Ninel Revenco, Ina Palii, Ion Mihiu, Ecaterina Stasii, Svetlana Hadjiu, Ala Holban, Ana Oglinda, Oxana Turcu, Olga Cirstea, Olessea Nicu, Angela Anisei, Tatiana Buzdugan
MANAGEMENT OF THE DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN – STANDARDIZED CLINICAL PROTOCOL FOR THE EMERGENCY UNIT

Ninel Revenco, Ina Palii, Ion Mihiu, Ecaterina Stasii, Svetlana Hadjiu, Ala Holban, Ana Oglinda, Oxana Turcu, Olga Cirstea, Olessea Nicu, Angela Anisei, Tatiana Buzdugan
MANAGEMENTUL DEREGLĂRII ACUTE A STĂRII DE CONȘTIINȚĂ LA COPIL – PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT PENTRU UNITATEA DE PRIMIRE URGENȚE

10 Ninel Revenco, Ina Palii, Ion Mihiu, Ecaterina Stasii, Svetlana Hadjiu, Ala Holban, Ana Oglinda, Oxana Turcu, Olga Cirstea, Olessea Nicu, Angela Anisei, Tatiana Buzdugan
MANAGEMENT OF ACUTE DISORDERS OF CONSCIOUSNESS IN CHILDREN – STANDARDIZED CLINICAL PROTOCOL FOR THE EMERGENCY UNIT

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

Marina Aramă, Adela Horodișteanu-Banuh, Tatiana Gorelco, Tatiana Culeșin, Dorina Savoschin
ANTILEUKOTRIENE ÎN MANAGEMENTUL ASTHMULUI PEDIATRIC: EFICIENȚA TERAPIEI „ADD-ON”

16 Marina Arama, Adela Horodisteanu-Banuh, Tatiana Gorelco, Tatiana Culesin, Dorina Savoschin
ANTILEUKOTRIENS IN MANAGEMENT OF PAEDIATRIC ASTHMA: EFFICIENCY OF „ADD-ON” THERAPY

Lilia Romanciuc
FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR PENTRU OBEZITATE LA COPII

19 Lilia Romanciuc
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHILDHOOD OBESITY

Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Maria Moldovan, Ninel Revenco
MENINGITA TUBERCULOASĂ – DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE

24 Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Maria Moldovan, Ninel Revenco
TUBERCULOUS MENINGITIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND PARTICULARITIES OF EVOLUTION

Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic
SEMNIIFICAȚIA CLINICĂ A MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ A GLOMERULONEFRITEI LA COPII

32 Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic
CLINICAL SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN THE EVOLUTION OF GLOMERULONEFRITE IN CHILDREN

Angela Cracea, Ninel Revenco
IMPACTUL DIFERITOR SCHEME DE TRATAMENT ASUPRA INDICILOR CLINICI ȘI A MODIFICĂRIILOR RADIOLOGICE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

36 Angela Cracea, Ninel Revenco
IMPACT OF DIFFERENT SCHEMES OF TREATMENT ON CLINICAL INDICATORS AND RADIOLOGICAL CHANGES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Angela Cracea, Ninel Revenco
ROLUL TRATAMENTULUI CU PREPARATUL ANTIOXIDANT VITA GRAPES ÎN MODIFICAREA INDICILOR ANTIOXIDANȚI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

42 Angela Cracea, Ninel Revenco
ROLE OF TREATMENT WITH ANTIOXIDANT DRUG VITA GRAPES ON ANTIOXIDANT INDICATORS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Larisa Crivceanscaia
MAI PUȚIN ÎNSEAMNĂ MAI MULT: TENDINȚE CONTEMPORANE ÎN NEONATOLOGIE. REVIUL LITERATURII DE SPECIALITATE

48 Larisa Crivceanscaia
LESS IS MORE: MODERN NEONATOLOGY. LITERATURE REVIEW

- Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac** 57 **Nelea Matraguna, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac**
FACTORII DE RISC ASOCIAȚI HIPERTENSIUNII **RISK FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH BLOOD**
ARTERIALE LA COPII **PRESSURE IN CHILDREN**
- Doina Motelică, Olga Cirstea, Ninel Revenco** 75 **Doina Motelica, Olga Cirstea, Ninel Revenco**
PARTICULARITĂȚILE ACTIVITĂȚII FIZICE **PECULIARITIES OF PHYSICAL ACTIVITY**
LA COPIII CU ASTM BRONȘIC **IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**
- Lucia Pîrțu, Ina Palii, Tatiana Steclari, Iulia Rodoman,** 81 **Lucia Pîrțu, Ina Palii, Tatiana Steclari, Iulia Rodoman,**
Veronica Eșanu **Veronica Esanu**
IMPORTANTA MONITORIZĂRII AMBULATORII **THE IMPORTANCE OF 24-HOUR AMBULATORY**
AUTOMATE A TENSIUNII ARTERIALE **BLOOD PRESSURE MONITORING**
- REZUMATE ȘTIINȚIFICE** **SUMMARY**
- Dana-Teodora Anton-Păduraru, Carmen Oltean, Ana Simona** 85 **Dana-Teodora Anton-Paduraru, Carmen Oltean, Ana Simona**
Bocec, Oana Teslariu, Adriana Cosmescu **Bocec, Oana Teslariu, Adriana Cosmescu**
IMPLICAȚII ALE NUTRIȚIEI ÎN TIMPUL SARCINII **IMPLICATIONS OF NUTRITION DURING PREGNANCY**
ASUPRA VIITORULUI COPIL **ON FUTURE CHILD**
- Adriana Cosmescu, Carmen Oltean** 86 **Adriana Cosmescu, Carmen Oltean**
CETOACIDOZELE ȘI HIPOGLICEMIILE **KETOACIDOSIS AND HYPOGLYCEMIA**
COPILULUI DIABETIC **OF THE DIABETIC CHILD**
- Smaranda Diaconescu** 87 **Smaranda Diaconescu**
GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICĂ, LA GRANIȚA **PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, AT THE BORDER**
CU SPECIALITĂȚILE CHIRURGICALE MINIM INVAZIVE **WITH THE MINIMUM INVASIVE SURGICAL SPECIALTIES**
- Veronica Eșanu, Ina Palii, Natalia Gavriiliuc** 88 **Veronica Eșanu, Ina Palii, Natalia Gavriiliuc**
SINDROMUL METABOLIC ȘI AORTOPATIILE **METABOLIC SYNDROME AND CONGENITAL AORTOPATHIES**
CONGENITALE LA COPII: CE AU ÎN COMUN? **IN CHILDREN: WHAT THEY HAVE IN COMMON?**
- Otilia-Elena Frasinariu, Ioana Andreea Campanu,** 89 **Otilia-Elena Frasinariu, Ioana Andreea Campanu,**
Laura Mihaela Trandafir **Laura Mihaela Trandafir**
DEPRINDERILE ALIMENTARE LA ȘCOLARI **EATING HABITS IN SCHOOL-AGE CHILDREN**
- Ancuța Lupu, Ingrith Miron, Vasile Valeriu Lupu** 90 **Ancuta Lupu, Ingrith Miron, Vasile Valeriu Lupu**
DATE DEMOGRAFICE PRIVIND INFECȚIA **DEMOGRAPHICS DATA REGARDING HELICOBACTER**
CU HELICOBACTER PYLORI LA COPIL **PYLORI INFECTION IN CHILD**
- Vasile Valeriu Lupu, Ingrith Miron, Ancuța Lupu** 91 **Vasile Valeriu Lupu, Ingrith Miron, Ancuța Lupu**
PROBLEME DE ADAPTARE ALE SUGARILOR **ADJUSTING PROBLEMS IN NEWBORNS DELIVERED**
NĂSCUȚI PRIN CEZARIANĂ **BY CAESAREAN SECTION**
- Alina Murgu** 92 **Alina Murgu**
MANIFESTĂRI RARE ÎN AJI **RARE EVENTS IN JIA**
- Carmen Oltean, Adriana Cosmescu** 93 **Carmen Oltean, Adriana Cosmescu**
PATOLOGIA AUTOIMUNĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT **AUTOIMMUNE PATHOLOGY IN TYPE 1 DIABETES**
TIP 1 AL COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI **IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**
- Iulia Rodoman, Ina Palii, Lucia Pîrțu** 95 **Iulia Rodoman, Ina Palii, Lucia Pîrțu**
STRES-ECOCARDIOGRAFIA CU EFORT FIZIC LA PACIENȚII **EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS**
CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE/BECKER **WITH DUCHENNE/BECKER MUSCULAR DYSTROPHY**
- Laura Mihaela Trandafir, Miron Ingrith, Otilia Elena Frasinariu** 96 **Laura Mihaela Trandafir, Miron Ingrith, Otilia Elena Frasinariu**
MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII ÎN SINDROMUL **OBSESITY MANAGEMENT IN PRADER-WILLI**
PRADER-WILLI LA COPII **SYNDROME IN CHILDREN**

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 Categoriă 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, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinișăna 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), Nejlone 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: 250 ex.)

LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE SUNT PUBLICATE ÎN CADRUL
CONFERINȚEI NAȚIONALE DE PEDIATRIE 2019
ORGANIZATĂ DE CĂTRE SOCIETATEA DE PEDIATRIE DIN REPUBLICA MOLDOVA
DE COMUN CU SOCIETATEA ROMÂNĂ DE PEDIATRIE

27 SEPTEMBRIE 2019
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI, AULA „VICTOR GHEȚEUL”
(MUN. CHIȘINĂU, STR. BUREBISTA 93)

COMITETUL DE ORGANIZARE

Președinte

Prof. univ. Ninel Revenco

Co-președinte

Prof. Dr. Doina Pleșca (România)

Prof. Dr. Smaranda Diaconescu (România)

Vicepreședinte

Prof. univ. Ina Palii

Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu (România)

Președinte de Onoare

Prof. univ. Marcu Rudi

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. univ. Ina Palii

Prof. univ. Larisa Crivceanscaia

Prof. univ. Svetlana Hadjiu

Prof. univ. Ecaterina Stasii

Prof. univ. Ion Mișu

Conf. univ. Ala Holban

Conf. univ. Petru Martalog

Conf. univ. Lilia Romanciuc

Conf. cercet. Nelea Mătrăguna

COMITETUL DE ORGANIZARE

Conf. univ. Olga Cîrstea

Conf. univ. Oxana Turcu

Conf. univ. Cornelia Călcii

Conf. univ. Adrian Rotari

Conf. cercet. Adela Horodișteanu-Banuh

Asist. univ. Rodica Eremciuc

Asist. univ. Olga Moțpan

Asist. univ. Vladimir Iacomi

8:30 – 9:30	Înregistrarea participanților	
9:30 – 10:50		SESIUNEA I
	MODERATORI: Prof. Evelina Moraru (România), Prof. Ninel Revenco, Prof. Smaranda Diaconescu (România)	
9:30 – 9:50	Probleme de adaptare ale sugarilor născuți prin cezariană	Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu , Prof. Ingrith Miron , Asist. univ. Ancuta Lupu (România)
9:50 – 10:10	Suportul respirator la nou-născutul critic	Prof. Larisa Crivceanscaia
10:10 – 10:30	Beneficiile acizilor grasi Omega-3 în viața copiilor	Prof. Dr. Evelina Moraru (România)
10:30 – 10:50	Gastroenterologia pediatrică la graniță cu specialitățile chirurgicale minim invazive	Prof. Dr. Smaranda Diaconescu (România)
10:50 – 11:10		Pauză de cafea
11:10 – 12:30		SESIUNEA II
	MODERATORI: Conf. Dr. Vasile Valeriu Lupu (România), Prof. Larisa Crivceanscaia	
11:10 – 11:30	Maladiile autoimune în practica medicului pediatru	Prof. Ninel Revenco ȘL Dr. Laura Mihaela Trandafir , Prof. Ingrith Miron , Asist. univ. Otilia-Elena Frasinariu (România)
11:30 – 11:50	Managementul obezității în sindromul Prader-Willi la copii	Asist. univ. Otilia-Elena Frasinariu (România)
11:50 – 12:10	Fibroza chistică în Moldova din perspectiva Registrului Pacienților Societății Europene de Fibroză Chistică	Conf. univ. Oxana Turcu
12:10 – 12:30	Deprinderile alimentare la școlari	<u>Asist. univ. Otilia-Elena Frasinariu</u> , Dr. Ioana Andreea Campanu , ȘL Dr. Laura Mihaela Trandafir (România)
12:30 – 12:40	<i>Discuții</i>	
12:40 – 13:40		Prânzul
13:40 – 14:00		„Masterclass în diagnosticul faringitelor streptococice” Dr. Eugen Gherman
14:00 – 15:20		SESIUNEA III
	MODERATORI: Conf. Nelea Mătrăguna, ȘL Dr. Carmen Oltean (România)	
14:00 – 14:20	Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți: noi provocări	Conf. cercet. Nelea Mătrăguna
14:20 – 14:40	Patologia autoimună în diabetul zaharat tip 1 al copilului și adolescentului	<u>ȘL Dr. Carmen Oltean</u> , ȘL Dr. Adriana Cosmescu (România)
14:40 – 15:00	Cetoacidozele și hipoglicemiile copilului diabetic	<u>ȘL Dr. Adriana Cosmescu</u> , ȘL Dr. Carmen Oltean (România)
15:00 – 15:20	Implicații ale nutriției în timpul sarcinii asupra viitorului copil	ȘL Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru , <u>ȘL Dr. Adriana Cosmescu</u> (România)
15:20 – 15:40		Pauză de cafea
15:40 – 17:00		SESIUNEA IV
	MODERATORI: Prof. Ina Palii, Dr. Alina Murgu (România)	
15:40 – 16:00	Malformațiile cardiace congenitale critice la nou-născut și sugar	Prof. Ina Palii
16:00 – 16:20	Manifestări rare în artrita juvenilă idiopatică	Dr. Alina Murgu (România)
16:20 – 16:40	Date demografice privind infecția cu <i>Helicobacter pylori</i> la copil	<u>Asist. univ. Ancuța Lupu</u> , Prof. Ingrith Miron , Conf. Vasile Valeriu Lupu (România)
16:40 – 17:00	Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copii: ce au în comun?	Dr. Veronica Eșanu
17:00 – 17:30		Închiderea lucrărilor conferinței

NINEL REVENCO^{1,2}, INA PALII^{1,2}, ION MIHU^{1,2}, ECATERINA STASII², SVETLANA HADJIU², ALA HOLBAN², ANA OGLINDA^{1,2}, OXANA TURCU², OLGA CÎRSTEA², OLESEA NICU², ANGELA ANISEI³, TATIANA BUZDUGAN⁴

MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE LA COPIL – PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT PENTRU UNITATEA DE PRIMIRE URGENȚE

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

³Centrul Național de Management în Sănătate

⁴Proiectul moldo-elvețian „Regionalizarea serviciilor pediatrie de urgență și terapie intensivă în Republica Moldova” (REPEMOL)

Codul bolii (CIM-10): E 10.1

Definiție. Cetoacidoza diabetică reprezintă o complicație severă a diabetului zaharat, caracterizată prin triada de semne: hiperglicemie (>17 mmol/l); cetoză (sanguină și cetonurie) și acidoză metabolică (pH < 7,3; CO₂ 21-26 mmHg).

NOȚIUNI GENERALE

Cauzele acidozei metabolice includ activarea cetogenezei prin deficit de insulină sau acidoza lactică prin hipoperfuzie tisulară.

Etiologie

- Cetoacidoza diabetică (CAD) ca manifestare de debut al diabetului zaharat primar diagnosticat
- CAD recurent la copiii cu diabet zaharat tip 1 confirmat

Factori de risc pentru dezvoltarea CAD:

- control metabolic neadevat (niveluri ridicate de hemoglobină glicozilată HbA1c
- episoade anterioare de CAD
- perioada de adolescență, cu predilecție la sexul feminin
- tulburări psihice, inclusiv dereglări de alimentație
- climat familial nefavorabil
- aderență slabă la tratamentul cu insulină a pacienților cu diabet
- utilizarea incorectă a pompei de insulină

MANIFESTĂRI CLINICE

Semnele clinice ale CAD	Examenul clinic
<ul style="list-style-type: none"> • Formula mnemotehnică 4P: Poliurie, Polidipsie, Polifagie, pierdere Ponderală • Simptome digestive: anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale • Polipnee sau respirație Kussmaul • Alterarea stării generale, comă (10% pacienți) 	<ul style="list-style-type: none"> • Halenă acetonemică • Hipotermie, uneori hipertermie ca semn de infecție • Tahicardie cu TA normală • Diminuarea reflexelor în urma hipotasemiei • Șoc – extremități reci și palide, timpul de reumplere a capilarelor > 3 sec, puls slab și accelerat, TA poate fi normală (șoc compensat) sau scăzută (șoc decompensat)
<ul style="list-style-type: none"> • Apreciați greutatea corporală la momentul adresării [nivel de dovezi NC]⁵ • Evaluați gradul de deshidratare [nivel de dovezi C]⁵ (vezi protocolul „Managementul copiilor cu diaree”) • Evaluați gradul de alterare neurologică (scala Glasgow) (vezi protocolul „Managementul alterării acute a stării de conștiință la copii”) 	

EXAMEN PARACLINIC

- Teste de laborator [nivel de dovezi NC]⁵
 - glicemia serică
 - nivelul electroliților (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, fosfor, magneziu, inclusiv bicarbonat)
 - osmolaritatea serică

- echilibrul acido-bazic (pH venos, pCO₂)
- hemograma (hemoglobina, hematocrit, formula leucocitară)
- albumina serică
- nivelul HbA1c
- Sumarul urinei (nivelul corpurilor cetonici)
- Prelevarea de probe pentru culturi (sânge, urină și frotiu faringe) doar în prezența semnelor de infecție (de exemplu, febră) [*nivel de dovezi LC*]⁵
- Monitorizarea electrocardiografică continuă – evaluarea undelor T pentru a evidenția hiper- sau hipopotasemia [*nivel de dovezi NC*]⁵

Calculul suplimentare care pot fi informative

- Gaura anionică = sodiu seric – (clor seric + bicarbonat seric)
- Valori de referință: 12±2 mmol/l
- Gaura anionică în CAD: 20-30 mmol/l
- Gaura anionică > 35 mmol/l sugerează acidoză lactică concomitentă
- Sodiu corectat = Na apreciat + 2 ([glucoza în plasmă - 5,6]/5,6), mmol/l
- Osmolaritatea efectivă (mOsm/kg) = 2 x (Na + K) + glucoza (mmol/l): 300-350 mOsm/kg

Gradele de severitate ale CAD

Parametri	Ușor	Moderat	Sever
pH	≤ 7,30	≤ 7,20	< 7,10
PCO ₂ (mmHg)	20-16	15-11	10
HCO ₃	15-18	10 -14	< 10
BE (mEq/l)	-5/-10	-10/-15	≥ -15 – 20
Glicemie (mmol/l)	> 15	> 15	> 15
Statut neurologic	Alert	Somnolent	Precomă, comă
Semne clinice	astenie, anorexie, poliurie, polidipsie, halenă acetone-mică	anorexie, epigastralgie, vărsături, halenă acetone-mică, respirație Kussmaul	halenă acetone-mică, respirație Kussmaul, deshidratare severă, hipotermie, tahicardie, hipotensiune arterială, hipotonie musculară, hiporeflexie, comă

Diagnostic diferențial cu alte stări de acidoză metabolică

- Astm bronșic / insuficiență respiratorie cu acidoză respiratorie
- Meningită sau pneumonie cu sepsis
- Abdomen acut / apendicită
- Gastroenterită cu deshidratare
- Starea hiperosmolară hiperglicemică
- Intoxicații cu salicitați, antidiabetice orale, alcool, etc.

TRATAMENT

Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială a pacientului cu cetoacidoză diabetică:

- Evaluare ABCDE
- Asigurați permeabilitatea căilor respiratorii și aspirație nazogastrică continuă pentru a preveni aspirația pulmonară la pacientul inconștient sau sever afectat
- Administrarea O₂ pacienților cu insuficiență cardio-respiratorie, șoc

- Asigurarea accesului vascular periferic pe 2 vene magistrale – inițierea reechilibrării hidroelectrolitice intravenoase 100 ml/oră
- Evaluarea statutului neurologic (agitație, precomă, comă) – scorul Glasgow [*nivel de dovezi LC*]⁵
- Asigurarea poziției de confort semișezândă
- Cardiomonitoring permanent: FCC, FR, TA, TRC, SpO₂, temperatura corpului
- **Monitorizare la fiecare oră sau mai frecvent** la indicații speciale, cu înregistrare în diagramă:
 - Evidența regimului hidric (aport/pierderi)
 - Medicație intravenoasă, orală, cantitatea de insulină administrată
 - Parametrii clinici vitali, statutul neurologic (scorul Glasgow)
 - Rezultatele investigațiilor: glicemia
- **Monitorizare la fiecare 2-4 ore sau mai frecvent** la indicații speciale, cu înregistrare în diagramă:
 - Rezultatele investigațiilor: electroliți serici, ureea serică, calciu, magneziu, fosfor, hematocrit și EAB

• La indicații speciale:

- Cateter arterial – doar la pacienți în stare critică
- Cateter venos central – la indicații absolute, cu extragerea acestuia cât mai precoce posibil
- Cateterizarea vezicii urinare – pacient inconștient sau sugar mic

Managementul terapeutic al pacientului internat în salonul de observație/stabilizare din cadrul Unității de Primire Urgențe (UPU)**1. Repleție volemică**

- Administrați intravenos în bolus 10-20 ml/kg de sol. Natrii chloridum 0,9% sau Combinație (Ringer lactat) timp de prima oră (maxim 1 litru) [*nivel de dovezi NC*]⁵
- În deshidratare severă poate fi necesar un al doilea bolus de sol. Natrii chloridum 0,9% 5-7 ml/kg sau Combinație (Ringer lactat) timp o oră [*nivel de dovezi LC*]⁵

2. Suplimentarea de potasiu

- Nivelul potasiului seric trebuie menținut la valori de 4-5 mmol/l.

Note!

- Cantitatea totală de K este de obicei scăzută, dar nivelul seric poate fi normal sau înalt. Pe măsură ce acidoza este corectată, K este condus intracelular fapt ce rezultă în scăderea K seric pe fon de aport crescut de K. Nivelul scăzut sau ridicat al potasiului seric poate fi cauză a aritmiei cardiace, care poate fi fatală!
- Potasiu NU este administrat până la obținerea nivelului de potasiu seric.
- Potasiu se administrează la valori normale sau scăzute ale potasiului seric și după prima oră de repleție volemică
- Dacă potasiul seric este crescut, administrarea acestuia este întârziată până când K seric începe să scadă.
- Potasiu NU este administrat în bolus intravenos rapid, risc de stop cardiac.
- Hipokaliemia severă poate condiționa stop respirator prin disfuncție musculară.
- Substituția potasiului se va efectua prin administrare de sol. Kalii chloridum de 4,2% prin fluidele intravenoase (cu excepția bolusului inițial) în dozele:
 - Copilul cu greutatea corporală <30 kg: 40 mmol/l (80-100 ml sol. Kalii chloridum 4,2%)
 - Copilul cu greutatea corporală >30kg: 40-60 mmol/l (80-120 ml sol. Kalii chloridum 4,2%)

3. Administrarea Insulinum

- Nivelul glicemiei serice trebuie menținut la valori de 8-12 mmol/l.

Note!

- Insulina NU se administrează până la obținerea nivelului glicemiei.
- Insulina NU este administrată anterior de fluide și electroliți – risc de șoc și aritmii! [*nivel de dovezi NC, C*]⁵
- Terapia cu insulină trebuie inițiată la 1-2 ore de la inițierea repleției volemice, dar nu trebuie întârziată mai mult de 2 ore.
- Insulina NU este administrată intramuscular sau în bolus intravenos – risc de edem cerebral!
- Utilizați seringi preumplute care conțin Insulinum solubilă 50 UN în 50 ml Natrii chloridum 0,9% (1 ml soluție = 1 UN Insulinum).
- Utilizați perfuzie endovenoasă cu Insulinum solubilă în doză 0,05-0,1 UN/kg/oră

4. Administrarea de Natrii hydrocarbonas

- NU se administrează de rutină al CAD, inclusiv și în forma severă (pH<7,1) – risc de acidoză paradoxală a SNC și edem cerebral
- Este indicat DOAR în starea critică a pacientului (pH<7,0) asociată cu depresie miocardică și insuficiență circulatorie: administrați sol. Natrii hydrocarbonas 1-2 mmol/kg timp de 60 minute; asigurați o ventilație adecvată!

5. Tratamentul edemului cerebral**Note! Semnele de agravare sau de alterare neurologică** [*nivel de dovezi B, C*]⁵ includ:

- Cefalee
- Încetinirea ritmului cardiac
- Reapariția vărsăturilor
- Modificarea statutului neurologic (agitație, iritabilitate, somnolență crescută, incontinență) sau semne neurologice specifice (de exemplu, paralizii nervoase craniene, răspuns pupilar anormal)
- Majorarea tensiunii arteriale
- Reducerea SpO₂
- Creșterea rapidă a concentrației serice a sodiului care sugerează pierderea lichidului urinar liber ca manifestare a diabetului insipid.
- **Începeți tratamentul imediat ce este suspectat edemul cerebral**
- Reduceți volumul de lichide administrate intravenos cu o treime

- Administrați sol. Mannitolum 20%, 0,5-1 g/kg intravenos timp de 10-15 minute și repetați dacă nu există răspuns inițial timp de 30 min – 2 ore.
- Sol. Natrii chloridum hipertona (3%), 2,5-5 ml/kg în decurs de 10-15 minute, poate fi utilizată ca alternativă la Mannitolum, în special dacă nu există un răspuns inițial la Mannitolum

6. Copiii cu CAD stabil, care necesită doar monitorizarea parametrilor clinici și de laborator vor fi urmăriți de personalul din cadrul UPU până la luarea deciziei finale în privința internării sau externării pacientului.

Criteriile de spitalizare a pacienților cu CAD în terapie intensivă [nivel de dovezi LC]⁵:

- Vârsta copilului < 5 ani
- Retard neuromotor sau orice patologie care compromise comunicarea
- Glucoza serică ≤ 13 după repleția volemică
- Examen neurologic anormal după repleție volemică
- Disfuncția organelor interne
- pH ≤ 7,15
- HCO₃ ≤ 10
- PCO₂ <10
- Pacientului a fost administrat intravenos Natrii hydrocarbonas sau Insulinum în bolus
- mOsm calculat > 350
- Pacientului a fost administrat > 40 ml/kg repleție volemică inițial
- Sodiu corectat <140 mEq/L

Criteriile de spitalizare a pacienților cu CAD în secție [nivel de dovezi LC]⁵:

- Diagnostic primar de diabet zaharat cu debut prin CAD
- CAD la copil cu diagnostic stabilit de diabet zaharat, dar care nu întrunește criteriile de intenare în terapie intensivă.
- Cauze care împiedică tratamentul diabetului zaharat în condiții de ambulator.

Criterii de externare la domiciliu din UPU [nivel de dovezi C, NC]⁶

1. Etiologia CAD cunoscută
2. Status mental normal
3. Hidratarea orală adecvată
4. Pacient echilibrat clinic și metabolic
5. Copil mai mare de 5 ani
6. Părinte/Îngrijitor responsabil

7. Posibilitatea de a examina copilul în dinamică
8. Consultul părinților și oferirea unui booklet informativ
9. Recomandații scrise pentru medicul de familie
10. Referire către specialistul endocrinolog ambulator

Recomandări părinților când să revină

1. copilul dezvoltă „semne de pericol”
2. copilul consumă inadecvat lichide (50-75% de la volumul obișnuit sau absența scutecului umed timp de 12 ore)
3. copilul este letargic/somnolent
4. copilul devine extenuat (nu răspunde stimulilor obișnuiți, reacționează/se trezește la stimulare prelungită)

Abrevierile folosite în document:

CAD – cetoacidoza diabetică

FCC – frecvența contracțiilor cardiace

FR – frecvența respiratorie

Ps – puls

SpO₂ – saturația periferică în oxigen

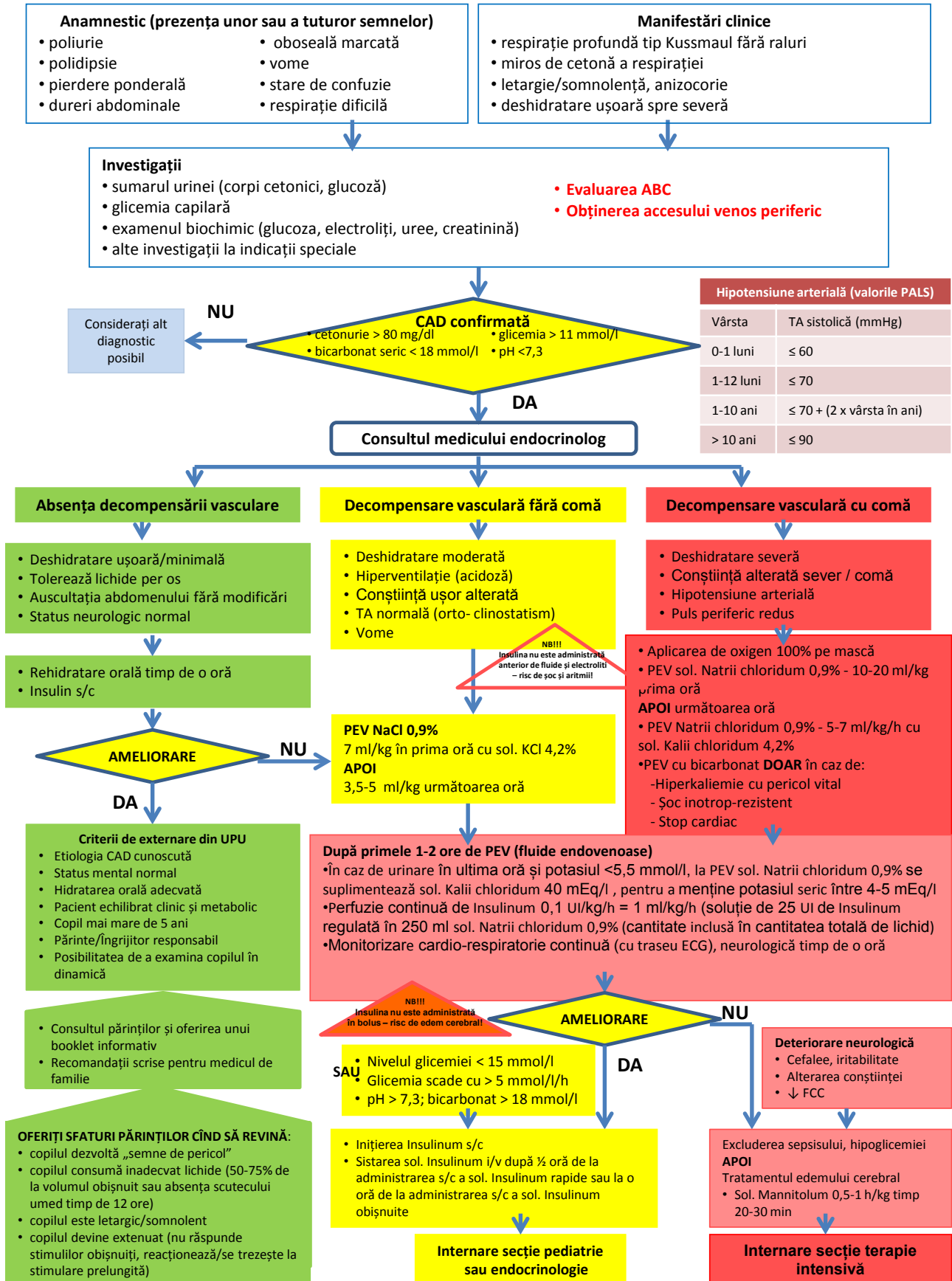
TA – tensiunea arterială

TRC – timpul de reumplere capilară

Bibliografia

1. Bonadio W. Pediatric Diabetic Ketoacidosis: An Outpatient Perspective On Evaluation and Management. *Pediatric Emergency Medicine Practice*, 2013 vol 10, nr. 3, p. 2-14.
2. Cooke D W, Plotnick L. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*, 2008, vol. 29, nr. 12, p. 431-436.
3. DKA Treatment Protocol. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado & Children's Hospital Colorado, 2015-2016 <http://www.barbaradaviscenter.org>.
4. Evidence Based Diabetic Ketoacidosis Clinical Practice Guideline. *Children's Mercy Hospitals and Clinics*, 2013.
5. Koves IH, ș.a. Diabetic Ketoacidosis (DKA) Pathway. Seattle Children's Hospital, 2011/2017. Available from: <http://www.seattlechildrens.org/pdf/DKA-pathway.pdf>
6. Lavoie ME. Management of a Patient With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, 2015, vol. 31, nr. 5, p. 376-380.
7. Wolfsdorf JI, ș.a. A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 2014, vol. 15 (Suppl. 20), p. 154-179.

ALGORITM DE CONDUIȚĂ AL CETOACIDOZEI DIABETICE LA COPII



Hipotensiune arterială (valorile PALS)	
Vârsta	TA sistolică (mmHg)
0-1 luni	≤ 60
1-12 luni	≤ 70
1-10 ani	≤ 70 + (2 x vârsta în ani)
> 10 ani	≤ 90

NINEL REVENCO^{1,2}, INA PALIU^{1,2}, ION MIHU^{1,2}, ECATERINA STASII², SVETLANA HADJIU², ALA HOLBAN², ANA OGLINDA^{1,2}, OXANA TURCU², OLGA CÎRSTEA², OLESEA NICU², ANGELA ANISEI³, TATIANA BUZDUGAN⁴

MANAGEMENTUL DEREGLĂRII ACUTE A STĂRII DE CONȘTIINȚĂ LA COPIL – PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT PENTRU UNITATEA DE PRIMIRE URGENȚE

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

³Centrul Național de Management în Sănătate

⁴Proiectul moldo-elvețian „Regionalizarea serviciilor pediatrice de urgență și terapie intensivă în Republica Moldova” (REPEMOL)

Cod CIM-10: R40.2

Definiție. Coma reprezintă un sindrom clinic caracterizat prin perturbarea stării de conștiență de diferită profunzime și durată, cu reducerea de diverse grade a reactivității sistemului nervos central la stimuli externi.

NOȚIUNI GENERALE

Protocolul se aplică copiilor cu vârsta 0 – 18 ani care se prezintă la Unitatea de Primire Urgențe (UPU) cu dereglare acută a stării de conștiență, definită prin:

- Scorul de comă Glasgow < 15

- Răspunde doar la voce și durere sau nu răspunde la stimuli (inconștient) pe scara ADVI
- Părintele/îngrijitorul acuză dereglarea stării de conștiență la copil
- Personalul prezintă îngrijorări cu privire la starea de conștiență a copilului

Notă: starea de conștiență la sugarii/copiii cu dizabilități trebuie să fie comparată cu răspunsul obișnuit la stimuli. Părinții/îngrijitorii pot relata cel mai bine care este nivelul obișnuit și cel anormal al stării de conștiență la copilul cu dizabilitate. Puteți utiliza scorul de comă Glasgow.

Nivelele de gravitate a dereglării stării de conștiență

Confuzie	Răspuns dificil la stimuli, dificultate de a răspunde la comenzi, dezorientare ușoară în timp și spațiu
Delir	Dezorientare, frică, iritabilitate, interpretare incorectă a stimulilor, tulburări vizuale frecvente
Obnubilare	Interes scăzut pentru anturaj, răspuns lent la stimuli, număr crescut de ore de somn
Stupoare	Somn profund sau comportament areactiv din care pacientul nu se trezește decât la stimuli repetați, de intensitate crescută
Comă	Absența stării de veghe, fără răspuns la stimuli exteriori sau verbali

IMPORTANT! Coma este un proces evolutiv, prin urmare evaluarea unui copil comatos trebuie făcută imediat, precis, consemnată în scris și repetată.

Scorului de evaluare rapidă AVDI:

Interpretare rezultat:	
A - alert	LETARGIE reprezintă situația când copilul nu este alert, dar răspunde la voce, atunci când i se vorbește sau este scuturat de braț.
V - răspunde la voce	
D - răspunde la durere	COMA (inconștiență) reprezintă situația când copilul nu răspunde la durere sau stimuli dureroși.
I - inconștient	NB! Întrebați mama/îngrijitorul dacă copilul nu a fost anormal de somnolent sau dificil de trezit. Copilul necesită tratament de urgență.

Scorul Glasgow modificat pentru evaluarea comei la nou-născuți, sugari și copii mici:

- Scorul Glasgow reprezintă suma a 3 elemente: deschiderea ochilor, răspunsul motor și răspunsul verbal;
- se înregistrează scorul cel mai înalt;
- scorul cel mai mic este 3, cel mai înalt este 15 (copilul conștient);

- un copil este comatos dacă are un scor Glasgow de 7-8 sau mai mic.

Glasgow ≤ 8 indică leziuni cerebrale semnificative, scorul 9-12 indică leziuni cerebrale moderate, scorul 13-15 indică leziuni cerebrale minore.

Notă: La un copil cu traumatism cranian scorul

Scorul Glasgow (A+B+C)=3-15

A. Deschiderea ochilor		Note	B. Răspuns motor		Note
0-1 an	> 1 an		0-1 an	> 1 an	
Spontană	Spontană	4	Miscări spontane	Mișcări la comandă	6
La stimuli verbali	La comandă verbală	3	Localizat la durere	Localizat la durere	5
La durere	La durere	2	Flexie (retragere)*	Flexie (retragere)	4
Absentă	Absentă	1	Flexie (decorticare)	Flexie (decorticare)	3
			Extensie (decerebrare)	Extensie (decerebrare)	2
			Absent	Absent	1
C. Răspuns verbal**					Note
0-2 ani		2-5 ani	> 5 ani		
Gângurit	Cuvinte și fraze potrivite		Orientat, conversează normal		5
Plâns iritabil	Confuz		Dezorientat, încă vorbește		4
Plâns la stimuli dureroși	Cuvinte fără sens		Cuvinte neînțelese		3
Geamăt la stimuli dureroși	Sunete neînțelese		Sunete de neînțeles		2
Nici un răspuns	Nici un răspuns		Nici un răspuns		1

Notă:

- * aplicați lovituri cu degetele flectate în regiunea sternului și observați membrele superioare
- ** aplicați stimuli dureroși la necesitate
- La pacientul intubat poate fi apreciat scorul maximal de 5 puncte: 5 puncte dacă pacientul este capabil să verbalizeze, la fel de bine ca oricare copil de aceeași vârstă, 3 puncte pentru toate reacțiile verbale și 1 punct dacă nu are nici o reacție
- La sugar, scorul Glasgow nu poate depăși 14 puncte, pentru că la această vârstă nu se poate acorda 1 din cele 6 puncte pentru răspunsul motor

Etiologia comelor la copil

Come de origine cerebrală

- Cauze infecțioase (meningita, encefalita, abcesul cerebral, empiemul subdural)
- Cauze traumatice (comoția contuzia cerebrală, hematoma subdural sau epidural, leziuni primare posttraumatice ale trunchiului cerebral)
- Come prin tulburări ale circulației cerebrale (hemoragia cerebrală la nou-născut, tromboza arterelor cerebrale, embolii arteriale cerebrale, encefalopatie hipertensivă)
- Come tumorale (tumori cerebrale primitive, metastaze de tumori extracerebrale)
- Come prin obstrucția căilor de drenaj al LCR
- Coma postepileptică

Come de origine extracerebrală

- Come toxice
 - intoxicații (insecticide: organofosforate; organoclorurate; CO; alcool etilic și metilic)
 - intoxicații medicamentoase (barbiturice, benzodiazepine, antidepressive triciclice, ș.a.)
 - prin factori fizici (**șoc caloric, hipotermie, electrocutare**)
- Come metabolice și endocrine
 - hipoxie severă ± hipercapnie (asfixie la naștere; infecții respiratorii severe; anemie severă)
 - coma cetoacidotică
 - coma hipoglicemică
 - coma hepatică
 - coma uremică
 - coma prin dezechilibre hidroelectrolitice severe (hipo-, hipernatriemie, hipercalcemie)

Particularitățile anamnezei la copilul în comă:

- circumstanțele evenimentului (accident, intoxicație, infecție, modul de încălzire a locuinței, etc.)
- antecedentele medicale ale copilului (diaree și vomă; otite medii repetitive → meningite, abces cerebral; epilepsie → status postictal; diabet → criză diabetică, hipoglicemie; malformație congenitală a SNC → hipertensiune intracraniană decompensată)
- **întrebări cheie:**
 - Când și cum a debutat boala? (ex. recent → traumatism sau intoxicație; câteva zile → infecție sau boală metabolică)
 - Pacientul are istoric de traumatism?
 - Care sunt simptomele recente? (ex. cefaleea de câteva luni, schimbarea randamentului școlar sau a comportamentului pot indica tumoră cerebrală)

- Care sunt medicamentele primite recent de pacient? Ce medicamente au fost disponibile în anturajul copilului?

Notă: toate dozele recente de medicamente luate trebuie considerate suspecte!

EXAMENUL CLINIC

IMPORTANT! Verificați semnele meningiene după ce vă asigurați că nu există fractură de coloană cervicală!

Examenul fizic complet este esențial!

Evaluarea primară a pacientului cu dereglare acută de conștiență are ca obiectiv principal identificarea și tratamentul imediat al leziunilor amenințătoare de viață după formula mnemotehnică **ABCDEFGH** și ideal trebuie efectuată în aproximativ 30 secunde:

A	<i>Airways</i> – eliberarea și protezarea căilor aeriene și controlul coloanei cervicale	la copilul comatos obstrucția căilor respiratorii poate fi determinată fie prin deplasarea posterioară a limbii, fie prin aspirarea conținutului gastric sau a salivei
B	<i>Breathing</i> – evaluarea respirației	evaluați permeabilitatea căilor respiratorii, caracterul respirației, prezența simptomelor de hipoxie (în special cianoza) sau hipercapnie (roșeața feței, transpirații) și valoarea SpO ₂ prin pulsoximetrie
C	<i>Circulation</i> – evaluarea circulației	evaluați frecvența cardiacă, tensiunea arterială, caracterul pulsului, modificarea de culoare a tegumentelor (cianoză, paloare, aspect marmorat), măsurați temperatura corpului, apreciați timpul de reumpele a capilarelor, evaluați prezența eventualei hepatomegalii (ca semn de insuficiență cardiacă)
D	<i>Disability</i> – evaluarea statusului neurologic	<ul style="list-style-type: none"> – Scorul Glasgow – Semnele de focalizare motorie sau senzitivă – Semnele meningiene – Reflexele de protecție a căilor aeriene superioare – Examenul pupilelor – Tipul de respirație – Reflexele oculocefalice/oculovestibulare – Reflexul cornean
E	<i>Exposure</i> – examinarea completă a suprafeței tegumentare a pacientului	
F	<i>Fluids</i> – evaluarea echilibrului între lichidele introduse în organism și pierderile fiziologice	
G	<i>Glucose</i> – evaluarea glicemiei sanguine și a semnelor clinice de hipoglicemie	

IMPORTANT! Identificați prezența semnelor de pericol: hipertensiune intracraniană, hernierea cerebrală, semne neurologice de focar

Semnele hipertensiunii intracraniene:

- Scorul Glasgow < 9
- modificări ale funcțiilor vitale: hipertensiune arterială, bradicardie și tulburări respiratorii (respirația Cheyne-Stokes → suferință diencefalică și cerebrală profundă; respirații rapide, regulate, adânci → suferință în regiunea pontină și mezencefalică; respirație

ataxică (neregulată, adâncă → suferință a centrului respirator și a măduvei)

- pupile dilatate și fixe
- postura de decerebrare/decorticare
- status epileptic refractar la terapia standard
- la sugar – bombarea fontanelei anterioare, dilatarea venelor epicraniene, ochi „în apus de soare”; uneori microcefalie, suturi dehiscente + midriaza ce nu răspunde la lumină
- edem papilar la examenul oftalmoscopic

Semnele hernierii cerebrale:

- herniere cerebrală centrală – midriază bilaterală, abolirea răspunsului oculomotor, apnee și/sau bradicardie
- herniere cerebrală laterală – midriază ipsilaterală, hemiplegie controlaterală

Semne neurologice de focar:

- hemipareză sau hemiplegie
- sindrom piramidal unilateral
- asimetria reflexelor
- paralizii de nervi cranieni

Examenul neurologic trebuie să țină cont de vârsta copilului, de dezvoltarea psihomotorie și de eventalii factori potențial asociați: febră, fracturi asociate, durere sau medicamente primite (benzodiazepine, barbiturice, morfinice, atropinice).

EXAMEN PARACLINIC

- teste generale de sânge (hemograma, teste de coagulare, gaze sanguine, ionograma, ureea și creatinina, glicemia, amilaza, transaminaze) și urină (sumar urină, corpi cetonic)
- test toxicologic urinar și sanguin (methemoglobina, MetHb; carboxihemoglobina, CoHb)
- examinări imagistice: tomografie cerebrală, radiografie craniu/coloană cervical, ECG, EEG, ecografie abdominală, ecografie transfontanelară, oftalmoscopie

IMPORTANT! Puncția lombară este contraindicată la pacientul în comă cu scorul Glasgow < 9, hipertensiune intracraniană sau pacient clinic instabil. Dacă suspecți meningită, dar puncția lombară este contraindicată, inițiați antibioterapia.

TRATAMENT**Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială pacientului cu dereglare acută a stării de conștiință:**

- Asigurarea permeabilității căilor aeriene, a respirației și a circulației cu ajutorul echipamentelor și a medicației
- Dacă scorul Glasgow ≤ 9 intubați pacientul
- Oxigenoterapie sau ventilație mecanică pentru menținerea $SpO_2 > 94\%$
- Stabilizarea funcțiilor vitale \rightarrow Vezi *Algoritm SVBP și SVAP*
- Tratamentul medicamentos cu evitați hiper- și hipoglicemiei:
 - dacă glicemia este scăzută, administrați sol. Glucosum 10% 1-2 ml/kg intravenos în bolus
 - dacă glicemia este ridicată, vezi *Algoritm „Managementul pacientului cu cetoacidoză diabetică”*
 - terapia infuzională cu sol. Natrii chloridum 0,9%; sol. Mannitolum 0,5 g/kg

- Benzodiazepine (0,1-0,2 mg/kg), Phenytoinum (15 mg/kg intravenos în perfuzie timp de 30 min)
 - Dexamethasonum 0,3 mg/kg
 - Furosemidum 0,5 mg/kg doză unică
- Adițional plasați sonda urinară, combateti hiper- sau hipotermia

Criteriile de internare în ATI:

- Scorul Glasgow ≤ 13
- Nu poate fi asigurată permeabilitatea căilor respiratorii, insuficiență respiratorie
- Funcțiile vitale instabile

IMPORTANT! Un copil cu dereglare acută a stării de conștiință și cu funcțiile vitale instabile nu trebuie transportat din sala de monitorizare/stabilizare a UPU sau terapie intensivă pentru a face examinări adiționale (ex. tomografie computerizată).

ECHIPAMENT NECESAR:

- set de materiale de resuscitare pediatric (balon, măști faciale, laringoscop, sonde de intubație, căi orofaringene, sonde de aspirație flexibile, sonde de aspirație rigide de tip Yankauer) care conține toate mărimile necesare
- monitoare
- sistem centralizat de oxigenoterapie și aspiratoare de secreții
- ventilatoare (pentru ventilație artificială asistată/controlată pe termen lung)
- materiale și echipamente pentru ventilație neinvazivă
- cameră de inhalare cu supapă (spacer)
- materiale de acces intravenos periferic și central de diferite mărimi, sisteme de perfuzie

Abrevierile folosite în document:

CO – monoxid de carbon

ECG – electrocardiografie

EEG – electroencefalografie

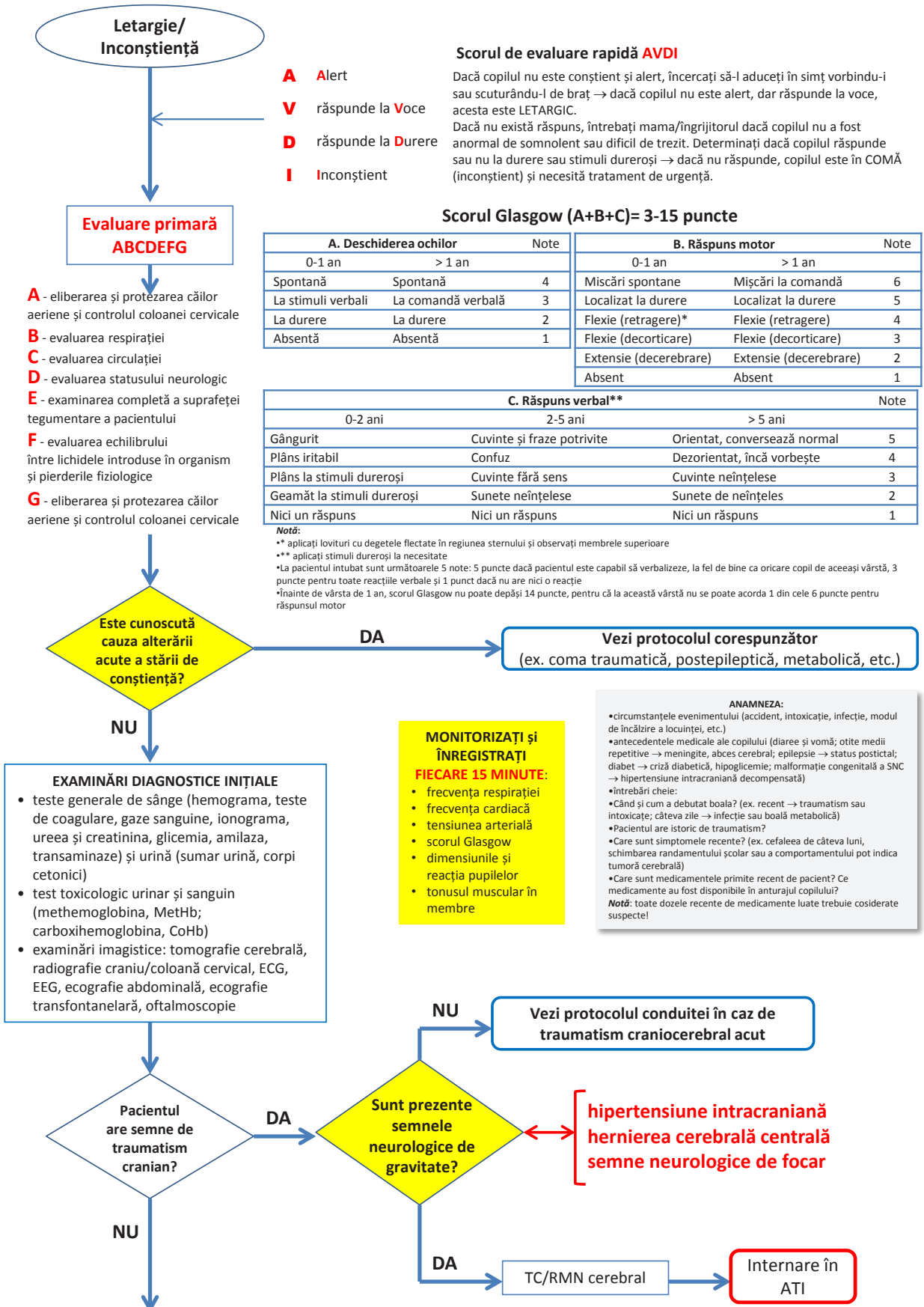
SpO₂ – saturația periferică în oxigen

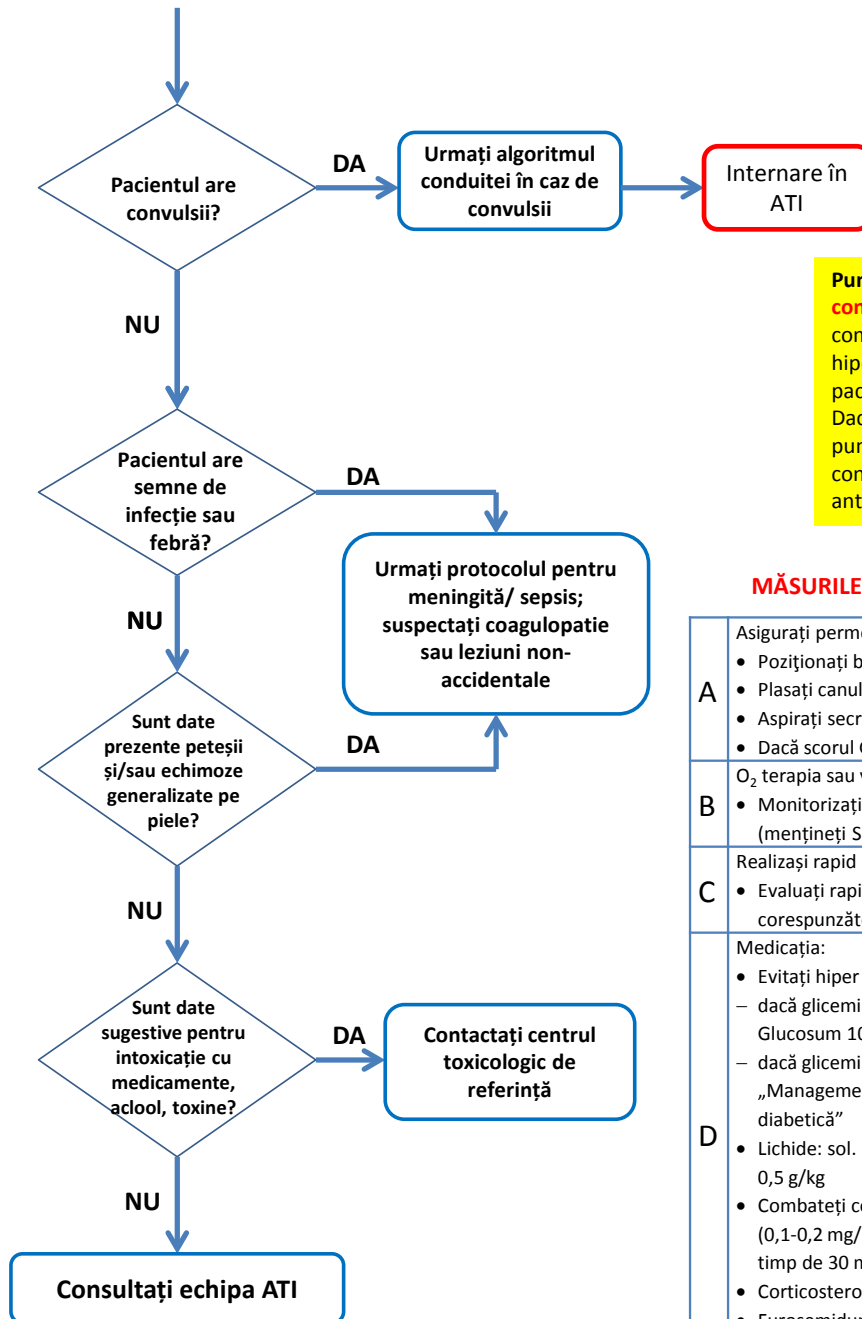
SVBP și SVAP – suport vital bazal și avansat pediatric

Bibliografie:

1. Asistența spitalicească oferită copiilor. Ghid de buzunar, ediția a II-a. OMS, 2013
2. Coma (The Unconscious Child). Starship Children's Health Clinical Guideline, 2007
3. Infants and Children: Acute Management of Altered Consciousness in Emergency Departments: first edition. Clinical Practice Guideline. NSW Health 2014
4. Iordache C.N., Luca A.-C. Tratat de terapie intensivă pediatrică. București, Editura Medicală, 2016

ALGORITM DE CONDUITĂ AL ALTERĂRII ACUTE A STĂRII DE CONȘTIENȚĂ LA COPIL





Puncția lombară este contraindicată la pacientul în comă (scorul Glasgow < 9), hipertensiune intracraniană sau pacient clinic instabil. Dacă suspecțai meningită, dar puncția lombară este contraindicată, inițiați antibioterapia

MĂSURILE TERAPEUTICE DE URGENȚĂ

A	Asigurați permeabilitatea căilor respiratorii <ul style="list-style-type: none"> • Poziționați bolnavul în decubit lateral • Plasați canulă bucală sau alt echipament atribuit • Aspirati secrețiile • Dacă scorul Glasgow ≤ 9 intubați pacientul
B	O ₂ terapia sau ventilație mecanică <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizați valoarea SpO₂ prin pulsoximetrie (mențineți SpO₂ > 94%)
C	Realizați rapid abordul venos <ul style="list-style-type: none"> • Evaluați rapid semnele șocului și tratați corespunzător (vezi Algoritm SVBP și SVAP)
D	Medicația: <ul style="list-style-type: none"> • Evitați hiper și hipoglicemia! – dacă glicemia este scăzută, administrați sol. Glucosum 10% 1-2 ml/kg i.v. în bolus – dacă glicemia este ridicată, vezi Algoritm „Managementul pacientului cu cetoacidoză diabetică” • Lichide: sol. Natrii chloridum 0,9%; sol. Mannitolum 0,5 g/kg • Combateți convulsiile și agitația – Benzodiazepine (0,1-0,2 mg/kg), Phenytoină (15 mg/kg i.v. în perfuzie timp de 30 min) • Corticosteroizi: Dexamethasonum 0,3 mg/kg • Furosemidum 0,5 mg/kg doză unică
	Adițional: <ul style="list-style-type: none"> • Plasați sonda urinară • Combaterea hiper sau hipotermiei

Criteriile de internare în ATI:

- Nu poate fi asigurată permeabilitatea căilor respiratorii
- Funcțiile vitale instabile
- Insuficiență respiratorie
- Scorul Glasgow ≤ 13

Notă: Scorul Glasgow trebuie să fie interpretat în contextul diagnosticului probabil.

IMPORTANT! Un copil comatos care are nevoie de resuscitare respiratorie sau circulatorie continuă nu va fi transferat din secția ATI sau blocul operator – ei nu trebuie să fie transportați pentru a face tomografie computerizată!

MARINA ARAMĂ, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH, TATIANA GORELCO,
TATIANA CULEȘIN, DORINA SAVOSCHIN

ANTILEUKOTRIENS IN MANAGEMENT OF PAEDIATRIC ASTHMA: EFFICIENCY OF „ADD-ON” THERAPY

IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

ANTILEUKOTRIENE ÎN MANAGEMENTUL ASTHMULUI PEDIATRIC: EFICIENȚA TERAPIEI „ADD-ON”

Cuvinte-cheie: copii, astm, corticosteroizi, antileucotrien, eficiență

Rezultatele studiului clinic randomizat „dublu-orb”, placebo-controlat au confirmat faptul că includerea modificatorului leucotrienelor *Montelukast* (*Zespira*) în tratamentul complex de bază la copiii cu astm bronșic cu severitatea moderată, asigură un efect clinic aditiv, ceea ce permite obținerea controlului asupra astmului bronșic la 75,0±6,8% din pacienți (comparativ cu 47,0±7,9% la copiii cu monoterapie 200 μg de Fluticazonă (*Flixotide*), $p<0,01$).

РЕЗЮМЕ

АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ В ЛЕЧЕНИИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АСТМЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ «ADD-ON» ТЕРАПИИ

Ключевые слова: дети, астма, кортикостероиды, антилейкотриен, эффективность

В ходе двойного „слепого”, плацебо-контролируемого клинического испытания было доказано, что подключение модификатора лейкотриенов *Montelukast* (*Zespira*) в комплекс базисной терапии детей с БА среднетяжелого течения обеспечивает аддитивный клинический эффект, что позволяет достичь полный астма-контроль у 75,0±6,8% пациентов (по-сравнению с 47,0±7,9% на фоне 200 мкг/кг *Фликсотиды*, $p<0,01$).

Introduction. Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation (*GINA*). The „golden standard” of asthma control in children is inhaled corticosteroids (ICS) [2]. However, multicenter epidemiological studies (*GOAL*, *AIRE*, *INSPIRE*) indicate failure of asthma control in the vast majority of patients (approx. 70%). There is ample reliable published data on the antiasthmatic efficiency and safety of leukotriene receptor antagonists (LTRA) (*MOSAIC*, et al) [3, 4]. However, LTRA have no anti-inflammatory effect.

The character of interaction of LTRA with ICS is not fully determined. Our earlier research indicates that the level of LTC₄ in exacerbations of asthma in children increases 10 times (31.0±0.9 ng/ml versus 2.2±0.2 ng/ml in the control group, $p<0.001$) [5]. Therefore, *add-on* therapy could be sufficient to achieve asthma control without increasing the dose of corticosteroids [1, 3, 4].

Objective/Aim: Explore the additive effect of the antileucotriene *Montelukast* (*Zespira*) in children with mild-to-moderate asthma.

Methodology. This is 12-week, placebo-controlled, double blind, randomized trial in parallel groups (ZPA-007-01) in 40 children, aged 5-15 years, with mild-to-moderate asthma and poor symptom control despite 2 weeks of treatment (*run-in period*) with low dose of ICS (*Fluticasone propionate* ≤200μg daily).

The study used LTRA *Montelukast sodium* 5 mg (*Zespira*®, produced by „*Bilim Pharmaceuticals*”, Turkey). Identically looking and packaged tablets (produced by „*Farmaco*”, Moldova) were used as *Placebo*. According to the *add-on* design, all patients continued treatment with ICS *Fluticasone* 100 μg twice daily and used *short-acting beta2-agonist* (SABA) „as-needed”. The response profile was estimated after 4, 8 and 12 weeks by:

- Assessing asthma symptom control (number of exacerbations, daytime asthma symptoms, nocturnal awakenings, reliever needed, percentage of asthma-free days);
- Lung function testing (spirometry);

- Assessing safety and tolerance (complaints, transaminases AST, ALT).

Protocol of clinical trial was sanctioned by the National Ethics Committee of RM. Patients' parents signed the *Informed Consent* beforehand.

Statistical analysis was done with the use of *EpiInfo 3.5* and *RevMan 5.0* (ANOVA, Fisher's exact test, *Cochran-Mantel-Haenszel* test).

Results. Assessing asthma symptom control. After 4 weeks of treatment with *Montelukast*+ICS the following were significantly reduced from baseline: asthma symptoms ($p<0.05$), percentage of asthma-free days ($p<0.01$) and, corresponding, use of SABA ($p<0.01$), fig. 1, 2.

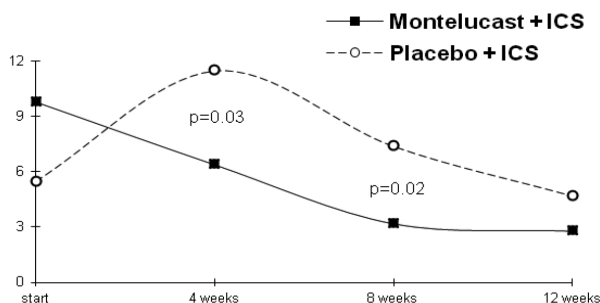


Fig.1. Frequency of asthma symptoms (daily and nighttime symptoms /month)

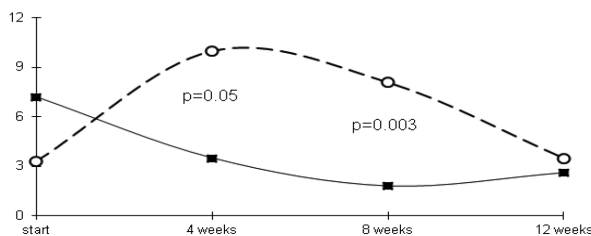


Fig.2 „As-needed” SABA use (puffs/month)

After 12 weeks of treatment with *Montelukast*+ICS the following have dropped:

- the frequency of daytime asthma symptoms – 3 times from baseline ($p<0.05$)
- the frequency of nocturnal awakenings – 4 times ($p<0.001$)
- the need for bronchodilators – 3 times ($p<0.01$).

While asthma-free days increased nearly 2 times ($p<0.001$).

In the *Placebo*+ICS group significant difference from baseline has not been noted ($p>0.05$)

The impact on the lung function. *Montelukast* together with inhaled corticosteroids, possesses a pronounced additive effect, certainly improving lung function in children with mild-to-moderate asthma. During the 12-week period the average

increase of dynamic parameters of spirometry was 20-30%, in comparison with 3-7% in *Placebo*+ICS group ($p<0.05$), fig. 3.

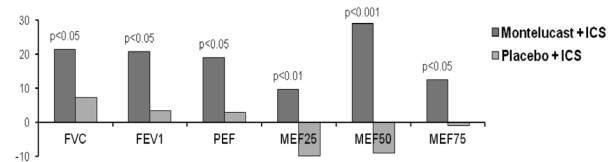


Fig.3 Percentage of change in spirometry parameters (%)

After 12 weeks of treatment with *Montelukast* 2/3 of children had normal values of pulmonary function ($>80\%$ of predicted) in comparison with the 35.0% at the beginning ($p<0.05$).

Out of the monotherapy with ICS group only 1/3 of children had normal lung function at the end of study (in comparison with 17.6% at the beginning, $p>0.05$; in comparison with *Montelukast*+ICS group – $p<0.05$).

As a result, complete asthma control (according to international protocol GINA) was achieved in 75% of patients who underwent *Montelukast* together with ICS, in comparison with the 47% among those who underwent monotherapy with ICS ($p<0.01$).

Thus, alongside therapy with LTRA *Montelukast* in children with mild-to-moderate asthma and poor symptom control on treatment with low dose of ICS induction of clinical improvement was noticeable already during the first days of treatment, reaching its peak on the 8th week and remaining stable. The phenomenon of therapeutic selectivity was observed: in 15% of children on combination therapy with *Montelukast* asthma symptoms disappeared completely after 4 weeks and asthma control was maintained with only ¼ of initial doses of ICS (*Fluticasone* 50 µg/day), however, 25% of patients did not attain asthma control after 12 weeks of combination *Montelukast* with *Fluticasone* 200 µg daily.

To strengthen the statistical significance and to position our research among similar studies we ran a *meta-analysis* (Cochrane unique ID: 713209011917161246). Using evidence-based data sources we have identified 31 paediatric studies on effectiveness of additive treatment with antileucotrienes (yrs. 1996–2007), 10% were considered eligible based on methodological compatibility with our research. Endpoint: number of exacerbations. The sample size – 1108 children. The methodological quality of included studies (GRADE) was ≥ 4 (Jadad, 1996).

Study or Subgroup	Terapia cu mLTI+ICS		Monoterapia cu ICS		Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	Year	M-H, Fixed, 95% CI	
Knorr, 1998	20	201	26	135	0.52	1998	0.30	0.89
Simons, 2001	9	273	11	268	0.80	2001	0.34	1.91
Jahnston, 2007	4	98	18	96	0.22	2007	0.08	0.62
Arama et al. 2008	3	20	10	17	0.26	2008	0.08	0.78
Total (95% CI)		592		516	0.45		0.30	0.65
Total events	36		65					
Heterogeneity: Chi ² = 4.83, df = 3 (P = 0.18); I ² = 38%								
Test for overall effect: Z = 4.11 (P < 0.0001)								

Thus, additive treatment with the use of the antileukotriene *Montelukast* in children with asthma leads to a double reduction in number of exacerbations (RR=0.45; 95%CI:0.30-0.65; p<0.0001).

Conclusion. The data collected in the randomized trial and the statistics from the meta-analysis, demonstrate that the efficiency and safety of *Montelukast* (Zespira®) allows for it to be recommended as a controller medication for children with mild-to-moderate persistent asthma in combination with inhaled corticosteroids as a „add-on therapy”. The question for following studies: what asthma-phenotype in children is the most sensitive to antileukotrienes?

References:

1. DUCHARME FM, Di SALVIO F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2004.
2. CHAUHAN BF, DUCHARME FM Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus antileukotriene for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003137.
3. Global strategy for asthma management and prevention (GINA), 2019, p. 210. Available from <http://www.ginasthma.org>.
4. JEREMY D., MARK H. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*, 2006, vol.118, p.344-345.
5. RAM F., CATES C., DUCHARME F. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005.
6. VASILOS Liubov, COJOCARU Ala, GORELCO Tatiana, CULEȘIN Tatiana, ARAMĂ Marina, HORODIȘTEANU-BANUH Adela. *Actualități în diagnosticul, tratamentul și prevenția maladiilor alergice la copii*. Chișinău, Grafema Libris, 2007, -30 p.

LILIA ROMANCIUC

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHILDHOOD OBESITY

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

РЕЗУМАТ

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR LA COPIII CU OBEZITATE

Cuvinte-cheie: obezitate, factori de risc cardiovascular, copii

Obezitatea în copilărie este considerată o condiție ce se manifestă prin acumularea în exces de țesut adipos subcutanat, cu afectare negativă asupra sănătății. Prevalența și datele epidemiologice ale obezității din 1975 până 2018, timp de 43 de ani, studiată la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani, s-a triplat, de la 4% în 1975 la 18%. În 2016, 18% fete și 19% băieți erau supraponderali. În clasificarea masei corporale, Indicele Masei Corporale este considerat cel mai util indicator de risc în sănătate printre populația supraponderală și subponderală. Factorii de risc pentru obezitate nonmodificabili, cum sunt etnia, sexul și starea familială sunt discutabili la copii. Alți factori de risc pentru obezitate includ modul de viață și deprinderile în familie ce se referă la copii, așa ca nutriția, durata și calitatea somnului. Semnele preclinice ale maladiilor cardiovasculare pot fi identificate la copiii și adolescenții obezi prin prezența marcherilor precoce de ateroscleroză.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистые факторы риска, дети.

Ожирение в детском возрасте считается состоянием, которое проявляется накоплением избытка подкожной жировой ткани, что негативно сказывается на здоровье ребенка. Распространенность и эпидемиологические данные распространенности ожирения изученные за 43 года начиная с 1975 по 2018 года, у детей в возрасте от 5 до 19 лет, указывает на то что частота данного состояния утроились: с 4% в 1975 году по сравнению с 18% в 2016 году, в котором 18% девочек и 19% мальчиков имели избыточный вес. В классификации вариабельности массы тела, Индекс Массы Тела считается наиболее полезным показателем для оценки риска для здоровья среди населения с избыточным или недостаточным весом. Факторы риска ожирения не поддающиеся влиянию, такие как этническая принадлежность, пол и семейное положение, до сих пор обсуждаются у детей. Другие факторы риска ожирения включают образ жизни и семейные навыки у детей, такие как питание, продолжительность и качество сна. Преклинические признаки сердечно-сосудистых заболеваний могут быть выявлены у детей и подростков с ожирением при наличии ранних маркеров атеросклероза.

Introduction

Obesity of childhood and infancy consider as a condition that manifested by excess body fat accumulation, which eventually negatively affects a child's health. BMI is easy calculation that include weight and height (weight in kg/height in meters ²). Waist circumference is highly correlated with visceral adipose tissue. According to both the WHO and CDC (Center for Disease Control and Prevention) obesity and overweight define as: WHO parameters for BMI-for-age parameters are defined by standard deviations and describe overweight to be greater than +1standard deviation from the mean (equivalent to BMI=25 kg/m² at 19 years) and obese as +2 standard

deviations from the mean for 5 to 19 year-olds (equivalent to BMI=30 kg/m² at 19 years).

The „Center for Disease Control and Prevention” defined overweight as at or above the 95th percentile of body mass index (BMI) for age and „at risk for overweight” as between 85th to 95th percentile of BMI for age [1, 2, 9].

Epidemiological data about obesity

Prevalence and epidemical data since 1975 till 2018 (43 years) obesity, in children between ages of 5-19, has been more than tripled itself Worldwide, 4% in 1975, compare to over 18% in 2016 (18% of girls and 19% of boys were

overweight). When in 2016 1.9 billion adults (39%) were overweight and from these over 650 million were obese (13%). In 2016, 41 million children under the age of 5 considered as obese or overweight, and between ages 5-19 more than 340 million children.

According to the „National Child Measurement Programme” research that collected data between the years 2012-2013 from 582 899 children, aged 4–5 years and 485 362 children aged 10–11 years. (All the children was English National child).

The disease Control and Prevention obesity and overweight has recently raised the notion that should the alarming increase in childhood obesity not be reversed, the consequences may make the current pediatric population be the first generation to not exceed the life span of their parents. Studies have indicated that childhood obesity must be attacked prior to the teen years. Twenty percent of obese 4-year-old children will grow up to become obese adults; 80% of obese teens will continue their obesity into adulthood [11].

Classification of obesity:

In the classification of body weight, BMI, an index of weight to height (kg/m²), is generally recognized as the most useful indicator of health risk among people who are over- or underweight. For the CDC, a BMI greater than the 85th percentile but less than the 95th percentile is considered overweight, and a BMI of greater than or equal to the 95th percentile is considered obese [1, 2].

Table 1. Classification of overweight and obesity by body mass index [6]

Classification of overweight and obesity by body mass index		
	Obesity class	BMI
Underweight		<18.5
Normal/Acceptable		18.5 – 24.9
Overweight		25 – 29.9
Medically obese	I	30 – 34.9
	II	35 – 39.9
Extreme obesity	III	>40

Obesity classify according to weight and height whereas the value is less than 18.5 it consider as underweight, values between 18.6-24.9 consider as balance between weight and height. From 25.1 and above value is indicate overweight, obesity and extreme obesity respectively.

Clearer guidelines now exist to define severe obesity as 120% of the 95th percentile for body-mass index and to define markedly severe obesity as 140% of the 95th percentile. As children approach adulthood, these high percentile curves approximate a BMI of at least 35 for severe obesity (class II obesity) and a BMI of at least 40 for markedly severe obesity (class III obesity) [15].

Risk factors of childhood obesity

Some of risk factor for obesity we already discussed like ethnicity, gender, family status, those are non-modifiable risk factors. Other risk factor include lifestyle behavior of the family of the children. Those risk factors including nutrition, and duration and quality of sleep. Sleep also influence by TV in bedroom, because it prolong the time needed for sleep, and decrease the nighttime sleep duration.

Also familial risk factor can also contribute to obesity, like parent BMI, family history of overweight or obesity and maternal education, and TV in view where family eats most of meals. If speaking about nutrition of children it first factor that influence the most the weight of children is sugar beverages including juice, candy sweets, fast foods, snacks (both sweet and salty). As well low amount of healthy food like milk products fresh fruits vegetables/day. Low physical activity and prolong time spent at home watch TV/day are also risk factor for obesity in children.

Obesity is associated with numerous comorbidities such as CVD, type 2 diabetes, hypertension, certain cancers, and sleep apnea. In fact, obesity is an independent risk factor for CVD, and CVD risks have been documented in obese children. Obesity may affect the heart through its influence on known risk factors such as dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance, inflammatory markers, obstructive sleep apnea/hypoventilation, CHD, heart failure, and sudden death through its impact on the cardiovascular system [11].

Hemodynamic changes that associated with obesity

Obesity produces an increment in total blood volume and cardiac output that is caused in part by the increased metabolic demand induced by excess body weight. Thus, at any given level of activity, the cardiac workload is greater for obese subjects. Obese subjects have higher cardiac output and a lower total peripheral resistance than do lean individuals. Also, in obesity, the Frank-Starling curve is shifted to the left because of increases in left ventricular filling pressure and volume, which over time may produce chamber dilation. Ventricular chamber dilation may then lead to increased wall stress, which predisposes to an increase in myocardial mass and ultimately to left ventricular hypertrophy, characteristically of the eccentric type [10]

Effects on Ventricular Function

In humans and most animal models, the development of obesity leads not only to increased fat depots in classic adipose tissue locations but also to significant lipid deposits in other organs. With fat gain, lipid deposition can impair tissue and organ function in 2 possible ways:

(1) The size of fat pads around key organs may increase substantially, modifying organ function either by simple physical compression or because peri-organ fat cells may secrete various locally acting molecules. Strain and strain rate, assessed by tissue Doppler, are related to heart fiber shortening and the speed of fiber shortening, respectively [7, 12].

(2) Lipid accumulation can occur in non-adipose cells and may lead to cell dysfunction or cell death, a phenomenon known as lipotoxicity, which manifested as systolic and diastolic dysfunction [7, 12].

Cardiomyopathy of Obesity (Adipositas Cordis)

Initially, the fatty heart probably is not an infiltrative process but is a metaplastic phenomenon. Metaplasia is a reversible change in which one adult cell type (epithelial or mesenchymal) is replaced by another adult cell type. Cords of cells can gradually accumulate fat between muscle fibers or cause myocyte degeneration, resulting in cardiac conduction defects. When the right ventricle is involved, the sinus node musculature, the atrioventricular node, the right bundle branch, might be replaced by fat. Occasionally, a pattern of restrictive cardiomyopathy develops. In this situation, small irregular aggregates and bands of adipose tissue separate myocardial cells, a potential result of pressure-induced atrophy from the intervening fat [5, 8].

Cardiovascular manifestation of obese children

In children there are some early atherosclerosis markers which indicate preclinical CVD and can be found in obese children and adolescents. Fatty streaks & fibrous plaques in the aorta, although reversible, arise at around 3 years of age. Their formation is connected with high concentration of LDL-cholesterol and proinflammatory state. The next early marker of atherosclerosis, related to CVD risk in adults is increased arterial and venous stiffness [16].

Vascular stiffness is not only increased in the central arteries but also in pulmonary artery, what can be an early marker of pulmonary hypertension [3, 4].

In obese children and adolescents some impairment of cardiac structure and function can be found. Left atrial and left ventricle (LV) dimension as well as LV mass are significantly greater in children with obesity compared to children with normal BMI. Also geometric changes consistent with cardiac remodeling are present in obese youth. LV hypertrophy is potentiated by obesity and has been demonstrated to predict an increased incidence of clinical events, including death caused by CVD.

Another important marker for obesity is increased epicardial fat deposition. In obese children epicardial fat is related to BMI, carotid IMT, left atrium volume, LV mass.

Flow mediated-dilatation (FMD) assessed by noninvasive

ultrasound examination is an early clinical indicator of atherosclerosis and endothelium damage. Several studies have reported that children with obesity have lower FMD compared to children with healthy weight [14].

Paraclinical cardiovascular manifestation in obese children:

The alterations seen are nonspecific flattening of the T wave in the inferolateral leads and voltage criteria for left atrial abnormality. More frequent ST-segment depression is seen in overweight patients with CHD. Weight loss induces a rightward shift of the QRS axis. Other common changes in Electrocardiogram of obese children may include: ↑ Heart rate, ↑PR interval, QT dispersion, ST-T abnormalities.

Doppler evaluation may be used to present fat accumulation in cardiac tissue, but if not technically accessible, transmitral Doppler image may properly evaluate the presence of left ventricular diastolic dysfunction [13].

Transesophageal echocardiography may be of diagnostic use in the evaluation of the presence of CHD in severely obese individuals.

Coronary artery disease may be assessed by using nuclear cardiology imaging.

In method a dipyridamole thallium 201 or technetium 99m perfusion scan may be used for evaluating the presence of ischemic heart disease.

Endothelia dysfunction

BMI was highly associated with systemic oxidative stress, as determined by creatinine-indexed urinary 8-epi-PGF2α levels. Also decrease in the function of NO would result in vasoconstriction and an increase in vascular resistance that may predispose to CVD risk factors such as hypertension.

Pulmonary Hypertension

Pulmonary hypertension may be associated with morbid obesity, particularly during exercise, and may be associated with hemodynamic evidence of pulmonary arteriolar hypertrophy. Obesity is also associated with sleep apnea and alveolar hypoventilation, alveolar hypoxia being the most potent stimulus for pulmonary vasoconstriction [7].

Obesity in children is associated with risk of hypertension and cardiac dysfunction.

Table 2. Researches in cardiovascular manifestation in obese

children

Name of study, year	Material and method	Results
Evaluation of LV function in obese children without hypertension by a tissue Doppler imaging study, 2018	25 children with BMI > 30 and control of 25 healthy children with BMI <25 (ECG, ECHO, included standard and pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging)	Obesity in children without hypertension is associated with subclinical systolic and diastolic cardiac dysfunction
Change in Weight Status and Development of Hypertension, 2016	Retrospective study of 101 606 subjects age 3 to 17 years from USA (Height, weight, BMI and BP age, gender,)	During 3.1 years of follow-up, 0.3% of subjects developed AHT. Obese children ages 3-11 had two fold increased risk of developing AHT compared with healthy weight children.
Increased ambulatory arterial stiffness index in obese children, 2015	Cross section measurment of ambulatory arterial stiffness index in 101 obese children ages 9-14 (ABPM, BMI)	AASI was significantly higher in obese children compared to controls
The effect of childhood obesity on cardiac function, 2014	30 obese children and 30 control in ages of 8-17. (BMI, ECG ECHO, treadmill test)	ECG – P wave dispersion in obese ECHO – end systolic diameter, LV posterior wall thickness interventricular septum there significantly greater in obese children. Treadmill test- exercise capacity was found to be lower and the hemodynamic respond to exercise is defect in obese children.
Association between obesity and ECG variables in children and adolescents: A cross-sectional study, 2013	Cross-sectional observational study of 5,556 students aged 5–18 years was performed (BMI, WC, blood pressure and standard 12-lead ECGs)	Increase HR, longer PR intervals, wider QRS, frontal P-wave compared with normal weight groups within normotensive or hypertensive subjects.

Conclusions

- Worldwide prevalence of childhood obesity is 18% in 2016 (18% of girls and 19% of boys were overweight), 41 million children under the age of 5 considered as obese or overweight, and between ages 5-19 more than 340 million children, and most of cases are Caucasians.
- Diagnosis of obesity is based on BMI and growth charts, glucose and lipid profile, thyroid function and karyotyping and diagnosis of other comorbidities.
- The major pathogenetic factors of cardiovascular damage in obese children are: endothelial dysfunction, sympathetic nervous system over-activation, accumulation of fat in myocardium, all lead to atrial and ventricle stiffness and development of cardiac dysfunction.
- Management of obesity in children include lifestyle modification and increase physical activity.

Bibliography

- Center for Disease Control and Prevention. Contributing factors. 2010. [Last accessed on 2014 Jul 01] . In: Available from:
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. In: Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accessed 17 March 2016.

- Ciccone MM, Miniello V, Marchioli R, et al.: Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity. In: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2011;18:831-5
- Dangardt F, Chen Y, Berggren K, et al.: Increased rate of arterial stiffening with obesity in adolescents. In: *five-year follow-up study. PLoS One* 2013;8:e57454
- De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, De Buyzere M, De Backer G, Clement D. In: *Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. Eur Heart J*. 2007; 8: 661–663.
- <https://www.cmsfitnesscourses.co.uk/blog/88/body-mass-index--bmi>
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. In: *Obes Res*. 2002; 10: 767–773
- Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity. a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. In: *Am J Cardiol*. 2012; 70: 921–924.

9. Krebs NF , Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. In: 2007;120(Suppl 4):S193–S228.
10. Messerli FH. Cardiopathy of obesity. a not-so-Victorian disease. In: *N Engl J Med*. 2012; 314: 378–380.
11. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control. In: 2010 Sep 10;59(RR-9):1–15. 59
12. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases . In: *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 (suppl 4): S58–S65.
13. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Davila-Roman VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. In: *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1399–1404
14. Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG, et al.: Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. In: *Atherosclerosis* 2014;233:370-374
15. Skinner AC , Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardio-metabolic risks and severity of obesity in children and young adults. In: *N Engl J Med* . 2015;373:1307–1317.
16. Vlachopoulos C. In: Progress towards identifying biomarkers of vascular aging for total cardiovascular risk prediction. 2012;30:S19-26.

CORNELIA CALCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, MARIA MOLDOVAN³,
NINEL REVENCO^{1,2}

MENINGITA TUBERCULOASĂ – DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul de Diagnostic German

SUMMARY

TUBERCULOUS MENINGITIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AND PARTICULARITIES OF EVOLUTION

Key words: meningitis, tuberculosis, tuberculous meningitis

Background. Tuberculous meningitis (MTB) is a subacute meningeal disorder, which is a major problem among children, especially in countries with a precarious economic level. It is often associated with disability and death.

The **aim** of this paper is to present diagnostic criteria and evolutionary particularities of tuberculous meningitis in the pediatric population starting from the description of two clinical cases.

Material and methods: Two clinical cases of positive tuberculous meningitis in one case and with death are reported in the second case. The patients were hospitalized in the neurology section of the Institute of Mother and Child (IMMIC) in 2019, with the initial diagnosis of undetermined meningoencephalitis of an etiology complicated with occlusive hydrocephalus.

Results: Cerebral CT scan results confirmed the early association of occlusive hydrocephalus in both cases, and pulmonary CT – multiple calcifications in the lymph nodes, suggesting the diagnosis of tuberculous meningitis confirmed by the GeneXpert technique.

Conclusions: Tuberculous meningitis is the most common form of central nervous system tuberculosis. The cardinal symptoms of tuberculous meningitis are fever and headache, which also occurs in other neuroinfections, which requires maximum vigilance from physicians in establishing the correct diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ТУБЕРКУЛЁЗНЫЙ МЕНИНГИТ – ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые слова: менингит, туберкулёз, туберкулёзный менингит

Введение. Туберкулёзный менингит – это подострое заболевание менингеальной оболочки головного мозга, с высокой частотой заболевания среди детей, в особенности в странах с низким социальным уровнем развития. Это заболевание относится к заболеваниям с высоким уровнем инвалидности и смертности.

Целью данной статьи является предоставление критериев для постановления диагноза и описание особенностей течения данного заболевания среди детского населения, посредством двух клинических случаев.

Материалы и методы: Два клинических случая с подтвержденным туберкулёзным менингитом, из которых второй случай с летальным исходом. Оба ребенка являлись пациентами детского неврологического отделения Института Матери и Ребёнка в 2019 году, с предварительным диагнозом менингоэнцефалит неясной этиологии, осложненный обструктивной гидроцефалией.

Результаты: Заключение КТ головного мозга подтверждает обструктивную гидроцефалию, предшествующую заболеванию в обоих случаях, а также КТ грудной клетки – многочисленные кальцинаты в лимфотических узлах, предполагая туберкулёзную этиологию менингита, которая в дальнейшем была подтверждена GeneXpert методом.

Выводы: Туберкулёзный менингит является самой частой формой поражения центральной нервной системы при туберкулёзе. Основными клиническими симптомами являются температура и головная боль, которая часто проявляется и при нейроинфекции, что требует особенного внимания врачей при постановки правильного диагноза.

Introducere. Meningita tuberculoasă (MTB) reprezintă o problemă majoră printre copii. Deseori se asociază cu invaliditate și deces. La nivel mondial, MTB reprezintă majoritatea deceselor cauzate de TB. Se estimează că TB la copii reprezintă 10-20% din totalul cazurilor de TB în țările cu o economie slab dezvoltată, reprezentând 8-20% din decesele legate de tuberculoză. Aproximativ 25% din cazuri de TB la copii sunt extrapulmonare, meningita tuberculoasă fiind cea mai gravă formă [6].

Meningita tuberculoasă este o afecțiune meningeală subacută, care se prezintă în diferite etape.

Prima etapă se caracterizează prin simptome nespecifice: subfebrilitate, dureri de cap, iritabilitate, somnolență, stare generală de rău, vărsături, fotofobie, apatie și greutate redusă / pierdere în greutate. La sugari, pot fi prezente simptomele: stagnarea / pierderea reperelor în dezvoltare, extinderea fontanelei anterioare, febră, tuse, conștiență modificată și convulsii. Rigiditatea gâtului este în mod caracteristic absentă. Aceasta durează aproximativ 1-2 săptămâni. Prezența semnelor și simptomelor nespecifice face dificilă suspectarea și diagnosticarea TBM în prima etapă. Un istoric de contact cu un pacient cu formă activă de tuberculoză (~ 50% cazuri) poate fi, de asemenea, important.

A doua etapă se caracterizează, de obicei, printr-un debut brusc, cu următoarele semne: letargie, rigiditatea gâtului, semne pozitive meningeale, hipertonie, convulsii, vărsături și deficit neurologic focal. Pe parcurs are loc dezvoltarea hidrocefaliei, creșterea presiunii intracraniene, a encefalitei cu tulburări de orientare / de mișcare / de vorbire, implicarea nervilor cranieni (30% -50% cazuri), cel mai frecvent – al VI-lea nerv, și pierderea vederii. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați clinic în această etapă.

Urmează de cea de-a *treia etapă*, în care are loc asocierea posturii de decorticare / decerebrare, hemiplegie, comă și, eventual, deces [6].

Scopul lucrării este de a prezenta criteriile de diagnostic și particularitățile evolutive ale meningitei tuberculoase în populația pediatrică pornind de la descrierea a două cazuri clinice.

Material și metodă: Sunt relatate două cazuri clinice de meningită tuberculoasă cu evoluție pozitivă, într-un caz, și cu deces, în cel de-al doilea caz. Pacienții au fost spitalizați în secția neurologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC) în anul 2019, cu diagnosticul inițial de meningoencefalită de etiologie nedeterminată complicată cu hidrocefalie ocluzantă.

Prezentarea cazurilor clinice.

Caz clinic 1. O pacientă cu vârstă de 9 luni. Istoricul bolii: a prezentat febră timp de 2 săptămâni, vome repetate, neliniște, strabism convergent pe stânga apărut cu 14 zile în urmă, bombarea fontanelei anterioare. Cu o săptămână înainte de internare în clinica noastră, copilul a urmat tratament în spitalul raional, cu simptome de febră, vome și regurgitații, strabism convergent, țipăt cerebral. Deoarece nu survineau ameliorări în tabloul clinic, în urma terapiei administrate, copilul a fost transferat la IMȘIC cu suspjecția unui proces de volum intracerebral.

Anamneza vieții: copil din sarcina a IV-a, nașterea a IV-a, din mamă neexaminată, născut la 39 săptămâni de gestație, cu greutatea 2224 gr, talia 45 cm, fiind transferat la a 8-a zi la un centru de plasament.

Parametrii vitali la internare: t- 38,0°C, pulsul (Ps) 155/min, frecvența respirației (FR) 44/min, tensiunea arterială (TA) 94/52 mmHg, saturația cu oxigen (SpO₂)-92%, TRC- 3 sec., tegumentele palide-surii, calde, moderat marmorate, cianoză periorală și periorbitală, mucoasele vizibile curate, istmul faringian ușor hiperemiat, ganglionii limfatici periferici nu se palpează, elasticitatea și turgorul țesuturilor scăzute, plica cutanată revine ușor la normal, respirația aspră, diminuată bilateral, raluri uscate, dispnee mixtă moderată cu tiraj intercostal cu participarea mușchilor auxiliari, zgomotele cardiace ritmice, atenuate, suflu sistolic la apex, abdomenul moale, ficatul și splina la rebordul costal.

Statutul neurologic: copilul conștient, deschide ochii spontan, urmărește, strabism convergent pe stânga, pupilele (stânga=dreapta) OS=OD, fotoreacția prezentă, tonusul muscular majorat moderat, redoare cefalică prezentă, ROT prezente, semne meningiene pozitive, fontanela anterioară (FA) 3,0 x 3,0 cm, este bombată, tensionată, pulsează.

Investigațiile inițiale au arătat anemie ușoară, hemoglobina (Hg) 109 g/l, eritrocite 3,3x10⁶/l, numărul de leucocite la limita de sus a normei 9,7x 10⁹ /l. Probele pentru aprecierea funcției renale, electroliții și probele hepatice – în limite normale. Viteza de sedimentare a hematiilor – 8 mm/oră. Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) a relevat o disociație celulo-proteică: 69 celule/mcl, proteină 1,2 g/l, glucoză 1,0 mmol/l, cloruri 92 mmol/l, limfocite 46. La examenul prin neurosonografie s-a constatat o ventriculomegalie și arhitectonica creierului de ecogenitate ștersă, sporită, iar CT cerebrală – hidrocefalie tetraventriculară de grad pronunțat (decompensată, posibil obstructivă), asociată cu edem periventricular cu îngustarea difuză a spațiilor cefalorahidiene extraaxiale, otită medie pe dreapta, mastoidită pe

dreapta (fig. 1). CT a toracelui – calcifieri în ganglionii limfatici paraaortali, subcarinali, parahilari bilateral (care indicau indirect originea tuberculoasă), calcinate pulmonare în S1, S9 pe dreapta și în S9, S10 pe stânga (fig. 2).

A fost stabilit *diagnosticul*: Tuberculoza ganglionilor intratoracici. Meningită tuberculoasă secundară. Hidro-

cefalie tetraventriculară de grad pronunțat, posibil obstructivă. Alte anemii prin carență de fier. Malnutriție proteino-energetică moderată.

Copilul a fost transferat la spitalul de fziopneumologie pentru tratament specific. Evoluția cazului – cu ameliorare.

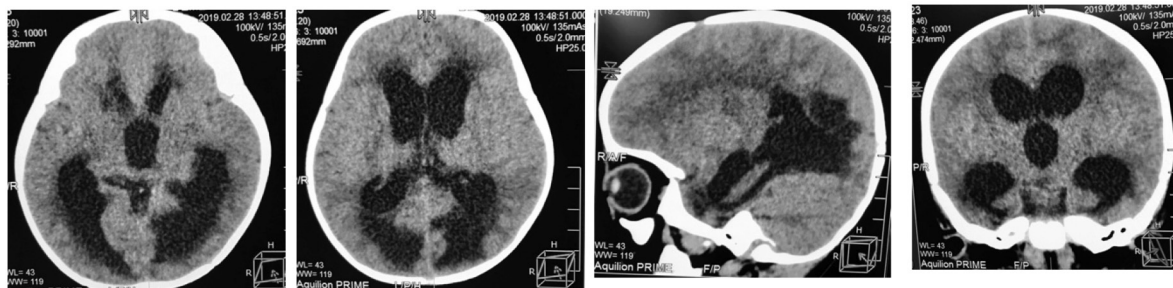


Fig. 1. Hidrocefalie tetraventriculară de grad pronunțat, asociat cu edem periventricular cu îngustarea difuză a spațiilor cefalorahidiene extraaxiale.



Fig. 2. Calcifieri în ganglionii limfatici paraaortali, subcarinali, parahilari bilateral, calcinate pulmonare în S1, S9 pe dreapta și în S9, S10 pe stânga.

Concluzii la cazul clinic 1. Prezentarea clinică specifică unei meningite, în asociere cu rezultatele examinărilor clinico-paraclinice sugestive unei meningite tuberculoase, în cadrul unui proces pulmonar specific, a condiționat argumentarea corectă a diagnosticului și efectuarea unui tratament specific, ceea ce s-a soldat cu o evoluție pozitivă a bolii.

Caz clinic 2. O pacientă cu vârsta de 17 ani, s-a adresat cu acuze de neliniște, hipersalivație, vomă repetate, cefalee difuză, deviația gurii și a limbii spre stânga, dereglări de vorbire tranzitorii, dureri difuze în abdomen, apatie, febră până la 40°C. Cu 2 săptămâni înainte de adresare pacienta a urmat tratament ambulatoriu, având semne catarale, tuse, dureri în gât. După 7 zile starea se agravează prin intensificarea cefaleei și obstrucție nazală. Este internată în spitalul raional, unde se efectuează puncția lombară, iar în LCR se constată o deviație celulo-proteică cu citoză – 24 celule pe contul limfocitelor, proteinorahie – 1,8 g/l, reacția Pandi +++, nivelul de glucoză – 1,85 mmol/l. A fost inițiat tratamentul cu Ceftriaxon, însă nu s-au apreciat ameliorări în starea pacientei. Ulterior, a fost transferată în secția de neurologie a IMȘC. Examenul prin CT cerebrală nu a relatat inițial semne de afectare cerebrală.

Antecedente: timp de 6 luni pacienta prezenta un sindrom psihastenic, fiind consultată de psihiatru, iar, cu 4 luni înainte de apariția simptomelor sus – numite pacienta a fost internată în secția de terapie intensivă a IMȘC cu acuze de dureri abdominale, subfebrilitate, slăbiciune generală, inapetență, grețuri, vomă repetate, abdomenul mărit în dimensiuni. Cu scop de diagnostic, a fost efectuată laparoscopia. S-au eliminat 3 litri de lichid seros. S-a efectuat adezioliza aderențelor intestinale. Rezultatul examenului histopatologic: fragmente de țesut muscular și țesut conjunctiv cu congestie venulară, hemoragii focale prin diapedeză și necroză miliară cu reacție celulară discretă macrofagală. Cu regret, prezența elementelor de necroză miliară, nu a atenționat medicul chirurg spre o examinare mai detaliată a pacientei.

Statusul neurologic la internare: tulburări de conștiință, orientare slabă în timp și spațiu, periodic – excitație. Starea nervilor cranieni – fără semne patologice, deficit motor – absent, reflexele osteotendinoase (ROT) D=S, exagerate, prezent clonusul plantar bilateral, cu accent pe dreapta, prezente semne meningiene pronunțate, astazie, instabilitate în poziția Romberg, tremor intenționat la îndeplinirea probei indice-nas. La radiografia toracică s-au determinat semne de boală respiratorie acută. După

o zi starea pacientei se agravează: conștiența se dereglează până la nivel de obnubilare – sopor, Scala Glasgow – 9-10 puncte, se constată cefalee pronunțată, sindrom febril, sindrom toxic, redoarea cefei pronunțată, semne meningeene pozitive; obiectiv: tegumentele curate, pale; mucoasele umede, curate; istmul faringian hiperemiat, fără depuneri patologice; în pulmoni respirație veziculară, raluri absente, zgomotele cardiace ritmice, atenuate, abdomenul moale, accesibil la palparea profundă, ficatul +2,0 cm de la rebordul costal; splina – normală, actele fiziologice în limitele normei.

A fost stabilit un *diagnostic preventiv*: meningoencefalită acută de etiologie neidentificată.

Au fost efectuate următoarele examinări: probele la gripă – negative; LCR: citoza 77, neutrofile – 56, proteina – 1,68 g/l, glucoza – 0,6 mmol/l. S-a indicat tratament antibacterian cu Cefatoxim și terapie antiedem (în conformitate cu protocolul clinic național). Cu toate acestea, starea pacientei se agravează în continuare. Luând în considerare nivelul crescut al proteinei și nivelul scăzut al glucozei în LCR, s-a indicat consultația ftiziatrului, care a exclus diagnosticul de meningită tuberculoasă

(prin examinări specifice la tuberculoză). Se sugerează – meningită virală. S-a recomandat – Aciclovir. Cu toate acestea, starea pacientei continuă să se agraveze. Se efectuează a 3-a puncție lombară (la 8 zile de la internare): Reacția Pandy +++ , citoza – 605 (neutrofile – 560, limf. – 45), proteina – 2g/l, glucoza – 0,8mmol/l. Este efectuată analiza repetată pentru identificarea tuberculozei (GeneXpert), care s-a dovedit a fi pozitivă. La examenul prin CT a toracelui se determină prezența ariilor fibro-atelectatice în S3, S5 pe dreapta, S3, S5, S10 pe stânga, asociată cu prezența bronșectaziilor; calcinat solitar în proiecția ganglionilor limfatici subcarinali. CT abdominală: hepatosplenomegalie de grad moderat și semne de colecistită acută. CT cerebrală repetată: dinamică negativă, cu evoluție spre hidrocefalie decompensată, obstructivă (fig. 3). Consultația ftiziatrului repetată: se constată diagnosticul de meningită tuberculoasă și se inițiază tratamentul specific antituberculos. În pofida tratamentului intensiv aplicat, starea pacientei se agravează până la comă. Peste 15 zile de la spitalizare s-a instalat brusc un stop cardiorespirator. S-au inițiat măsurile de resuscitare cardiopulmonară care au durat 60 minute, dar fără efect, constatându-se moartea biologică.

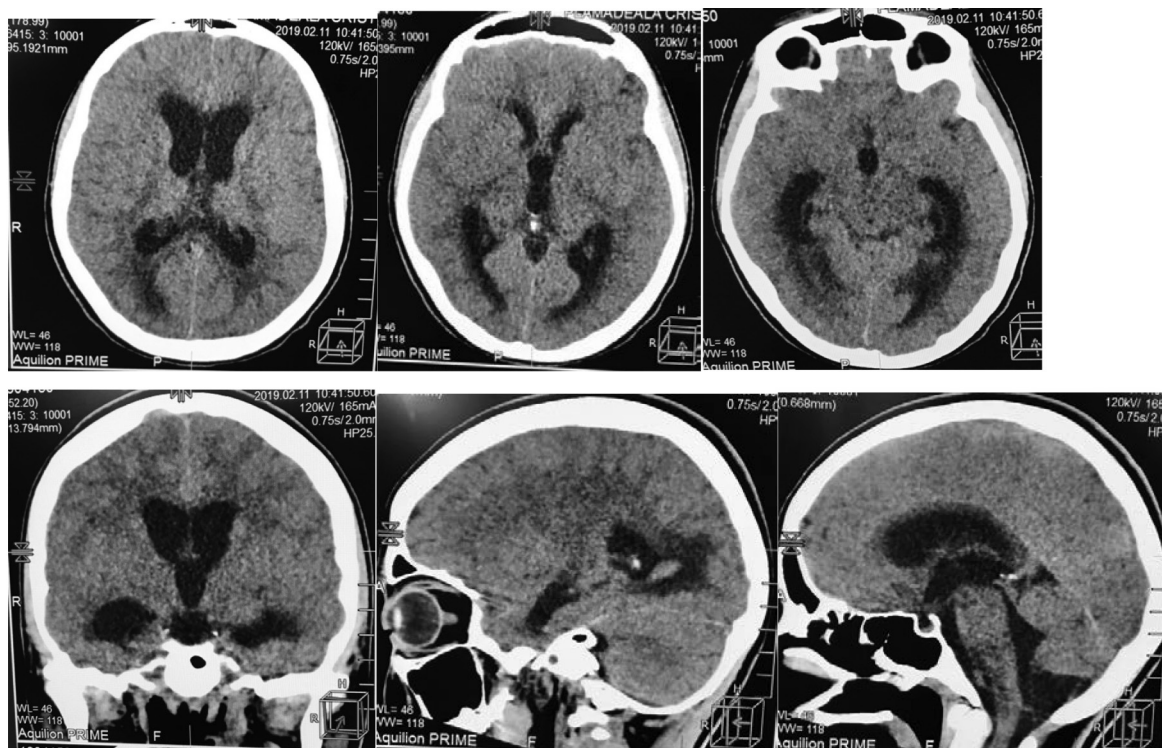


Fig. 3. CT cerebral – se constată prezența unei hidrocefalii interne ocluzante.

Epicriza clinico-anatomopatologică: În baza necropsiei, examenului histologic și bacteriologic al materialului necroscopic a defunctului, s-a constatat că pacienta suferea de o tuberculoză, forma generalizată cu afectarea pulmonilor, ficatului, rinichilor, intestinelor, ganglionilor limfatici și encefalului, care a dus la o intoxicație tuberculoasă severă, urmată de insuficiență cardiorespiratorie și edem cerebral.

Concluzii la cazul clinic 1. Prezentarea clinică cu tulburări psihice timp de 6 luni, subfebrilitatea și manifestările gastrointestinale (cu 4 luni anterior), simptomele unei meningite cu tulburări LCR (proteinurie accentuată, glucorachie scăzută), au fost sugestive pentru o infecție cu tuberculoză, care inițial n-a fost confirmată prin examinări specifice. Întârzierea diagnosticului și tratamentului specific s-a soldat cu o evoluție nefavorabilă a bolii.

Discuții. În absența unor criterii standardizate de diagnosticare, în 2010, a fost propusă o definiție de consens pentru meningita tuberculoasă (MTB), cu scopul de a fi utilizată în cercetarea clinică viitoare. Criteriile pentru definirea MTB sunt aplicabile indiferent de vârsta pacienților, de starea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau de resursele disponibile în cadrul cercetării.

Pacienții sunt stratificați ca fiind definiți, probabili și posibili pentru diagnosticarea MTB conform acestor criterii [9].

I. Criteriile clinice includ:

- Durata simptomelor > 5 zile (scor: 4)
- Simptomele sistemice sugestive pentru TB (> 1 din următoarele):
 - scădere în greutate / creștere redusă în greutate;
 - transpirații nocturne;
 - tuse > 2 săptămâni (1 an);
 - un contact apropiat;
 - testul de sensibilitate la tuberculină pulmonară sau testul de sensibilitate la tuberculină sau interferon (IFN) pozitiv, numai la copii <10 ani (scor 2);
 - deficit neurologic focal (excluzând paralizile nervului cranian) (scor: 1);
 - paralizie (scor: 1) și conștiență modificată (scor: 1).

Scorul maxim al categoriei este 6.

II. Criteriile pentru lichidul cefalorahidian includ:

- aspect clar (scor: 1);
- celulele 10-500 / μ L (scor: 1);
- predominanța limfocitelor > 50% (scor: 1);
- concentrația proteinelor > 1g / l;
- raportul glucozei plasmatică <50% sau glucoză absolută a LCR < 2,2 mmol / L (scor: 1).

Scorul maxim al categoriei – 4.

III. Criteriile imagistice cerebrale includ:

- hidrocefalie (scor: 1);
- afectarea (sporire) meningeală bazală (scor: 2);
- tuberculom (scor: 2);
- infarct (scor: 1) și precontrast: hiperdensitate bazală.

Scorul maxim al categoriei – 6.

IV. Dovadă a tuberculozei în altă parte, include:

- radiografia toracică sugerând semne de TB activă = 2;
- miliar TB = 4 (scor: 2/4);

- tomografie computerizată (CT) / imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) / ultrasunete pentru TB în afara sistemului nervos central (SNC) (scor: 2);
- bacili rapid identificați sau Mycobacterium tuberculosis cultivat dintr-o altă sursă (ex.: spută, ganglioni, spălare gastrică, urină și culturi de sânge) (scor 4) și amplificare cu acid nucleic pozitiv M. tuberculosis (NAAT) extraneural (scor: 4).

Scorul maxim al categoriei – 4.

Pacientul este etichetat ca fiind un caz de MTB definitiv atunci când sunt îndeplinite criteriile clinice de comun cu unul sau mai multe din următoarele criterii:

- *MTB clasică:* LCR – pânza de fibrină, numită „pânză de păianjen”, Mycelium (M.) tuberculosis cultivat din LCR sau M. tuberculosis LCR pozitiv de la un pacient care prezintă simptome sau semne sugestive pentru meningită – TB în creier sau măduva spinării, împreună cu simptome sau semne sugestive și modificări ale LCR; sau meningită vizibilă (la autopsie).
- *Diagnostic de MTB probabil:* este etichetat atunci când sunt prezente criteriile de intrare clinică plus un punctaj total de diagnosticare de 10 sau mai multe puncte (când imagistica cerebrală nu este disponibilă) sau 12 sau mai multe puncte (când imagistica cerebrală este disponibilă) plus excluderea diagnosticelor alternative. Cel puțin 2 puncte ar trebui să provină fie din LCR, fie din criterii imagistice cerebrale.
- *Diagnostic de MTB posibil:* Criteriile de intrare clinică plus un scor total de diagnosticare de 6-9 puncte (când imagistica cerebrală nu este disponibilă) sau 6-11 puncte (când este disponibilă imagistica cerebrală) plus excluderea diagnosticelor alternative [8].

Un eventual caz de MTB nu poate fi diagnosticat sau exclus fără a efectua o puncție lombară sau imagistică cerebrală [8].

Un caz clasic de MTB prezintă, de obicei, un LCR cu 10-500 celule / μ L care sunt polimonucleare inițial și limfocite mai târziu. O rată scăzută de glucoză < 40 mg / dl (rar < 20 mg / dl), sau un raport de glucoză < 50% în LCR / plasma, sau un conținut ridicat de proteine (400 – 5000 mg / dl), este sugestiv pentru diagnosticarea MTB. Nivelul lactatului în LCR este, de obicei, ridicat la 5-10 mmol / l (interval normal, 1,2-2,1 mmol / L). Constatările LCR menționate mai sus nu sunt specifice pentru MTB și pot fi văzute în alte condiții, incluzând meningita bacteriană non-micobacteriană tuberculoasă (MTB), meningita fungică, Cryptococcus neoformans, meningita carcinomatoasă și hemoragia subarahnoidiană [4].

Examinările LCR trebuie efectuate cu colorații specifice. Randamentul examinării LCR poate fi mărit prin unele măsuri simple, cum ar fi prelevarea a cel puțin 10 ml de probă LCR, efectuarea unei examinări repetate a

eșantionului și efectuarea unei puncții lombare înainte sau imediat după începerea tratamentului. De asemenea, eșantionul trebuie centrifugat la o forță de centrifugare mare timp de 20 de minute, urmată de o examinare atentă timp de cel puțin 20 de minute [15].

Cel mai performant parametru biochimic pentru „controlul” în TBM a fost adenozin – deaminaza (ADA), cu o specificitate de 95% [13]. Activitatea medie ADA la pacienții cu TBM a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul non-MTB cu $P < 0,01$, demonstrând rolul său de adjuvant rapid și accesibil în diferențierea TBM de cea non-TBM [2]. Măsurătorile ADA s-au dovedit a fi utile în prezicerea rezultatelor neurologice slabe în cazurile de MTB pediatrică [7].

Un avans recent de diagnostic este Xpert MTB / rifampicina (RIF), un test automatizat de amplificare a acidului nucleic pentru MTB, aprobat de OMS (WHO) în decembrie 2010 [17].

Aceste metode moleculare sunt mai utile atunci când medicamentele împotriva tuberculozei au fost deja inițiate. Câteva studii relevă scăderea numărului leucocitelor LCR și a nivelului proteic la pacienții HIV-pozitivi. Examinarea LCR poate fi chiar normală la 5% dintre pacienții cu HIV pozitivi cu TBM [3, 16].

Alte teste de diagnostic în MTB. Acestea includ testele auxiliare care ne ajută să ajungem la un diagnostic de TBM. Testul cutanat cu tuberculină (test Mantoux): poate fi nereactiv în 50% cazuri de TB la nivelul SNC. De aceea, este utilă susținerea diagnosticului de TBM atunci când acesta este pozitiv, dar un Mantoux pozitiv izolat nu poate fi folosit pentru a marca un caz de TBM, deoarece reacțiile fals pozitive / fals negative sunt cunoscute. Radiografia toracică: ajută la localizarea semnelor de TB activă, dar poate fi normală în 20% -50% din cazurile de TBM. Măsurarea IFN- γ eliberată de limfocite: este un test specific (70% -90%), dar cu o sensibilitate scăzută (50% -70%). Este disponibil pentru diagnosticarea TB latente. În prezent, utilizarea acestor teste este limitată în țările în curs de dezvoltare datorită costului ridicat [1].

În diferite studii efectuate pe o perioadă lungă de timp, s-a demonstrat că IRM are o sensibilitate mai mare decât o scanare CT. O scanare CT poate fi normală inițial în aproape 30% din cazuri, ceea ce nu exclude inițial posibilitatea unei TBM [1]. Constatările obișnuite privind neuroimaginele observate în TBM sunt prezentate mai jos:

- Hidrocefalie comunicantă – 80%;
- Sporire meningeală bazală – 75%;
- Infarctele cerebrale – 8-44%;
- Tuberculoame – 8-31%.

Tratamentul. În conformitate cu orientările recente revizuite privind programul național de control al tuberculozei (2016), a fost propus un regim zilnic cu combinație de doze fixe de medicamente antituberculoase

de primă linie. Pentru cazurile de TB nou – diagnosticate, tratamentul în *faza intensivă* va consta în 8 săptămâni de: (1) izoniazid, (2) RIF, (3) pirazinamidă și (4) etambutol în doze zilnice conform celor patru categorii de bandă de greutate. Nu va fi necesară extinderea fazei intense. Numai pirazinamida va fi oprită în faza de continuare, în timp ce restul vor fi continuate ca doze zilnice [10].

Potrivit recomandărilor Societății Americane de TUB/ Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) / Societății de Boli Infecțioase din America (2003), se recomandă un regim de 9-12 luni.

Recomandările Societății Britanice de Infecție (2009) sugerează un minim de 12 luni, în timp ce recomandările OMS (2010) justifică tratamentul de 9-12 luni, pentru a reduce riscul de invaliditate și de mortalitate.

Dozele recomandate ale preparatelor într-un caz de TBM, sunt următoarele:

- Rifampicină: 10-15 mg / kg / zi (maxim 600 mg)
- Isoniazid: 10-15 mg / kg / zi (maxim 300 mg)
- Pyrazinamidă: 30-35 mg / kg / zi (maxim 2 g)
- Ethambutol: 20 mg / kg / zi (maxim 1 g)
- Prednisolon: 2-4 mg / kg / zi timp de 4-6 săptămâni, urmată de reducerea în următoarele 2-3 săptămâni.

Urmărirea clinică trebuie efectuată cel puțin o dată pe lună. În cadrul ei se evaluează

ameliorarea simptomelor, creșterea în greutate și se efectuează monitorizarea oricărei reacții adverse la tratamentul antituberculos (TAT).

Pentru cazurile de tuberculoză pulmonară asociată, trebuie efectuată o examinare a frotiului sputei la sfârșitul fazei intense și la finalizarea tratamentului. În caz de agravare clinică, aceasta poate fi efectuată oricând, chiar și în timpul fazei continui. O radiografie toracică ar trebui să fie oferită oricând este necesar. Testul funcției hepatice trebuie obținut la momentul inițial, la 2, 4, 6 și 8 săptămâni și apoi lunar pentru primele câteva luni de tratament. Testarea HIV trebuie efectuată în toate cazurile de tuberculoză. Se recomandă o urmărire pe termen lung la sfârșitul perioadei de 6, 12, 18 și 24 luni. În timpul tratamentului TAT, copilul trebuie monitorizat pentru reacții adverse ale TAT [1].

Complicațiile întâlnite frecvent în timpul tratamentului. Din cauza prezenței inițial a semnelor și simptomelor nespecifice, a lipsei anumitor criterii de diagnosticare și a sensibilității scăzute a diferitelor teste, majoritatea cazurilor de TBM sunt diagnosticate foarte târziu. Ca urmare, acestea au fost asociate cu un risc crescut de complicații ulterioare.

Imediate:

- Tulburări electrolitice: Hiponatriemia este cea mai frecventă (35% -65% cazuri) / sindromul de secreție

inadecvată a hormonului antidiuretic (ADH) / sensibilitatea renală la ADH.

- Convulsii: Aproape 50% din copiii prezintă crize convulsive. Acestea pot fi tonico-clonice focale sau generalizate, în funcție de implicarea SNC. Fenitoina rămâne cel mai frecvent medicament antiepileptic de alegere. Altele, inclusiv valproatul, trebuie evitate din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate. Alte medicamente antiepileptice pot afecta metabolismul medicamentelor TAT.
- Tensiunea intracraniană crescută: trebuie monitorizată, cu măsuri de presiune intracraniană antirezistentă.
- Vasculita: apare în cazul vasospasmului cerebral, inflamației meningelor sau vasculopatiei obliterative. Artera carotidă interioară distală, artera cerebrală mijlocie proximală și ramurile sale perforante rămân cele mai comune locații implicate. Corticosteroizii, datorită rolului lor antiinflamator au fost utilizați pe scară largă în vasculite. Totuși conform unor studii recente, corticosteroizii nu reduc în mod semnificativ numărul de infarcte noi sau amploarea hemiplegiei reziduale la copii sau adulți. Doar aspirina ar putea reduce incidența accidentului vascular cerebral, dar acest efect trebuie confirmat în studii mai mari [5, 11, 14].

Complicații pe termen scurt:

- Hidrocefalie comunicantă: Aproximativ 80% din cazurile de TBM, mai frecvente decât cele noncomunicantă (acetazolamida și furosemidul). O intervenție chirurgicală și o manevră ventriculoperitoneală (VP). Trebuie luată în considerare și posibilitatea meningitei piogenice.
- Paralizia nervilor cranieni
- Diabet insipid
- Tensiunea intracraniană crescută (HIC)

Complicații pe termen lung:

- Incapacitate cognitivă
- Epilepsie
- Accident vascular cerebral
- Hidrocefalie
- Mieloradiculopatie
- Implicarea hipotalamică: obezitatea, pubertatea precoce, diabetul insipid, sindromul Frohlich (adipozogenital) și întârzierea creșterii.

Sechele:

- Defecte cognitive / dizabilități intelectuale
- Efectele emotionale: pacient nefericit și anxios, scurt-temperat, perseverent și agresiv
- Limitări fizice

- Cefalee
- Epilepsie
- Deficit neurologic
- Probleme de comportament
- Salivație
- Orbire
- Surditate
- Nespecifice [12]

Prognostic. Stadiul clinic și vârsta la care este inițiat tratamentul este cel mai important determinant pentru supraviețuire și sechele. Vârsta tinerilor, malnutriția, hidrocefalia, prezența deficiențelor neurologice focale, boala miliară, boala debilitantă care stă la bază sau infecția HIV, sunt asociate cu prognosticul sărac. Aproape 10% -85% din toate cazurile dezvoltă sechele la maxim în etapa a 3-a. Recurența sau apariția simptomelor noi, a semnelor fizice și radiologice (expansiune neobișnuită sau formarea unei noi leziuni tuberculoase) la un pacient care a prezentat anterior o ameliorare cu TAT adecvată, este numită reacție paradoxală. Mai frecvent observată la persoanele coinfectate cu HIV, poate afecta de asemenea 2% -15% din populația HIV-negativă [1].

Concluzii: Tuberculoza la copii este o problemă majoră de sănătate publică în țările cu un nivel economic precar, meningita tuberculoasă, cea mai frecventă formă a tuberculozei sistemului nervos central fiind o complicație gravă cu mortalitate și morbiditate ridicată. Simptomele cardinale ale meningitei tuberculoase sunt febra și cefaleea, acestea întâlnindu-se și în alte neuroinfecții, ceea ce necesită o vigilență maximă din partea medicilor în stabilirea corectă a diagnosticului. Majoritatea cazurilor de MTB sunt diagnosticate cu întârziere, astfel că, în ciuda terapiei adecvate, morbiditatea și mortalitatea continuă să rămână ridicate.

Bibliografie:

1. Aulakh R, Chopra S. Pediatric Tubercular Meningitis: A Review. J Pediatr Neurosci. 2018;13(4):373-382.
2. Bindu TH, Reddy RM. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in children. Int J Contemp Pediatr. 2017; 4:411-4
3. Garg R, Sinha M. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Journal of Neurology. 2011; 258:3-13
4. Holbrook I, Beetham R, Cruickshank A, Egner W, Fahie-Wilson M, Keir G, et al. National audit of cerebrospinal fluid testing. Ann Clin Biochem. 2007; 44:443-8
5. Hwaites G, Macmullen-Price J, Tran T, Pham P, Nguyen T, Simmons C, et al. Serial MRI to determine

- the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol.* 2007; 6:230–6.
6. Israni A, Dave D, Mandal A, Singh A, Sahi P, Das R, et al. Tubercular meningitis in children: clinical, pathological, and radiological profile and factors associated with mortality. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jul-Sep; 7(3): 400–404.
 7. Jakka S, Veena S, Rao AR, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. *Infection.* 2005; 33:264–6
 8. Kurien R, Sudarsanam TD, Thomas K, Samantha S. Tuberculous meningitis: a comparison of scoring systems for diagnosis. *Oman Med J.* 2013; 28:163–6.
 9. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: A uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:803–12.
 10. RNTCP 2016. Revised National Tuberculosis Programme NSP-2012-2017. Available at <https://www.tbfacts.org>
 11. Schoeman J, Janse van Rensburg A, Laubscher J, Springer P. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol.* 2011; 26:956–62
 12. Schoeman J, Wait J, Burger M, van Zyl F, Fertig G, van Rensburg AJ, et al. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44:522–6
 13. Solari L, Soto A, Agapito JC, Acurio V, Vargas D, Battaglioli T, et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2013; 17:e1111–5
 14. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59:167–87.
 15. Thwaites G, Chau T, Farrar J. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:378–9
 16. Thwaites G, Tran T. Tuberculous meningitis: Many questions, too few answers. *Lancet Neurology.* 2005;4:160–70.
 17. World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: WHO; 2013. [Last accessed on 2015 Dec 15]. Available from: http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf

ANGELA CIUNTU^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}, JANA BERNIC^{1,2}

SEMNIIFICAȚIA CLINICĂ A MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ A GLOMERULONEFRITEI LA COPII

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CLINICAL SIGNIFICANCE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN THE EVOLUTION OF GLOMERULONEFRITE IN CHILDREN

Key words: oxidative stress, nitric oxide, glomerulonephritis, children

The aim of the study is to evaluate the urinary concentration of nitric oxide metabolites in children with glomerulonephritis in different stages of the disease. The prospective study of them data on 80 patients with primary glomerulonephritis, including 20 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), 15 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 25 children with acute glomerulonephritis (GN) nephritic syndrome, and 20 children with chronic glomerulonephritis (CG) nephrotic form, who were examined during the exacerbation and remission. The control group consisted of 20 healthy children.

Nitric oxide metabolites concentrations represent noninvasive biomarkers for assessing the degree of oxidative stress in glomerulonephritis. The levels of oxidative stress is useful to predict complications, monitoring the efficacy of therapeutic strategies aimed at reduce the intensity of cellular oxidative stress and to contribute to the prevention of associated renal injury.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: окислительный стресс, оксид азота, гломерулонефрит, дети

Целью исследования является оценка концентрации метаболитов оксида азота в моче у детей с гломерулонефритом в различных клинических стадиях заболевания. Проспективное исследование включило данные о 80 пациентах с первичным гломерулонефритом, в том числе 20 детей с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС), 15 детей с стероид-резистентным нефротическим синдромом (СРНС), 25 детей с острым гломерулонефритом (ГН) нефритным синдромом и 20 дети с хроническим гломерулонефритом (ХГ) нефротической формы, которые были обследованы в период обострения и ремиссии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Определение концентрации метаболитов оксида азота представляет собой неинвазивные биомаркеры для оценки степени окислительного стресса при гломерулонефрите, прогнозирования осложнений, мониторинга эффективности терапевтических стратегий, направленных на снижение интенсивности клеточного окислительного стресса и профилактику ассоциированного повреждения почек.

Introducere. Oxidul nitric (NO) este o moleculă mesager universală, care participă în reglarea a numeroase funcții biologice, reprezentând un puternic vasodilatator endogen în reglarea funcțiilor renale. Sinteza NO se produce pe două căi distincte: oxidul nitric sintazic (NOS)-independent și NOS-dependent[6]. Cea de-a doua cale de sinteză implică participarea NOS, ce transformă L-arginina în NO.

Există tot mai multe dovezi că NO reprezintă unul dintre cei mai importanți modulatori paracrini ai funcțiilor renale, cum ar fi fluxul renal sangvin global și regional, autoreglarea renală, filtrarea glomerulară, secreția de renină și excreția de sare. NO este implicat în patogeneza mai multor maladii renale, inclusiv sindromul nefrotic, leziunea renală acută, nefropatia diabetică, dar și în efectele nefrotoxice ale unor preparate medicamentoase [5,9,10].

Au fost identificate trei izoforme NOS distincte: izoforma endotelială (eNOS sau NOS III), inductibilă (iNOS sau NOS II) și neuronală (nNOS sau NOS I). Toate cele trei izoforme NOS sunt prezente în rinichi. Astfel, izoforma eNOS este abundentă în mucoasa endotelială a patului renal arterial și capilar, precum și în epiteliul celulelor ductelor, în timp ce izoforma nNOS este puternic expresată în macula densa și, într-o măsură mai mică, în arteriolele eferente și celulele epiteliale ale ansei ascendente groase, celulele mesangiale și neuronii intrarenali. Cea de-a treia formă – iNOS – este prezentă în celula epitelială a ansei ascendente groase, tubul proximal și ductul colector, precum și în mușchii neted vascular, celulele interstițiale mesangiale și medulare [7].

Eliberarea izoformelor eNOS și iNOS-derivată din NO are un rol esențial în menținerea efectului vasodilatator, prin reglarea rezistenței vasculare renale și sistemice, a tensiunii arteriale și a perfuziei tisulare. Astfel, NO intrarenal prezintă efect diuretic endogen prin reglarea excreției renale de sodiu și apă. NO produs de către iNOS în celulele epiteliale tubulare promovează efectul natriuretic prin inhibarea reabsorbției de sodiu. Iar, NO derivat din nNOS în macula densa atenuează vasoconstricția arteriolară aferentă mediată de feedback tubuloglomerular ca răspuns la conținutul de Na în lumen, facilitând astfel excreția de Na și filtrarea glomerulară [1]. Totuși, există studii limitate referitoare la impactul NO la pacienții cu glomerulonefrită.

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației metaboliților oxidului nitric în urină la copiii cu glomerulonefrită în etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material și metode de investigație. Au fost analizate prospectiv datele a 80 pacienți cu glomerulonefrită primară, inclusiv 20 de copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 25 de copii cu glomerulonefrită acută (GNA) sindrom nefritic și 20 de copii cu glomerulonefrită

cronică (GNC) formă nefrotică, care au fost examinați în perioada de acutizare și de remisiune. Grupul de control l-au constituit 20 de 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” cu analiza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Diagnosticul GN s-a bazat pe criteriile clinico-paraclinice și pe explorări biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ sau raportul proteină/creatinină urinară $>2,0 \text{ mg/mg}$) și a hipoalbuminemiei ($<2,5 \text{ mg/dl}$) [8].

Dozarea metaboliților oxidului nitric – NO_2 și NO_3 – în materialul biologic s-a efectuat după deproteinizarea materialului biologic conform procedurii descris de Metelskaia V. A., Tumanova N. G. [11].

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

Rezultatele investigațiilor. Sistemul de oxidare cu radicali liberi a fost apreciat prin estimarea nivelului metaboliților oxidului nitric NO_2 și NO_3 în urină la copii cu diferite variante ale glomerulonefritei. Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează modificările conținutului sumar de $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ în urină care au crescut în toate loturile de pacienți.

Tabelul 1. Concentrația metaboliților NO (suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ și nivelul de NO_2) în urină la copiii cu glomerulonefrită ($\mu\text{M/mM}$ creatinină)

Grupuri de studiu	Suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$		NO_2	
	acutizare	remisiune	acutizare	remisiune
GNA sindrom nefritic	144,1 \pm 15,98*** 344,7%	111,6 \pm 2,8*** 267,0%, $p_1 > 0,05$	7,5 \pm 0,51 105,6%	9,3 \pm 1,16 131,0%, $p_1 > 0,05$
SNSS	161,4 \pm 20,87*** 386,1%	170,5 \pm 29,33** 407,9%, $p_1 > 0,05$	16,2 \pm 2,99* 228,2%	12,1 \pm 2,66 170,4%, $p_1 > 0,05$
SNSR	104,4 \pm 20,13** 249,8%, $p_2 > 0,05$	188,2 \pm 16,59*** 450,2%, $p_1 < 0,01$	10,1 \pm 0,54** 142,3%, $p_2 > 0,05$	9,2 \pm 0,54 129,6% $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
GNC forma nefrotică	58,6 \pm 2,38 140,2%	91,1 \pm 10,51** 217,9%, $p_1 < 0,01$	5,5 \pm 0,29 77,5%	3,8 \pm 0,12 53,5%, $p_1 < 0,01$
Control	41,8 \pm 4,51		7,1 \pm 0,89	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. p_1 – autenticitatea indicilor în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare; p_2 – autenticitatea indicilor la compararea SNSS cu SNSR.

Astfel, în GNA sindrom nefritic, perioada manifestărilor clinice, suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ în urină a crescut de 3,4 ori și a corelat cu nivelul de NO_2 ($r_{xy} = 0,832$, $p < 0,001$); NO_3 ($r_{xy} = 0,996$, $p < 0,001$), reducându-se în perioada de remisiune până la $111,6 \pm 2,8 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină. Totodată, s-a înregistrat o majorare mai pronunțată a conținutului sumar al metaboliților oxidului nitric ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) în SNSS perioada de debut, comparativ cu SNSR. Astfel, suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ în urină a crescut de 3,9 ori în SNSS și de 2,5 ori în SNSR. În perioada de remisiune, în SNSS suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ în urină rămâne practic la același nivel ca în etapa precedentă, pe când în SNSR a crescut cu 84% comparativ cu etapa inițială de cercetare. Suma $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ în urină în GNC forma nefrotică, perioada de

acutizare, s-a majorat neimportant, dar a crescut practic de 2 ori în perioada de remisiune.

Nivelul NO_2 s-a majorat de 2,3 ori (până la $16,2 \pm 2,99 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină) în SNSS perioada de debut, pe când în SNSR numai de 1,4 ori – până la $10,1 \pm 0,54 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină, față de $7,1 \pm 0,89 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină în grupul de control. În perioada remisiunii, în ambele grupuri, nivelul NO_2 în urină a diminuat și nu mai diferea de cel înregistrat în grupul de control.

Rezultatele de evaluare a modificărilor nivelului NO_3 și a raportului NO_3/NO_2 în urină la copiii cu glomerulonefrită sunt prezentate în tabelul 2. Datele arată că s-a înregistrat o creștere a nivelului de NO_3 în urină în toate loturile de pacienți.

Tabelul 2. Modificările nivelului NO_3 și ale raportului NO_3/NO_2 în urină la copiii cu glomerulonefrită

Grupuri de studiu	NO_3 ($\mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină)		Raportul NO_3/NO_2	
	acutizare	remisiune	acutizare	remisiune
GNA sindrom nefritic	$136,56 \pm 16,02^{***}$ 350,2%	$102,3 \pm 2,45^{***}$ $262,3\%$, $p_1 < 0,05$	$20,3 \pm 3,31^{**}$ 303,0%	$13,2 \pm 1,96^*$ $197,0\%$, $p_1 > 0,05$
SNSS	$145,2 \pm 18,46^{***}$ 372,3%	$158,4 \pm 28,70^{***}$ $406,2\%$, $p_1 > 0,05$	$12,4 \pm 1,74^{***}$ 185,1%	$20,0 \pm 5,85^*$ $298,5\%$, $p_1 > 0,05$
SNSR	$94,0 \pm 20,58^*$ $241,0\%$, $p_2 > 0,05$	$179,0 \pm 16,05^{***}$ $459,0\%$, $p_1 < 0,01$; $p_2 > 0,05$	$14,3 \pm 1,56^{***}$ 213,4%	$19,1 \pm 0,62^{***}$ $285,1\%$, $p_1 < 0,05$
GNC forma nefrotică	$53,3 \pm 2,22^{**}$ 136,7%	$87,3 \pm 10,61^{**}$ $223,8\%$, $p_1 < 0,01$	$10,1 \pm 0,53^{**}$ 150,7%	$24,26 \pm 3,53^{***}$ $362,1\%$, $p_1 < 0,01$
Control	$39,0 \pm 3,83$		$6,7 \pm 0,84$	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. p_1 – autenticitatea indicilor în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare; p_2 – autenticitatea indicilor la compararea SNSS cu SNSR.

Cele mai înalte valori ale NO_3 în urină au fost înregistrate în SNSS perioada de debut: la pacienții în cauză acest indice a crescut de 3,7 ori (până la $145,2 \pm 18,46 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină), pe când în SNSR a crescut de 2,4 ori (până la $94,0 \pm 20,58 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină), față de $39,0 \pm 3,83 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină în grupul de control.

În SNSS, perioada de remisiune, concentrația NO_3 nu numai că a rămas la același nivel sporit, dar a și crescut nesemnificativ în raport cu etapa precedentă. Totodată, au fost înregistrate modificări pronunțate în SNSR, valorile NO_3 majorându-se notabil în remisiune, atât în raport cu etapa precedentă (de acutizare), cât și cu valorile grupului de control.

Acumularea speciilor reactive ale oxigenului și a oxidului nitric în organism, stabilită în cercetările noastre, constituie un mecanism important în patogeneza leziunilor renale la copiii cu GN. Raportul NO_3/NO_2 în urină a crescut de 3,0 ori (până la $20,3 \pm 3,31 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină) în GNA sindrom nefritic perioada manifestărilor clinice, față de $6,7 \pm 0,84 \mu\text{M}/\text{mM}$ creatinină în grupul de control.

A existat o majorare mai pronunțată (aproape dublă) a raportului NO_3/NO_2 în SNSR perioada de debut, pe când

în SNSS a crescut doar de 1,5 ori. Perturbările înregistrate s-au accentuat și mai mult în perioada de remisiune în care am constatat o creștere aproape triplă a raportului NO_3/NO_2 în urină atât în SNSR, cât și în cel SNSS, comparativ cu grupul de control.

Discuții. În cadrul acestui studiu au fost identificate niveluri semnificativ sporite ale metaboliților NO în urină în toate grupurile de pacienți în perioada acutizării, comparativ cu perioada remisiunii.

NO are rol protector important în ischemia renală, preîntâmpinând dezintegrarea celulară și compromiterea funcțiilor renale în perioada postischemică, dar și un rol negativ, toxic, contribuind la agravarea leziunilor ischemice. Acțiunea toxică a excesului de NO este legată de mai mulți factori. Cel mai important dintre ei îl constituie interacțiunea NO cu speciile reactive ale oxigenului (SRO), semnificativ activate în ischemie și reperfuzie, cu formarea peroxinitritului care are proprietăți oxidative înalte, astfel exercitând efect toxic celular; peroxinitritul poate produce nitrozilarea diferitor componente celulare – structurilor proteice, enzimelor, acizilor nucleici, condiționând astfel dezintegrarea celulară [2].

Un alt mecanism al toxicității NO este proprietatea acestuia de a inhiba reversibil citocromoxidaza mitocondrială, însoțit de inhibiția respirației celulare și în paralel, de generarea de SRO în mitocondrii [1,4].

NO este un activator puternic al neutrofilelor polimorfonucleare, iar creșterea concentrației lui poate contribui la intensificarea efectelor citotoxice ale acestora. Migrația în parenchimul organului a leucocitelor neutrofile, generatoare de SRO în cantități enorme, are ca rezultat la afectarea țesutului renal în caz de ischemie și infecții renale. Alt mecanism negativ al NO este proprietatea de a influența apoptoza celulară. Excesul de NO induce apoptoza, atât la nivelul celulelor endoteliale, cât și al celor epiteliale [4].

Studii efectuate de Reddy Y. S au demonstrat că scăderea producției sau biodisponibilitatea redusă a NO poate duce la disfuncția endotelială la pacienții cu boală renală cronică (BRC). Scăderea producției de NO se poate datora disponibilității scăzute a substratului argininei sau unei acumulări crescute de ADMA, care este un puternic inhibitor al enzimei e-NOS [11].

Studii pe modele experimentale de glomerulonefrită, inclusiv cele induse prin infuzia de anticorpi la antigenul Thy1, nefrita Heymann și nefrita autoimună, au demonstrat creșterea producției de NO. Producția excesivă de NO prin oxidarea sintetică de oxid nitric (iNOS), derivată din celulele sistemului imun infiltrate sau din celulele glomerulare rezidente, este asociată cu o lezare glomerulară semnificativă. Inhibarea acestei enzime a contribuit la reducerea proteinuriei și diminuarea leziunilor glomerulare. În schimb, NO derivat din NO sintaza endotelială (eNOS) poate limita afectarea glomerulară păstrând integritatea celulelor endoteliale [12].

Rezultatele studiului prezent au evidențiat semnificația diagnostică a determinării markerilor stresului oxidativ în diagnosticul și monitorizarea GN.

Conchidem că stresul oxidativ care se manifestă printr-un dezechilibru între sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului, pe de o parte, și sistemele endogene enzimatiche protectoare antioxidante, pe de altă parte, reprezintă un element patogen important în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator sistemic cu potențial de generare a sindromului de disfuncție organică multiplă.

Concluzii. Concentrația urinară a metaboliților oxidului nitric reprezintă un biomarker noninvaziv pentru evaluarea gradului de stres oxidativ în glomerulonefrită. Acesta permite prognozarea complicațiilor, monitori-

zarea eficienței strategiilor terapeutice menite să reducă intensitatea stresului oxidativ celular și să contribuie la prevenirea leziunii renale asociate.

Bibliografie

1. Ashfaq A., Dempsey S. K., Daneva Zdravka et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2605.
2. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Jan; 294(1):F1-9.
3. Chien-Ning Hsu , You-Lin Tain. Regulation of Nitric Oxide Production in the Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3): 681.
4. Dellamea BS, Leita CB, Friedman R, Canani LH. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 17.
5. Forstermann U. Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function, *Eur. Heart J.* 2012; 33(7) 829-837.
6. Galougahi K.K., Liu C.C., Gentile C., Kok C. et al. Glutathionylation mediates angiotensin II-induced eNOS uncoupling, amplifying NADPH oxidase-dependent endothelial dysfunction. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e000731
7. KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.*, 2012;2:139-274.
8. Ko-Lin Kuo., Der-Cherng Tarng. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Adaptive Medicine.*, 2010;2:87-94.
9. Lankadeva Y.R., Singh R.R., Moritz K.M. et al. Renal dysfunction is associated with a reduced contribution of nitric oxide and enhanced vasoconstriction after a congenital renal mass reduction in sheep. *Circulation.* 2015;131:280-288.
10. Metelskaya V.A., Tumanova N.G. Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites. *Клин.лабор. д-ка*, 2005;(6):15-18.
11. Reddy Y. S., Kiranmayi V. S., Bitla A. R. et al. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *In. J Nephrol.* 2015; 25(5): 287-291
12. Trachtman H. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Sem. Nephrology*, 2004;24: (4):324-332.

ANGELA CRACEA¹, NINEL REVENCO^{1,2}

IMPACTUL DIFERITOR SCHEME DE TRATAMENT ASUPRA INDICILOR CLINICI ȘI A MODIFICĂRILOR RADIOLOGICE ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

IMPACT OF DIFFERENT SCHEMES OF TREATMENT ON CLINICAL INDICATORS AND RADIOLOGICAL CHANGES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, clinical indicators, radiological changes, treatment.

Background. Juvenile Idiopathic Arthritis is a chronic disease, disabling, with a high socio-economic impact.

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. Analyzing the clinical indicators on groups after 3 months of treatment, it was observed that the number of painful joints and swollen joints did not show statistically significant differences ($p > 0,05$), while the analogous visual pain scale, the overall disease evaluation by the physician and by the patient as well as the disease activity score - DAS28 decrease in groups I and II in which the antioxidant drug Vita Grapes was administered compared with groups III and IV not treated with the antioxidant drug. Analyzing the Sharp score after 3 months of treatment resulted in much lower values in groups I and II, which administered the antioxidant drug Vita Grapes compared with groups III and IV, which did not receive treatment with the antioxidant drug.

Conclusions. Antioxidant drug Vita Grapes has a positive effect on the clinical indicators of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis with their diminished to positive values. Including Vita Grapes in the treatment has prevented the progression of joint injuries, with a favorable effect on the joint structures.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ И РАДИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: идиопатический ювенильный артрит, клинические показатели, радиологические изменения, лечение

Введение. Ювенильный идиопатический артрит считается хронической патологии, инвалидизирующим, с высоким социально-экономическим воздействием.

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. Анализ клинических показателей по группам через 3 месяца лечения показал, что число болезненных суставов и опухших суставов не показывает статистически значимых различий ($p > 0,05$), в то время как визуальная аналогичная шкала болей, общая оценка заболевания врачом и пациентом, а также индекс активности DAS28 уменьшались в I и II группах, которые получили антиоксидантный препарат Vita

Grapes по сравнению с группами III и IV, не получавшими этот антиоксидантный препарат. Анализ показателя Sharp после 3 месяцев лечения показал его снижение в группах I и II, которые получали антиоксидантный препарат Vita Grapes, по сравнению с группами III и IV, которые не получали лечение антиоксидантным препаратом.

Заклучение. Антиоксидантный препарат Vita Grapes оказывает положительное влияние на клинические показатели пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с их снижением. Включение Vita Grapes в лечение предотвратило прогрессирование поражения суставов, что благоприятно сказалось на суставных структурах.

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

Antioxidantul utilizat – Extractul Vita Grapes (firma producătoare ÎCS Eurofarmaco SA) este un sirop fabricat din extracte de semințe și pieleță de struguri, sursă naturală de substanțe fenolice: bioflavonoizi cu calități distincte de captare a radicalilor liberi ai oxigenului. Unul dintre principalii bioflavonoizi din compoziția siropului Vita Grapes este *Resveratrolul*. Resveratrolul este un anti-biotic vegetal, din clasa de polifenoli, subclasa Stilbene (trans-3,5,4-trihidroxitilbene). Extractul din semințe de struguri conține un complex de bioflavonoizi ce 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 collagen; are acțiune antialergică, neutralizează eliminarea histaminei; scade nivelul de glucoză în sânge; scindează energia de surplus la nivel mitocondrial; 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, timp de 2–3 luni, curele se pot relua de 2 ori în an. Doza nictemerală de substanțe polifenolice constituie 50–300 mg, conținute 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 $\geq 20\text{g/l}$;
3. Viteza de sedimentare a hematiilor $\geq 20\text{mm/h}$.

Copiii au fost divizați în 4 loturi de studiu subcurativ:

lotul I – 14 copii cu AJI, care au urmat 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. Evaluarea clinică a tratamentului administrat pacienților cu artrita juvenilă idiopatică a inclus studiul inițial și la 3 luni de tratament al următorilor indici: numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), scala vizuală analogă a durerii (SVAD), evaluarea globală a bolii de către medic (EGBM), evaluarea globală a bolii de către pacient (EGBP) și indicele de activitate al bolii – DAS28.

Studierea indicilor clinici ai copiilor din lotul I (tratament cu Metotrexat și Vita Grapes) nu a înregistrat diferențe statistice în dinamică ($p > 0,05$), tabelul 1.

Tabelul 1. Dinamica indicilor clinici la copiii din lotul I (tratament cu Metotrexat și Vita Grapes)

Caracteristici evaluate	Inițial (n=14)	La 3 luni de tratament (n=14)	P
NAD	4,46±1,63	4,54±1,44	>0,05
NAT	1,29±0,29	1,86±0,4	>0,05
SVAD, mm	42,86±5,88	46,07±4,66	>0,05
EGBM, mm	42,14±4,53	40,0±4,03	>0,05
EGBP, mm	43,21±4,82	40,0±4,03	>0,05
DAS28	3,37±0,31	3,02±0,22	>0,05

Astfel, inițial NAD a constituit 4,46±1,63, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 4,54±1,44 (majorare ne semnificativă cu 0,08±0,5; p>0,05). NAT a avut practic aceleași tendințe: inițial NAT a fost de 1,29±0,29, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 1,86±0,4 (majorare ne semnificativă cu 0,57±0,6; p>0,05). Și pentru SVAD s-au notat inițial valori de 42,86±5,88 mm, iar după tratamentul cu Vita Grapes – de 46,07±4,66 mm, majorare ne semnificativă statistic (p>0,05). Indicii EGBM, EGBP și DAS28 au relevat tendințe spre scădere după tratamentul cu Vita Grapes, dar fără a se înregistra diferențe statistic valide (p>0,05). Astfel, EGBM s-a micșorat ne semnificativ – cu 2,14±5,5 mm (inițial – 42,14±4,53 mm, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 40,0±4,03 mm; p>0,05). EGBP a avut aceeași tendință de micșorare ne semnificativă: inițial pentru EGBP s-au constatat 43,21±4,82 mm,

iar după tratamentul cu Vita Grapes – 40,0±4,03 mm (p>0,05). Sub tratamentul cu Vita Grapes DAS28 a tins spre scădere: valori inițiale – 3,37±0,31, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 3,02±0,22 (p>0,05). Incluziunea preparatului antioxidant Vita Grapes în schema de tratament nu a influențat asupra indicilor clinici ai copiilor din lotul I.

Urmărirea evoluției clinice a copiilor din lotul II (tratament cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes) a evidențiat tendințele spre scădere ale unor indici, ca cei prezentați de NAD, NAT și DAS28, însă fără a se consemna diferențe statistic concludente (p>0,05). În schimb pentru SVAD, EGBM și EGBP s-au înregistrat intracurativ valori mult mai scăzute, comparativ cu datele inițiale (p<0,05; tabelul 2).

Tabelul 2. Dinamica indicilor clinici ai copiilor din lotul II tratați cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes.

Caracteristici evaluate	Inițial (n=12)	La 3 luni de tratament (n=12)	P
NAD	10,92±2,05	9,5±2,74	>0,05
NAT	9,0±2,3	8,3±3,03	>0,05
SVAD, mm	70,42±6,35	58,75±6,34	<0,05
EGBM, mm	70,0±5,77	57,08±6,08	<0,05
EGBP, mm	70,0±5,77	57,08±6,08	<0,05
DAS28	6,94±0,95	5,69±1,12	>0,05

Astfel, în lotul II NAD s-a redus ne semnificativ – cu 1,4±2,5: de la 10,92±2,05 valori inițiale până la 9,5±2,74 (p>0,05) – după tratamentul cu Vita Grapes. Aceleași tendințe de micșorare ne semnificativă – cu 0,7±3,8 a manifestat și NAT: 9,0±2,3 – inițial, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 8,3±3,03 (p>0,05). DAS28 inițial a însumat valori de 6,94±0,95, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 5,69±1,12 (reducere ne semnificativă – cu 1,2±1,2; p>0,05). SVAD, fiind un parametru foarte sensibil la schimbare și un bun marcher de activitate a bolii, a notat valori mult mai mici după tratamentul cu Vita Grapes – 58,75±6,34 mm, comparativ cu datele inițiale de 70,42±6,35 mm (reducere cu 11,7±5,2 mm;

p<0,05). EGBM și EGBP au urmat aceleași tendințe. Astfel, după tratamentul cu Vita Grapes, am notat pentru EGBM valori mult mai scăzute – 57,08±6,08 mm comparativ cu datele inițiale – 70,0±5,77 mm (p<0,05). EGBP, după tratamentul cu Vita Grapes, a manifestat valori mult mai scăzute – 57,08±6,08 mm comparativ cu datele inițiale – 70,0±5,77 mm, micșorându-se cu 12,9±5,5 mm (p<0,05).

Indicii clinici ai copiilor din lotul III (tratament doar cu Metotrexat) nu au înregistrat diferențe statistice (p>0,05), ci doar o tendință spre creștere a NAD, NAT și DAS28 (tabelul 3).

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

Caracteristici evaluate	Inițial (n=11)	La 3 luni de tratament (n=11)	P
NAD	6,82±1,48	7,0±2,08	>0,05
NAT	1,82±0,93	5,0±2,2	<0,05
SVAD, mm	59,55±4,24	60,0±5,39	>0,05
EGBM, mm	57,27±4,07	56,36±5,6	>0,05
EGBP, mm	57,27±4,07	56,36±5,6	>0,05
DAS28	4,43±0,36	4,84±0,79	>0,05

Astfel, NAD inițial a fost de $6,82 \pm 1,48$, după 3 luni de tratament indicele s-a majorat, dar ne semnificativ, și a constituit $7,0 \pm 2,08$ ($p > 0,05$). De menționat că NAT a însumat inițial $1,82 \pm 0,93$, în schimb după 3 luni s-a majorat semnificativ și a constituit $5,0 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). Pentru DAS28 inițial s-au fixat valori de $4,43 \pm 0,36$, după 3 luni acestea au crescut ne semnificativ cu $0,4 \pm 0,6$ și au constituit în medie $4,84 \pm 0,79$ ($p > 0,05$). Valorile SVAD, EGBM și EGBP practic nu au suferit schimbări. Astfel, valorile SVAD inițial au constituit $59,55 \pm 4,24$ mm, iar după 3 luni – $60,0 \pm 5,39$ mm (majorare ne semnificativă

cu $0,45 \pm 5,5$ mm; $p > 0,05$). EGBM s-a micșorat ne semnificativ: inițial EGBM a măsurat în medie $57,27 \pm 4,07$ mm, iar după 3 luni – $56,36 \pm 5,6$ mm ($p > 0,05$). Aceleași tendințe au manifestat și EGBP: inițial s-au fixat valori de $57,27 \pm 4,07$ mm, iar după 3 luni – de $56,36 \pm 5,6$ mm, reducerea era ne semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Indicii clinici ai copiilor din lotul IV (tratament doar cu Metotrexat și Prednisolon) de asemenea nu au prezentat diferențe statistic valide ($p > 0,05$), ci doar o tendință spre creștere a NAT și DAS28 (tabelul 4).

Tabelul 4. Dinamica indicilor clinici ai copiilor din lotul IV (tratament cu Metotrexat și Prednisolon).

Caracteristici evaluate	Inițial (n=13)	La 3 luni de tratament (n=13)	P
NAD	$7,69 \pm 1,61$	$7,69 \pm 2,22$	$> 0,05$
NAT	$3,92 \pm 1,27$	$6,0 \pm 2,02$	$< 0,05$
SVAD, mm	$68,46 \pm 5,87$	$67,69 \pm 5,21$	$> 0,05$
EGBM, mm	$63,46 \pm 6,44$	$63,85 \pm 5,38$	$> 0,05$
EGBP, mm	$63,46 \pm 6,44$	$63,85 \pm 5,38$	$> 0,05$
DAS28	$5,48 \pm 0,63$	$5,97 \pm 0,85$	$> 0,05$

Inițial NAD s-a apreciat de $7,69 \pm 1,61$, iar după 3 luni de tratament nu s-a modificat și a constituit $7,69 \pm 2,22$ ($p > 0,05$). De menționat evoluția NAT care inițial era de $3,92 \pm 1,27$, iar după 3 luni curative s-a majorat semnificativ cu $2,08 \pm 1,9$ și a constituit per ansamblu $6,0 \pm 2,02$ ($p < 0,05$). Pentru DAS28 inițial s-au notat valori de $5,48 \pm 0,63$, după 3 luni s-a produs o ușoară creștere până la valoarea de $5,97 \pm 0,85$ ($p > 0,05$). Valorile SVAD, EGBM și EGBP practic nu au suferit schimbări. Astfel, SVAD s-a apreciat inițial a fi de $68,46 \pm 5,87$ mm, iar după 3 luni – de $67,69 \pm 5,21$ mm (reducere ne semnificativă – cu $0,77 \pm 7,1$ mm; $p > 0,05$). EGBM s-a majorat ne semnificativ: inițial pentru EGBM s-a notat valoarea de $63,46 \pm 6,44$

mm și după 3 luni – $63,85 \pm 5,38$ mm ($p > 0,05$). Aceleași tendințe a manifestat și EGBP: inițial era de $63,46 \pm 6,44$ mm, iar după 3 luni – de $63,85 \pm 5,38$ mm, dar majorarea a fost ne semnificativă ($p > 0,05$).

Analizând indicii clinici pe grupe la 3 luni de tratament, observăm că NAD și NAT nu au manifestat diferențe statistic concludente ($p > 0,05$), în timp ce SVAD, EGBM, EGBP și DAS28 au evoluat spre diminuare în loturile I și II, în care s-a administrat preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes comparativ cu loturile III și IV, care nu au efectuat tratament cu preparatul antioxidant în cauză (tabelul 5).

Tabelul 5. Dinamica indicilor clinici în Artrita juvenilă idiopatică.

Indicii cercetați	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)
NAD	$4,46 \pm 1,63$	$10,92 \pm 2,05$	$7,29 \pm 1,08$	$7,69 \pm 1,61$	$4,54 \pm 1,44$	$9,5 \pm 2,74$	$7,38 \pm 1,5$	$7,69 \pm 2,22$
Dinamica					$+0,08 \pm 0,5$	$-1,4 \pm 2,5$	$+0,18 \pm 1,51$	$+0 \pm 1,53$
NAT	$1,29 \pm 0,29$	$9,0 \pm 2,3$	$3,23 \pm 0,88$	$3,92 \pm 1,27$	$1,86 \pm 0,4$	$8,3 \pm 3,03$	$5,59 \pm 1,47$	$6,0 \pm 2,02$
Dinamica					$+0,57 \pm 0,6$	$-0,7 \pm 3,8$	$+2,78 \pm 1,53$	$+2,08 \pm 1,9$
SVAD, mm	$42,86 \pm 5,88$	$70,42 \pm 6,35$	$64,38 \pm 3,76$	$68,46 \pm 5,87$	$46,07 \pm 4,66$	$58,75 \pm 6,34^*$	$64,17 \pm 3,76^*$	$67,69 \pm 5,21^*$
Dinamica					$+3,2 \pm 6,0$	$-11,7 \pm 5,2$	$+0,45 \pm 5,54$	$-0,77 \pm 7,14$
EGBM, mm	$42,14 \pm 4,53$	$70,0 \pm 5,77$	$60,63 \pm 3,93$	$63,46 \pm 6,44$	$40,0 \pm 4,03$	$57,08 \pm 6,08^*$	$60,42 \pm 3,88^*$	$63,85 \pm 5,38^*$
Dinamica					$-2,14 \pm 5,5$	$-12,9 \pm 5,5$	$-0,91 \pm 6,1$	$+0,38 \pm 8,46$
EGBP, mm	$43,21 \pm 4,82$	$70,0 \pm 5,77$	$60,63 \pm 3,93$	$63,46 \pm 6,44$	$40,0 \pm 4,03$	$57,08 \pm 6,08^*$	$60,42 \pm 3,88^*$	$63,85 \pm 5,38^*$
Dinamica					$-3,2 \pm 5,6$	$-12,9 \pm 5,5$	$-0,91 \pm 6,1$	$+0,38 \pm 8,46$
DAS28	$3,37 \pm 0,31$	$6,94 \pm 0,95$	$5,0 \pm 0,39$	$5,48 \pm 0,63$	$3,02 \pm 0,22$	$5,69 \pm 1,12^*$	$5,45 \pm 0,59^*$	$5,97 \pm 0,85^*$
Dinamica					$-0,36 \pm 0,29$	$-1,2 \pm 1,2$	$+0,41 \pm 0,56$	$+0,49 \pm 0,81$

Notă * $p < 0,05$.

Pentru a cerceta influența preparatului antioxidant în raport cu evoluția leziunilor articulare, s-a aplicat scorul Sharp total, care însumează numărul spațiilor articulare

pensate (TSP) și numărul eroziunilor intraarticulare (TE). Astfel, în primele două loturi scorul Sharp total a indicat o tendință spre scădere, dar fără diferențe statistic

concludente ($p>0,05$). În loturile III și IV scorul Sharp total a avut tendință spre creștere, fără a se înregistra diferențe statistic valide ($p>0,05$). Aceleași tendințe s-au

relevat și pentru evoluția TSP și TE, fără diferențe statistic semnificative ($p>0,05$), figura 1.

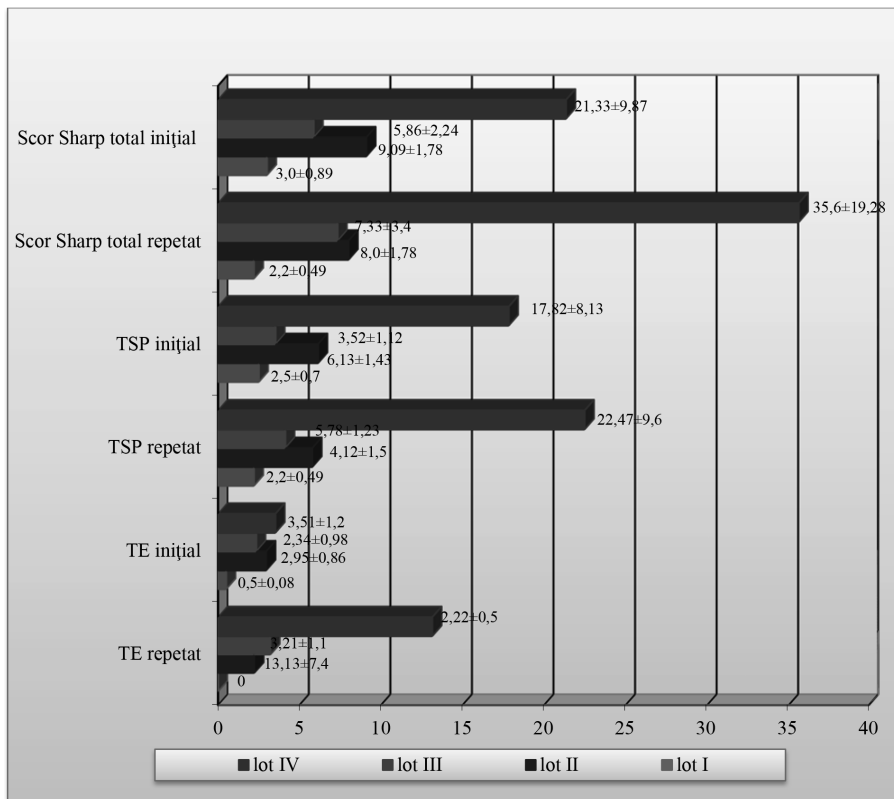


Fig. 1. Evoluția modificărilor radiologice (scorul Sharp) la copiii cu AJI pe fundalul tratamentului cu preparatul Vita Grapes.

Astfel, în lotul I scorul Sharp total a constituit inițial $3,0\pm 0,89$, iar după tratamentul cu Vita Grapes – $2,2\pm 0,49$, reducându-se ne semnificativ cu $0,8\pm 0,8$ ($p>0,05$). Numărul spațiilor articulare pensate (TSP) s-a micșorat de la $2,5\pm 0,7$ inițial până la $2,2\pm 0,49$ după tratamentul cu Vita Grapes. Numărul eroziunilor intraarticulare (TE) s-a diminuat de la valoarea inițială de $0,5\pm 0,08$ până la 0 după tratamentul cu Vita Grapes.

În lotul II scorul Sharp total s-a redus neimportant: de la inițialul de $9,09\pm 1,78$ până la valoarea de $8,0\pm 1,78$ după cura ce asocia și Vita Grapes ($p>0,05$). TSP a evoluat de la valoarea inițială de $6,13\pm 1,43$ până la cea de $5,78\pm 1,23$ – după suplimentarea medicației cu Vita Grapes. TE s-a micșorat ne semnificativ – cu $0,73\pm 0,2$: de la $2,95\pm 0,86$ până la $2,22\pm 0,5$ postcurativ.

În lotul III scorul Sharp total s-a majorat, însă, ne semnificativ: de la valoarea sa inițială de $5,86\pm 2,24$ până la cea de $7,33\pm 3,4$ după 3 luni de tratament ($p>0,05$). TSP inițial a constituit $3,52\pm 1,12$, iar după 3 luni – $4,12\pm 1,5$, o creștere ne semnificativă – cu $0,6\pm 0,38$. TE s-a majorat de la valoarea sa inițială de $2,34\pm 0,98$ până la $3,21\pm 1,1$ după 3 luni de terapie.

În lotul IV scorul Sharp total s-a majorat de la valoarea inițială de $21,33\pm 9,87$ până la cea de $35,6\pm 19,28$ după 3 luni de terapie ($p>0,05$). TSP inițial a fost de $17,82\pm 8,13$, iar după 3 luni – $22,47\pm 9,6$ (creștere cu $4,65\pm 1,47$), iar TE s-a majorat cu $9,62\pm 6,6$ de la valoarea inițială de $3,51\pm 1,2$, atingând după 3 luni valoarea de $13,13\pm 7,4$ (figura 2).

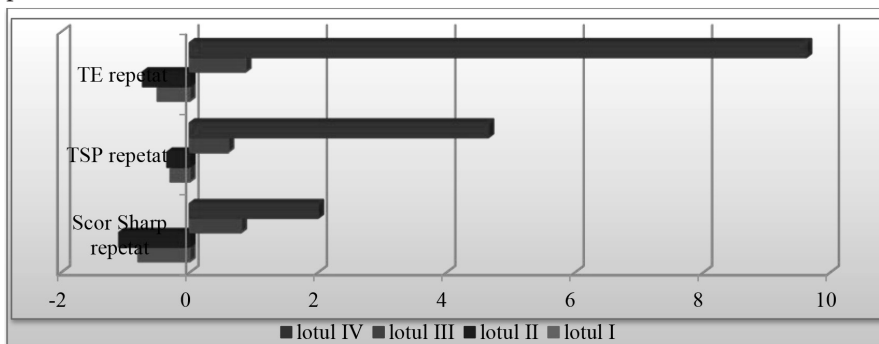


Fig. 2. Gradul și direcția de modificare ale tabloului radiologic (scorul Sharp) la copiii cu AJI pe fundalul tratamentului cu preparatul Vita Grapes.

Analiza scorului Sharp în confruntare pe grupuri după 3 luni de tratament a determinat valori mult mai scăzute în loturile I și II, care au folosit preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes comparativ cu loturile III și IV, care nu au urmat tratament cu preparatul antioxidant.

Discuții și concluzii. Într-un studiu efectuat pe un lot de 136 pacienți cu AJI s-a determinat predominarea formelor poliarticulară – 47,0% și oligoarticulară – 45,0%, dintre care în 8,0% din cazuri s-a depistat monoartrită, iar forma sistemică a fost prezentă la 30,0% din cei cercetați. Totodată s-a stabilit că erau afectate mai frecvent articulațiile genunchiului (68,0%) și radiocarpiană (68,0%), iar articulația talocrurală în 57,0% din cazuri.

Evoluția în timp a diferitor variante de AJI s-a dedus prin analiza retrospectivă a pacienților cu AJI în viața de adult (213 pacienți cu vârsta cuprinsă între 16 și 60 ani cu durata bolii 10,0–53,0 ani), care a determinat că ulterior a predominat forma poliarticulară a bolii – în 72,9%, urmată de forma oligoarticulară – 17,7% și forma sistemică – 3,1%. Fiecare al patrulea pacient a dezvoltat uveită, la o treime din pacienți s-au depistat eroziuni articulare, în 31,9% din cazuri s-a constatat anchiloză, iar în 27,8% din cazuri – necroza aseptică a capului femural. Clasele funcționale I, II după Steinbrocker și scorul CHAQ au prezentat valori cuprinse între 0–1,0 și s-au determinat la 71,0–81,2% din cazuri, în timp ce clasele funcționale III, IV după Steinbrocker și scorul CHAQ cu valori cuprinse între 2,1–3,0 s-au depistat doar în 18,8–29,0% din cazuri. Astfel, la majoritatea adulților cu debutul AJI în copilărie activitatea bolii s-a prezentat de intensitate redusă, s-a remarcat un bun rezultat funcțional. Starea de sănătate le-a permis să obțină o profesie, să se adapteze la viața cotidiană și la mediul social.

Preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes are efect pozitiv asupra indicilor clinici ai pacienților cu artrită juvenilă idiopatică cu diminuarea lor spre valori pozitive, în special asupra scalei vizuale analoge a durerii (SVAD), evaluării globale a bolii de către medic și pacient (EGBM, EGBP), precum și a indicelui de activitate al bolii –

DAS28, dacă evoluția acestora se compară cu loturile care nu au urmat tratament cu preparatul antioxidant.

Includerea preparatului Vita Grapes în cura de tratament de 3 luni a stopat progresarea leziunilor articulare, urmărindu-se un efect favorabil al lui asupra structurilor articulare.

Bibliografie

1. Bjelakovici G., Nicolova D., Gluud L. L. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, nr. 2.
2. Bjelakovici G., Nicolova D., Gluud L. L. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *The Cochrane Hepato-Biliary Group*, Copenhagen, Denmark, 2007, 297(8), p. 842-857.
3. El Mowafy A.M., Abou Zeid, Laila A. Resveratrol activates the kinase-G system in human coronary smooth muscle cells via a nongenomic, estrogen-independant mechanism. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 2006, 2(2), p. 71-78.
4. Handl M., Amler E., Braun K. Positive effect of oral supplementation with glycosaminoglycans and antioxidants on the regeneration of osteochondral defects in the knee joint. *Physiol. Res.*, 2007, 56(2), p. 243-249.
5. 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.
6. Sevaag A. M., Flato B., Dale K. Radiographic and clinical outcome in early juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol*, 2006, 33, p. 1382-1391.

ANGELA CRACEA¹, NINEL REVENCO^{1,2}

ROLUL TRATAMENTULUI CU PREPARATUL ANTIOXIDANT VITA GRAPES ÎN MODIFICAREA INDICILOR ANTIOXIDANȚI ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ROL OF TREATMENT WITH ANTIOXIDANT DRUG VITA GRAPES ON ANTIOXIDANTS INDICATORS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, antioxidant indicators, treatment

Background. Juvenile Idiopathic Arthritis is considered a chronic disease, disabling, with a high socio-economic impact. Antioxidant barrier is a complicated system of enzymes, elements and substances that are formed to protect aerobic organisms against increased oxygen concentrations, resulting in the production of free radicals of oxygen.

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. Analytical confrontation of antioxidant indicators among groups studied at 3 months of treatment determined their increase in groups I and II, which administered the Vita Grapes antioxidant drug, compared to groups III and IV, which did not follow antioxidant treatment ($p > 0,05$). **Conclusion.** Vita Grapes has positively influenced antioxidant indicators by increasing catalase and ceruloplasmin values and modulating total antioxidant activity, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase, thus exhibiting strong antioxidant activity.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИОКСИДАТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ VITA GRAPES НА АНТИОКСИДАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: идиопатический ювенильный артрит, антиоксидантные показатели, лечение

Введение. Ювенильный идиопатический артрит считается хроническим заболеванием, инвалидизирующим, с высоким социально-экономическим воздействием. Антиоксидантный барьер представляет собой сложную систему ферментов, элементов и веществ, которые образуются для защиты аэробных организмов от повышения концентрации кислорода, что приводит к образованию разрушительных свободных радикалов кислорода.

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. Аналитическая конфронтация антиоксидантных показателей среди групп, изученных через 3 месяца лечения, определила их увеличение в группах I и II, которые получали антиоксидантный препарат Vita Grapes, по сравнению с группами III и IV, которые не получали антиоксидантной терапии ($p > 0,05$).

Заключение. Vita Grapes оказывает положительное влияние на антиоксидантные показатели, увеличивая значения каталазы и церулоплазмينا и модулируя общую антиоксидантную активность, супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу, таким образом проявляя сильную антиоксидантную активность.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei 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 o maladie cronică, invalidizantă, cu impact social-economic înalt.

Bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de radicali liberi ai oxigenului (RLO) distructivi.

Superoxiddismutaza (SOD) reprezintă prima linie de apărare a organismului în fața stresului oxidativ. SOD este o metaloenzimă, care are funcții de reglator principal al proceselor de oxidare în celulă și de neutralizare a efectelor nocive ale stresului oxidativ. SOD este una dintre cele mai importante componente ale barierei antioxidante la om, iar în maladiile reumatice se eliberează în fluidul sinovial din neutrofile. SOD are menirea de a proteja țesuturile de acțiunea excesivă a anionului superoxid. Ea transformă anionul superoxid în peroxid de hidrogen. Acesta din urmă este eliminat de către catalază sau glutatation-peroxidază. Prin urmare, are loc blocarea formării de RLO mai agresivi: peroxinitritului și/sau a radicalului hidroxil. SOD reprezintă unul dintre antioxidanții endogeni care previn formarea de noi RLO. Organismul copiilor păstrează activitatea SOD, ea fiind enzima de primă linie în lupta cu RLO.

Un alt marker al sistemului antioxidant este catalaza. Catalaza este o enzimă care descompune peroxidul de hidrogen în apă și oxigen molecular și în prezența peroxidului de hidrogen oxidează alcoolii și nitrații cu masă moleculară mică. Catalaza reprezintă unul dintre cei mai eficienți catalizatori cunoscuți. Reacțiile pe care le catalizează sunt esențiale pentru viață, deoarece catalaza participă în respirația tisulară. Catalaza acționează în conversia peroxidului de hidrogen: un agent oxidant puternic cu caracter toxic pentru celule. De asemenea, catalaza utilizează peroxidul de hidrogen pentru a oxida toxinele. În AJI s-a remarcat nivelul redus al catalazei. Astfel, nu are loc conversia peroxidului de hidrogen, care, fiind un agent oxidant puternic toxic pentru celule, reține sinteza proteoglicanilor în țesuturile cartilajinoase.

Ceruloplasmina posedă acțiune enzimatică extracelulară antioxidantă, care se manifestă în paralel cu alte funcții biologice: participarea la reacțiile imunologice, prevenirea peroxidării lipidelor din membranele celulare, stimularea hematopoiezei, neutralizarea RLO eliberați de către macrofage și neutrofile în timpul fagocitozei, oxidarea diferitor substraturi - serotonină, catecolamine, poliamine, polifenoli, transformă Fe bivalent în Fe trivalent. Reducerea valorilor ceruloplasminei în AJI, ea fiind o parte componentă de bază în cadrul barierei antioxidante, contribuie la creșterea instabilității membranei celulare însoțită de peroxidarea lipidelor membranare și majorarea nivelului RLO.

Glutation-peroxidaza prezintă o selenoenzimă, localizată în citozolul și mitocondriile celulei. Utilizând glutatation redus în calitate de cofactor, aceasta poate să distrugă peroxidii lipidici și peroxidul de hidrogen. Pentru a funcționa glutatation-peroxidaza necesită glutatation, iar activitatea enzimatică a compusului este dependentă de concentrația de seleniu. Glutation-peroxidaza captează lipidele peroxidate și transformă peroxidul de hidrogen generat de SOD în apă.

Glutation-reductaza este o enzimă flavin-dependentă foarte răspândită, care menține înaltă concentrația intracelulară a formei reduse a glutatationului GSH, diminuând legătura disulfidică a glutatationului oxidat GSSG până la forma sa redusă GSH. Deci, glutatation-reductaza, în calitate sa de factor antioxidant esențial în desfășurarea ciclului redox al glutatationului, catalizează transformarea glutatationului oxidat în glutatation redus. În așa mod, se menține nivelul adecvat de glutatation celular implicat într-un număr mare de reacții. Aceste reacții realizează reducerea unor compuși biochimici ce intră în structura unor componente celulare esențiale sau participă în desfășurarea proceselor metabolice celulare.

Antioxidantul utilizat - Extractul Vita Grapes (firma producătoare ÎCS Eurofarmaco SA), este un sirop fabricat din extracte de semințe și pielică de struguri, sursă naturală de substanțe fenolice: bioflavonoizi cu calități distincte de captare a radicalilor liberi ai oxigenului. Unul dintre principalii bioflavonoizi ai siropului 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, timp de 2-3 luni, curele se pot relua de 2 ori în an. Doza nicti-

merală de substanțe polifenolice constituie 50–300 mg, conținute în 20–30 ml de sirop Vita Grapes.

Material și metode. Au fost selectați 50 pacienți cu artrita juvenilă idiopatică, cărora, medicația de fond (Metotrexat, Prednisolon) li s-a suplimentat cu preparatul Extract Vita Grapes cu efect antioxidant, 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 urmat 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 cei 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 a fost constituit din 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. Studiul complex a inclus cercetarea indicilor antioxidanți (activitatea antioxidantă totală – AAT, superoxidismutaza – SOD, catalaza, glutation-peroxidaza, glutation-reductaza și ceruloplasmina) în toate loturile. Copiii din lotul I s-au caracterizat prin creșterea valorilor catalazei, glutation-peroxidazei și ceruloplasminei după tratamentul cu Vita Grapes ($p < 0,05$), în schimb AAT, SOD și glutation-reductaza nu au notat diferențe statistice în lotul I ($p > 0,05$), tabelul 1.

Tabelul 1. Indicii antioxidanți la pacienții din lotul I (tratament cu Metotrexat și Vita Grapes)

Parametri evaluați	Inițial (n=14)	La 3 luni de tratament (n=14)	P
AAT, mmol/l	$19,06 \pm 4,1$	$18,35 \pm 3,64$	$>0,05$
SOD, uc/l	$1183,74 \pm 76,77$	$1131,11 \pm 77,14$	$>0,05$
Catalaza, $\mu\text{mol/s.l}$	$24,42 \pm 4,84$	$51,38 \pm 2,83$	$<0,001$
Glutation-peroxidaza, UI/l	$146,41 \pm 28,47$	$160,56 \pm 25,08$	$<0,05$
Glutation-reductaza, nmol/s.l	$36,13 \pm 3,4$	$35,59 \pm 5,77$	$>0,05$
Ceruloplasmina, mg/l	$153,45 \pm 15,75$	$199,1 \pm 23,3$	$<0,05$

Activitatea antioxidantă totală (AAT), SOD și glutation-reductaza pe fundal de tratament nu au prezentat diferențe statistice în lotul I ($p > 0,05$). Astfel, AAT inițial a constituit $19,06 \pm 4,1$ mmol/l și după tratamentul cu Vita Grapes – $18,35 \pm 3,64$ mmol/l, micșorându-se nesemnificativ cu $0,72 \pm 6,1$ mmol/l ($p > 0,05$).

Aceleași tendințe a prezentat și SOD: inițial SOD a fost $1183,74 \pm 76,77$ uc/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – $1131,11 \pm 77,14$ uc/l, micșorându-se cu $52,63 \pm 112,9$ uc/l ($p > 0,05$).

Catalaza a crescut cu $26,96 \pm 7,06$ $\mu\text{mol/s.l}$ după tratamentul cu Vita Grapes. Astfel, valorile catalazei după tratamentul efectuat au constituit $51,38 \pm 2,83$ $\mu\text{mol/s.l}$ comparativ cu valorile inițiale – $24,42 \pm 4,84$ $\mu\text{mol/s.l}$ ($p < 0,001$).

Glutation-peroxidaza la copiii din lotul I după tratamentul cu Vita Grapes a demonstrat o creștere cu

$14,15 \pm 8,7$ UI/l. Valorile ei au constituit $160,56 \pm 25,08$ UI/l, comparativ cu valorile inițiale – $146,41 \pm 28,47$ UI/l ($p < 0,05$).

Glutation-reductaza nu a notat diferențe statistice, micșorându-se nesemnificativ cu $0,54 \pm 6,2$ nmol/s.l. Astfel, valorile ei inițiale au fost de $36,13 \pm 3,4$ nmol/s.l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – de $35,59 \pm 5,77$ nmol/s.l ($p > 0,05$).

Ceruloplasmina, în lotul I, după tratamentul întreprins, a crescut semnificativ cu – $45,66 \pm 33,95$ mg/l, comparativ cu valorile inițiale ($199,1 \pm 23,3$ mg/l vs $153,45 \pm 15,75$ mg/l; $p < 0,05$).

Valorile AAT, SOD, catalazei și ceruloplasminei la pacienții din lotul II au notat creșteri semnificative după tratamentul cu Vita Grapes ($p < 0,05$), în timp ce glutacion-peroxidaza și glutacion-reductaza nu au prezentat diferențe statistice la acești pacienți ($p > 0,05$), tabelul 2.

Tabelul 2. Indicii antioxidanți la pacienții din lotul II (tratament cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes)

Parametri evaluaiți	Inițial (n=12)	La 3 luni de tratament (n=12)	P
AAT, mmol/l	14,45±4,13	26,22±6,71	<0,05
SOD, uc/l	925,86±72,89	1138,78±59,87	<0,05
Catalaza, μmol/s.l	14,8±2,64	42,73±3,26	<0,001
Glutation-peroxidaza, UI/l	204,47	149,7	>0,05
Glutation-reductaza, nmol/s.l	32,72	39,12	>0,05
Ceruloplasmina, mg/l	149,56±12,43	171,71±26,11	<0,05

Astfel, AAT după tratamentul cu Vita Grapes s-a majorat semnificativ – până la 26,22±6,71 mmol/l, de la valorile inițiale de 14,45±4,13 mmol/l ($p<0,05$).

Aceleași tendințe s-au relevat și pentru SOD: după tratamentul cu Vita Grapes SOD s-a majorat semnificativ până la titrul de 1138,78±59,87 uc/l comparativ cu valorile inițiale de 925,86±72,89 uc/l ($p<0,05$).

Catalaza s-a dovedit a avea valori mult mai mari după tratamentul cu Vita Grapes (42,73±3,26 μmol/s.l), majorându-se cu 27,9±4,5 μmol/s.l, comparativ cu valorile inițiale (14,8±2,64 μmol/s.l; $p<0,001$).

Glutation-peroxidaza și glutacion-reductaza nu au prezentat diferențe statistice în lotul II ($p>0,05$). Așadar, glutacion-peroxidaza inițial a constituit 204,47 UI/l, iar după tratamentul cu Vita Grapes – 149,7 UI/l (micșorare cu 54,77 UI/l care nu înseamnă o diferență cu semnificație statistică; $p>0,05$).

Glutation-reductaza a avut o ușoară tendință spre creștere după tratamentul cu Vita Grapes – cu 6,4 nmol/s.l (39,12 nmol/s.l, comparativ cu valorile inițiale de 32,72 nmol/s.l; $p>0,05$).

În urma tratamentului cu Vita Grapes ceruloplasmina s-a majorat semnificativ –

cu 22,15±22,67 mg/l (a atins nivelul de 171,71±26,11 mg/l, comparativ cu titrul inițial de 149,56±12,43 mg/l; $p<0,05$).

Indicii antioxidanți în lotul III s-au caracterizat prin scăderea după termenul de 3 luni curative a valorilor SOD și ale ceruloplasminei ($p<0,05$ vs $p<0,001$), în timp ce valorile AAT și catalazei nu au înscris diferențe statistice concludente ($p>0,05$). Glutation-peroxidaza și glutacion-reductaza au avut tendință spre creștere în lotul III ($p<0,01$ vs $p>0,05$), tabelul 3.

Tabelul 3. Indicii antioxidanți la pacienții din lotul III (tratament doar cu Metotrexat)

Parametri evaluaiți	Inițial (n=11)	La 3 luni de tratament (n=11)	P
AAT, mmol/l	16,27±3,1	17,38±2,75	>0,05
SOD, uc/l	1294,7±76,77	1049,74±89,2	<0,05
Catalaza, μmol/s.l	30,69±6,77	31,8±1,0	>0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	138,0±23,27	172,6±15,0	<0,01
Glutation-reductaza, nmol/s.l	23,4±3,3	50,56±5,65	<0,05
Ceruloplasmina, mg/l	184,2±25,1	95,76±9,1	<0,001

La pacienții din lotul III valorile AAT nu au marcat diferențe mari față de indicii inițiali – 16,27±3,1 mmol/l, iar după 3 luni – 17,38±2,75 mmol/l, creșterea fiind statistic ne semnificativă ($p>0,05$).

După 3 luni de terapie, în același lot SOD prezenta valori mai scăzute (1049,74±89,2 uc/l, comparativ cu valorile inițiale de 1294,7±76,77 uc/l), reducerea de 244,96±100,89 uc/l fiind de semnificație statistică ($p<0,05$).

Și indicele catalazei la pacienții din acest lot s-a majorat ne semnificativ: de la 30,69±6,77 μmol/s.l inițial până la 31,8±1,0 μmol/s.l după 3 luni curative ($p>0,05$).

Glutation-peroxidaza și glutacion-reductaza au avut tendință spre creștere în lotul III. Astfel, glutacion-peroxidaza s-a majorat cu 26,42±11,89 UI/l și a constituit inițial 138,0±23,27 UI/l, iar după 3 luni de tratament –

172,6±15,0 UI/l ($p<0,01$). Valorile glutacion-reductazei au crescut cu 23,36±10,16 nmol/s.l: 23,4±3,3 nmol/s.l inițial și 50,56±5,65 nmol/s.l – după 3 luni curative ($p>0,05$).

Ceruloplasmina a scăzut cu 88,39±25,35 mg/l după 3 luni (95,76±9,1 mg/l) comparativ cu valorile inițiale (184,2±25,1 mg/l), $p<0,001$. Astfel, capacitatea antioxidantă endogenă la pacienții din lotul III scade progresiv.

În lotul IV indicii antioxidanți s-au caracterizat prin scăderea valorilor SOD și ceruloplasminei după 3 luni ($p<0,05$ vs $p<0,001$), în timp ce valorile AAT și ale catalazei nu au notat diferențe statistice concludente ($p>0,05$). Glutation-peroxidaza și glutacion-reductaza au avut tendință spre creștere în lotul IV ($p<0,01$ vs $p>0,05$), tabelul 4.

Tabelul 4. Indicii antioxidanți la pacienții din lotul IV (tratament cu Metotrexat și Prednisolon)

Parametri evaluați	Inițial (n=13)	La 3 luni de tratament (n=13)	P
AAT, mmol/l	16,52±2,95	17,08±1,3	>0,05
SOD, uc/l	1112,7±57,5	1093,1±84,59	<0,05
Catalaza, μmol/s.l	32,7±6,2	34,98±2,38	>0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	142,1±26,68	202,44±12,37	<0,01
Glutation-reductaza, nmol/s.l	42,79±5,69	47,4±1,29	>0,05
Ceruloplasmina, mg/l	212,15±27,5	108,18±11,0	<0,001

În lotul IV valorile AAT și al catalazei nu au manifestat diferențe statistic concludente ($p > 0,05$). AAT inițial a constituit 16,52±2,95 mmol/l, iar după 3 luni de terapie – 17,08±1,3 mmol/l ($p > 0,05$).

Indicii SOD ai pacienților din acest lot au prezentat valori mai scăzute (1093,1±84,59 uc/l) comparativ cu valorile inițiale (1112,7±57,5 uc/l), reducerea fiind cu semnificație statistică ($p < 0,05$).

La evaluarea inițială catalaza a constituit de 32,7±6,2 μmol/s.l, iar după 3 luni de tratament – 34,98±2,38 μmol/s.l, majorarea fiind nesugestivă statistic ($p > 0,05$).

Glutation-peroxidaza a manifestat o tendință spre creștere în lotul IV: majorarea cu 70,1±23,67 UI/l după 3 luni curative de la valoarea inițială de 142,1±26,68 UI/l s-a prezentat sugestivitate statistică ($p < 0,01$).

La pacienții acestui lot glutacion-reductaza a manifestat o ușoară tendință spre creștere cu 4,56±6,29 nmol/s.l (de la valoarea medie de start de 42,79±5,69 nmol/s.l până la 47,4±1,29 nmol/s.l – după 3 luni curative; $p > 0,05$), dar fără semnificație statistică.

Ceruloplasmina a scăzut cu 103,97±32,5 mg/l după 3 luni (de la valoarea inițială de 212,15±27,5 mg/l; $p < 0,001$), ceea ce demonstrează că la pacienții din lotul IV capacitatea antioxidantă endogenă scade progresiv.

Confruntarea analitică a indicilor antioxidanți între grupurile studiate la 3 luni de tratament a evidențiat majorarea acestora anume la pacienții din loturile I și II, care au folosit preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes, comparativ cu cei din loturile III și IV, care nu au urmat tratament antioxidant ($p > 0,05$), tabelul 5.

Tabelul 5. Dinamica indicilor antioxidanți la pacienții 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)
AAT, mmol/l	19,06±4,1	14,45±4,13	16,27±3,1	16,52±2,95	18,35±3,64	26,22±6,71	17,38±2,75	17,08±1,3
Dinamica					-0,72±6,1	+11,77±6,4	+1,1±5,2	+0,6±3,4
SOD, uc/l	1183,74±76,77	925,86±72,89	1294,7±76,77	1112,7±57,5	1131,11±77,14	1138,78±59,87	1049,74±89,2	1093,1±84,59
Dinamica					-52,63±112,9	+212,9±83,2	-244,96±100,89	-19,6±74,0
Catalaza, μmol/s.l	24,42±4,84	14,8±2,64	30,69±6,77	32,7±6,2	51,38±2,83	42,73±3,26	31,8±1,0	34,98±2,38
Dinamica					+26,96±7,06	+27,9±4,5	+1,13±6,4	+2,25±6,48
Glutation-peroxidaza, UI/l	146,41±28,47	204,47	138,0±23,27	142,1±26,68	160,56±25,08	149,7	172,6±15,0*	202,44±12,37*
Dinamica					+14,15±8,7	-54,77	+26,42±11,89	+70,06±23,67
Glutation-reductaza, nmol/s.l	36,13±3,4	32,72	23,4±3,3	42,79±5,69	35,59±5,77	39,12	50,56±5,65*	47,4±1,29*
Dinamica					-0,54±6,2	+6,4	+23,36±10,16	+4,56±6,29
Ceruloplasmina, mg/l	153,45±15,75	149,56±12,43	184,2±25,1	212,15±27,5	199,1±23,3	171,71±26,11*	95,76±9,1*	108,18±11,0*
Dinamica					+45,66±33,95	+22,15±22,67	-88,39±25,35	-103,97±32,5

Notă: * – $p < 0,05$.

Discuții și concluzie.

O serie de studii recente relevă că la momentul stabilirii diagnosticului nivelul enzimelor antioxidante la pacienții cu AJI era scăzut, cu majorarea concomitentă a superoxididismutazei (SOD) și a indicilor fazei acute a inflamației. În toate cazurile studiate, după 6 săptămâni de tratament antiinflamator s-a constatat diminuarea nivelului enzimelor antioxidante. Micșorarea persistentă a enzimelor antioxidante s-a atestat în cazurile care au necesitat tratament cu Metotrexat. Se consideră că nivelul scăzut al enzimelor antioxidante este un răspuns compensator al organismului la stresul oxidativ înalt.

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

Preparatul Vita Grapes a influențat pozitiv asupra indicilor antioxidanți prin majorarea valorilor catalazei și ceruloplasminei și prin modularea valorilor activității antioxidante totale, ale superoxididismutazei, glutatidon-peroxidazei și ale glutatidon-reductazei, manifestând astfel, acțiune antioxidantă puternică asupra organismului.

Bibliografie

1. Afonso V., Champy R., Mitrovic D. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 2007, 4, p. 324-329.
2. Annil Mahajan, Vishal R. Tandon. Antioxidants and rheumatoid arthritis. *I Indian Rheumatid Assoc.*, 2004, 12, p. 139-142.
3. Bittencourt S. Purification and ultrastructural localization of a copper – zinc superoxide dismutase (Cu/ZnSOD) from the entomopathogenic and acaricide fungus *Metarhizium anisopliae*. *Research in Microbiology.*, 2004, 155(8), p. 681-687.
4. Brigelius-Flohe R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biol. Chem.*, 2006, 387, p. 1329-1335.
5. DeLeo M.E., Tranghese A., Passantino M. Manganese, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. *I Rheumatid*, 2002, 29, p. 2245-2246.
6. Desai K., Sivakami S. Purification and biochemical characterization of a superoxide dismutase from the soluble fraction of the cyanobacterium *Spirulina platensis*. *World J Microbiol. Biotechnol.*, 2007, 23(11), p. 1661-1666.
7. Drevet J. R. The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: a complex story. *Moll. Cell. Endocrinol*, 2006, 250, p. 70-79.
8. Giurgea N., Constantinescu M. I., Stanciu R. Ceruloplasmin – acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med. Sci. Monit.*, 2005, 11(2), p. 48-51.
9. 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.
10. Kalpakcioglu Banu, Şenel Kazim Glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and glucose-6-phosphate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2008, 27(2), p. 141-145.

LARISA CRIVCEANSCAIA

MAI PUȚIN ÎNSEAMNĂ MAI MULT: TENDINȚE CONTEMPORANE ÎN NEONATOLOGIE. REVIUL LITERATURII DE SPECIALITATE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

LESS IS MORE: MODERN NEONATOLOGY. LITERATURE REVIEW.

Key words: non-invasive ventilation, neonatal intensive care unit, iatrogenesis, premature infants

The neonatal intensive care unit is one of the medical care facilities where iatrogenesis is more common, because the newborn babies are vulnerable and exposed to prolonged intensive medical care. It was estimated that sixty percent of extremely low-birth-weight infants are exposed to iatrogenesis, the risk factors in NICUs including prematurity, mechanical or non-invasive ventilation, central lines, and prolonged length of stay. This determined the use of the notion „less means more”. Delayed cord clamping is recommended for term and preterm infants in the delivery room, and suction for the airways in newborns with meconium-stained fluid is not performed anymore.

As a symbol for a less aggressive attitude the term neonatal stabilization is recommended rather than resuscitation. Lower levels of oxygen saturations are accepted as normal during the first 10 minutes of life, and if respiratory assistance is needed, 100% oxygen is no longer used, but 0.21–0.3 FiO₂, depending on the gestational age and the level of oxygen saturation. Efforts are made to avoid endotracheal ventilation by using non-invasive respiratory support and administering continuous positive airway pressure early on, starting in the delivery room. If surfactant administration is needed, non-invasive methods of surfactant administration are used. Use of central lines is shortened, and early feeding with breast milk is the routine. Permissive hypercapnia is allowed, and continuous non-invasive monitoring not only of the O₂ but also of CO₂ is warranted. „Kangaroo care” and an individualized newborn developmental care, together with a calm atmosphere with parental involvement are encouraged. The outcomes of the „less means more” approach still require thorough research.

РЕЗЮМЕ

МЕНЬШЕ БОЛЬШЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В НЕОНАТОЛОГИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция, отделение интенсивной терапии новорожденных, ятрогения, недоношенные дети

Отделение интенсивной терапии новорожденных является одним из основных медицинских учреждений, где ятрогения является более распространенным явлением, поскольку новорожденные очень уязвимы и подвергаются длительной интенсивной медицинской помощи. Было подсчитано, что 60% детей с очень низкой массой тела при рождении подвергаются ятрогении, факторами риска в отделениях интенсивной терапии являются: недоношенность, механическая или неинвазивная вентиляция, длительная продолжительность пребывания в отделении. Это определило использование понятия «меньше значит больше». Отсроченное пережатие пуповины рекомендуется для доношенных и недоношенных детей в родильном отделении, а отсасывание дыхательных путей у новорожденных с меконием больше не проводится.

В качестве символа менее агрессивного отношения рекомендуется термин стабилизация новорожденных, а не реанимация. Более низкие уровни насыщения кислородом принимаются, как нормальные в течение первых 10 минут жизни, и если требуется дыхательная поддержка – 100% кислород больше не используется, начальная концентрация кислород 21%–30%, в зависимости от гестационного возраста и уровня насыщения кислородом. Прилагаются усилия, чтобы избежать эндотрахеальную вентиляцию, используя неинвазивную респираторную поддержку и поддерживание постоянного положительного давления в дыхательных путях, начиная с родильного зала. Если требуется введение сурфактанта, используются неинвазивные способы

введения сурфактанта. Сокращается использование центральных линий для катетеризации. Поощряется раннее кормление грудным молоком, «уход Кенгуру» и индивидуальный уход за новорожденными, а также спокойная атмосфера с участием родителей. Допустимая гиперкапния, и непрерывный неинвазивный мониторинг не только O₂, но также и CO₂ оправданы. Поощрение результатов подхода «меньше значит больше» все еще требуют тщательного исследования.

Introducere. Iatrogenia este orice stare adversă provocată din greșeală de către o echipă medicală, drept urmare a unui tratament sau a unei proceduri de diagnosticare. Iatrogenia are un impact semnificativ asupra sistemelor de îngrijire a sănătății [2].

Atenția noastră este axată pe nou-născuții din terapia intensivă neonatală, care prezintă un risc sporit de iatrogenie [3,4]. Zece procente dintre nou-născuți se nasc prematur și aproximativ 1,0% dintre aceștia sunt expuși la terapii invazive pentru o perioadă prelungită de spitalizare. Prematuritatea este asociată cu retinopatia de prematuritate și displazia bronhopulmonară, care sunt, de asemenea, influențate de tratamentul propriu-zis. Cu toate acestea, unele evenimente iatrogenice (EI) nu sunt legate de prematuritate. Acestea sunt definite drept orice eveniment advers ce provoacă leziuni sau cu potențial de leziune și sunt legate de procedurile de diagnosticare sau de tratament efectuate de către echipa medicală.

Un studiu prospectiv, observațional, intervențional, multicentric, efectuat de Kugelman și colab., care a inclus toți nou-născuții spitalizați în patru secții de terapie intensivă din Israel, a arătat o rată a prevalenței a evenimentelor iatrogenice de 18,8 din 100 de nou-născuți spitalizați și 0,4 EI per pacient [3]. Sharek și colab. au cercetat 749 de fișe selectate aleatoriu din 15 secții de terapie intensivă neonatală și au identificat 0,74 EI per pacient [6,7]. Iatrogenza a fost considerată cu potențial letal (7,9%), semnificativă (40,6%) și dăunătoare (45,1%) [3].

Datele culese din sistemul online de raportare voluntară, anonimă, a erorilor medicale din terapia intensivă neonatală indică daune efective în 27% din EI reflectate [8]. Autorii studiului consideră că 83% dintre EI puteau fi prevenite, iar Sharek și colab. 56% [6]. Cu cât copiii sunt mai prematuri, cu atât sunt mai susceptibili la tratamente intensive, invazive și de lungă durată. Astfel, aceștia sunt mai expuși la iatrogenie [3,7,9].

În continuare au fost evaluați factorii asociați cu EI în terapia intensivă neonatală [10]. Analiza univariată arată faptul că următoarele caracteristici ale copilului sunt asociate semnificativ ($P < 0,001$) cu EI: vârsta gestațională, greutatea la naștere, severitatea bolii inițiale, evaluată prin Scorul pentru Fiziologia Acută Neonatală și Extinderea Perinatală (SNAPPE II) și durata spitalizării. Toți cei patru factori enumerați au demonstrat o valoare semnificativă ($P < 0,001$) a raportului doză-răspuns cu EI. Un alt studiu prospectiv asupra datelor din trei secții de terapie intensivă neonatală a relevat un risc sporit pentru erorile de medicație la etape mai intensive de îngrijire. În timp ce EI au fost asociate cu durata spitalizării, la analiza

multivariată nu a putut fi stabilită o relație cauzală, și este posibil ca EI să fie cauza, și nu rezultatul spitalizărilor prelungite [12,13].

Astfel, nu putem afirma că perioada îndelungată de spitalizare este un factor de risc pentru EI. Poate fi doar speculat că scurtarea spitalizării ar reduce rata EI. Fiecare categorie de factori (medicamente, starea sistemului respirator sau sistemul gastrointestinal, cateterizarea sau altele) necesită intervenții specifice, o varietate a cărora este prezentă în literatura de specialitate [14-21].

Ligi și colab. au evaluat impactul raportării continue a incidentelor și strategiile de prevenire ulterioară privind incidența EI severe și prioritățile vizate la nou-născuții spitalizați [22]. Ei au ajuns la concluzia că o astfel de intervenție ar putea îmbunătăți calitatea îngrijirii și siguranța pacienților. Conștientizarea parentală a EI ar putea ajuta la identificarea precoce a acestor evenimente. Academia Americană de Pediatrie încurajează implicarea activă a părinților pentru a preveni erorile atât în ambulatoriu, cât și în staționar [7,14].

Concluzia ce rezultă din aceste date alarmante este că ar trebui să fim mai puțin agresivi și mai blânzi cu prematurii. Ipoteza contemporană este că „mai puțin înseamnă mai mult”, cu precauții adecvate și monitorizare continuă neîntreruptă, asigurându-ne că tot ce s-a efectuat este suficient. În continuare vor fi discutate unele dintre tendințele recente ale neonatologiei moderne, implementând și creând posibilități pentru o abordare mai puțin intensivă/invazivă.

ÎNGRIJIRI ÎN SALA DE NAȘTERE. Administrarea antenatală a corticosteroizilor

Stabilizarea neonatală începe antenatal prin administrarea prenatală de corticosteroizi -pentru femeile cu risc de naștere prematură, datele Cochrane sprijină utilizarea unui singur ciclu antenatal de corticosteroizi pentru a accelera maturizarea pulmonară a fătului [23]. Tratamentul antenatal cu corticosteroizi (comparativ cu placebo sau nici un tratament) este asociat cu o reducere a mortalității perinatale și neonatale și a rezultatelor adverse grave legate de prematuritate. Rata displaziei bronhopulmonare nu este afectată. Aceste constatări sunt, de asemenea, corecte pentru nou-născuții la limita de viabilitate.

Expunerea antenatală a prematurilor născuți la 23-24 săptămâni de gestație la corticosteroizi comparativ cu nici o expunere duce la scăderea mortalității și morbidității în cele mai multe cazuri. Efectul corticosteroizilor antenatali asupra mortalității pare să fie mai mare la cei mai

prematuri nou-născuți [25]. Este încă discutabilă utilizarea steroizilor antenatali la, sau după, 34 de săptămâni de gestație. Aceasta a fost evaluată într-o metaanaliză recentă în care s-au administrat corticosteroizi antenatal pentru a reduce morbiditatea respiratorie neonatală. Studiul a concluzionat că steroizii administrați antenatal la TG ≥ 34 săptămâni au redus morbiditatea respiratorie neonatală [24].

O recomandare recentă a Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi include administrarea corticosteroizilor înainte de nașterea prematură anticipată printre cele mai importante terapii antenatale disponibile pentru a îmbunătăți șansele nou-născuților [26]. Pentru femeile însărcinate cu risc de naștere prematură în decurs de 7 zile, la termenul de 24 săptămâni – 33 săptămâni 6 zile de gestație, se recomandă un singur ciclu de corticosteroizi; această terapie poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru femeile însărcinate, începând de la 23 săptămâni de gestație, în baza deciziei de resuscitare a familiei. Administrarea betametazonei poate fi indicată femeilor însărcinate cu TG de 34 – 36 săptămâni și 6 zile de gestație care sunt expuse riscului de naștere prematură în termen de 7 zile, dacă acestea nu au efectuat tratament cu corticosteroizi antenatal.

Secționarea întârziată a cordonului ombilical

Se recomandă întârzierea secționării cordonului ombilical pentru nou-născuții la termen viguroși și pentru prematuri pentru cel puțin 30-60 de secunde după naștere [27]. Există o mică creștere a incidenței de dezvoltare a inercului neonatal care necesită fototerapie la copiii la termen la care s-a efectuat secționarea întârziată a cordonului ombilical. Întârzierea clampării cordonului nu crește riscul de hemoragie post-partum. La nou-născuții la termen, acest procedeu are ca efect creșterea nivelului de hemoglobină la naștere și îmbunătățește rezervele de fier în primele câteva luni de viață, care pot influența pozitiv asupra rezultatelor dezvoltării lor. La prematuri, clamparea întârziată este asociată cu îmbunătățirea circulației de tranziție, o mai bună stabilizare a volumului eritrocitar, nevoia scăzută de transfuzie de sânge și o incidență mai mică a enterocolitei necrotizante și a hemoragiei intraventriculare.

Un studiu controlat extins, randomizat a demonstrat că printre prematurii născuți înainte de 30 de săptămâni de gestație, întârzierea secționării nu a redus incidența rezultatelor combinate ale decesului sau morbiditatea majoră (definită ca leziune cerebrală severă la ultrasonografia postnatală, retinopatia severă a prematurității, enterocolită necrotizantă sau sepsis cu debut tardiv) la vârsta corijată de 36 de săptămâni de gestație în comparație cu secționarea imediată a cordonului [28]. În cadrul unui alt studiu recent cu privire la întârzierea secționării cordonului, acest procedeu a redus mortalitatea la prematuri și într-un subgrup de nou-născuți la ≤ 28 de săptămâni de gestație. Ca urmare, a crescut hematocritul de vârf și

s-a redus proporția prematurilor care au avut nevoie de transfuzie de sânge. Secționarea întârziată a cordonului nu a influențat însă incidența intubării pentru resuscitare, ventilația mecanică, hemoragia intraventriculară, leziunile cerebrale, displazia bronhopulmonară, ductul arterial persistent, enterocolita necrotizantă, septicemia cu debut tardiv sau retinopatia prematurității.

Potențialele daune ale secționării întârziate a cordonului ombilical au inclus policitemia și hiperbilirubinemia. Revizuirea de către Fogarty și colab. a furnizat dovezi clare că secționarea întârziată a cordonului ombilical a redus mortalitatea intraspitalicească, sprijinind recomandările ACOG [29].

Oxygenarea

Deoarece concentrația optimă de oxigen (FiO_2) necesară pentru stabilizarea nou-născutului nu a fost încă stabilită, Kamlin și colab. au încercat să determine intervalul de saturație a oxigenului capilar periferic pre-ductal (SpO_2) în primele minute de viață la nou-născuții sănătoși [30]. Intervalul mediu al SpO_2 la 1 minut a fost de 63% (53% -68%), cu o creștere treptată a a_2 în timp, și un SpO_2 mediu la 5 minute de 90% (79% -91%). Cunoscând faptul că oxigenul poate fi toxic, Consensul internațional pentru resuscitarea neonatală a formulat, în 2010, următoarele recomandări: pentru nou-născuții la termen resuscitați la naștere cu ventilație cu presiune pozitivă, este mai bine să se utilizeze aer, decât oxigen de 100%.

În cazul când frecvența cardiacă nu crește sau oxigenarea (ghidată de pulsoximetrie) rămâne inacceptabilă, în ciuda ventilației eficiente, trebuie luată în considerare o concentrație mai mare de oxigen. Deoarece mulți copii prematuri cu vârsta sub 32 de săptămâni gestaționale nu pot atinge saturații-țintă în aer, amestecul de oxigen-aer poate fi administrat în mod judicios, și în mod ideal trebuie ghidat de pulsoximetrie. Atât hiperoxia, cât și hipoxemia trebuie evitate. Dacă un amestec de oxigen-aer nu este disponibil, resuscitarea trebuie să fie inițiată cu aer [31].

Aspirarea căilor respiratorii

Recomandările din 2010 privind resuscitarea neonatală includ și o altă schimbare în practica clinică, din nou în direcția scăderii activismului [31]. Nu se mai recomandă aspirarea orofaringiană și nasofaringiană intrapartum de rutină la nou-născuții cu lichid amniotic clar sau meconial. În ceea ce privește aspirarea traheală, nu există dovezi disponibile pentru a sprijini sau a respinge necesitatea aspirării endotraheale de rutină la sugarii deprimați născuți cu ape fetale meconiale.

Unitatea de terapie intensivă neonatală. Suportul respirator noninvasiv

Nou-născuții prematuri cu sindrom de detresă respiratorie (SDR) au o complianță pulmonară scăzută la nivelul pulmonar și complianță toracică sporită. Astfel, pentru

a evita pierderea volumului pulmonar și atelectazia este nevoie de un suport blând al capacității reziduale funcționale și de substituirea surfactantului. Scopul tratamentului respirator al SDR este de a oxigena și de a ventila prematurii folosind aceste două elemente de tratament în timp ce se previne decesul, displazia brohopulmonară și morbiditatea neurologică [32].

Displazia bronhopulmonară are o fiziopatologie complexă, bazată pe deficiența maturizării și multiple alte fenomene [33]. Astfel, nu există un tratament magic, iar prevenirea DBP garantează punerea în aplicare a unei abordări extinse. Chiar și câteva respirații prin ventilație cu presiune pozitivă pot fi dăunătoare plămânilor [35,36]. În plus, s-a constatat că ventilația endotraheală este asociată cu paralizie cerebrală și indice scăzut de dezvoltare psihică [37]. Astfel, pentru a atinge obiectivele de suport respirator încercăm să evităm ventilația endotraheală. Dacă este necesară ventilarea endotraheală la prematurii cu SDR, nu există nici o preferință între ventilația convențională sau ventilația de înaltă frecvență atunci când se evaluează decesul sau DBP sau efecte adverse neurologice severe [38].

În cazul ventilației convenționale, este preferată ventilația bazată pe volum față de ventilația limitată de presiune, cu scopul de a reduce decesul sau DBP, pneumotoracele hipocarbica, patologii craniene severe la ultrasonografie și durata de ventilație [39]. Cu toate acestea, regimurile inovatoare de ventilație și utilizarea surfactantului nu au redus substanțial incidența DBP. Rata DBP corelează cu utilizarea și durata ventilației mecanice endotraheale [40].

În plus, DBP în sine este asociată cu un rezultat nefast de dezvoltare neurologică [41]. Utilizarea suportului respirator nazal drept o alternativă eficientă și sigură față de ventilația endotraheală și surfactant la nou-născuții extrem de prematuri a fost rezultatul unei evaluări aprofundate a două mari studii clinice randomizate. Morley și colab. au repartizat în mod aleatoriu 610 de nou-născuți cu vârsta cuprinsă între 25-28 săptămâni de gestație la administrarea nazală continuă a presiunii pozitive în căile respiratorii (NCPAP) sau intubare și ventilație la 5 minute după naștere [42]. Cercetătorii au concluzionat că NCPAP inițiat precoce nu a redus semnificativ rata de deces sau DBP, comparativ cu intubarea.

Studiul SUPPORT a fost unul randomizat, multicentric, ce a inclus prematuri care s-au născut la 24 săptămâni-27 săptămâni și 6 zile de gestație [43]. Prematurilor li s-a indicat aleatoriu intubarea și administrarea surfactantului (în decurs de 1 oră după naștere) sau tratamentul cu NCPAP inițiat în sala de naștere. Un total de 1316 nou-născuți au fost incluși în studiu. Acest studiu a sprijinit luarea în considerare a NCPAP ca alternativă la intubare și administrarea de surfactant la prematuri. Rezultatul primar (decesul sau DBP) nu a manifestat o diferență semnificativă între cele două grupuri. Cu toate acestea, prematurii din grupul NCPAP au necesitat mai

puțin frecvent intubare sau corticosteroizi postnatale pentru DPB ($P < 0,001$), lor li s-a efectuat mai puține zile ventilație mecanică ($P = 0,03$) și au avut mai multe șanse de a supraviețui și de a respira fără ventilație mecanică până în ziua a 7-a ($P = 0,01$).

Aceste studii permit examinarea NCPAP ca o alternativă pentru intubare și surfactant la copiii extrem de prematuri și dezvăluie un beneficiu mic, dar semnificativ al rezultatelor pe termen lung. O meta-analiză care include aceste studii și un total de 3289 de nou-născuți a arătat că rata combinată a probabilităților (Intervalul de încredere de 95%) de deces sau DBP a fost de 0,83(0,71-0,96) folosind NCPAP versus intubare și surfactant [44]. Numărul de nou-născuți care au necesitat tratament a fost de 35 copii. Evitarea ventilației mecanice endotraheale nu au influențat incidența hemoragiei intraventriculare severe.

Autorii studiului au ajuns la concluzia că strategiile ce vizează evitarea ventilației mecanice endotraheale la prematurii cu TG <30 săptămâni gestaționale au un impact benefic mic, dar semnificativ, asupra prevenirii DBP. Încercările de a îmbunătăți NCPAP pentru a obține un rezultat mai bun pentru suportul respirator nazal a dus la utilizarea ventilației nazale intermitente sub presiune pozitivă (NIPPV), definită ca o metodă de augmentare a NCPAP prin furnizarea respirațiilor ventilatorului prin canule nazale. Motivarea utilizării NIPPV este asigurarea unui „oftat” la nou-născut, deschizând astfel microatelectaziile și recrutând mai multe unități de ventilație. S-a constatat că NIPPV sincronizat, comparativ cu NCPAP, activează unitatea respiratorie, îmbunătățește sincronizarea toracoabdominală, stabilizează peretele toracic, îmbunătățește mecanica plămânilor și scade efortul de respirație la prematuri [45-47].

În unele studii clinice, NIPPV precoce pare să fie superior față de NCPAP în reducerea insuficienței respiratorii și a nevoii de ventilație prin tub endotraheal la prematurii cu SDR [48]. Cu toate acestea, nou-născuții randomizați cărora li s-a efectuat NIPPV prezintă un risc comparabil de DBP. Pentru terapia inițială a SDR, canulele nazale cu flux mare (HFNC) folosite la 564 prematuri cu vârsta gestațională ≥ 28 săptămâni au fost asociate cu rate semnificativ mai mari de eșec al tratamentului în termen de 72 de ore, comparativ cu NCPAP. Utilizarea NCPAP „salvator” a determinat rate similare de intubare în cele două grupuri de tratament [49]. Kugelman și colab. nu au găsit diferențe între HFNC și NIPPV la nou-născuții >1000 g, dar acest studiu a inclus doar 76 de nou-născuți [50].

Pentru postextubare, o metaanaliză a arătat că NIPPV sincronizat reduce incidența insuficienței de extubare și necesitatea re-intubării în interval de 48 ore-1 săptămână mai eficient decât NCPAP; cu toate acestea, rata de DBP sau de mortalitate nu s-a modificat. Numărul de copii care au avut nevoie de tratament a fost de 3 nou-născuți [51]. Canulele nazale cu flux mare postextubare la 303 prematuri <32 săptămâni de gestație s-au dovedit a nu

fi inferioare utilizării NCPAP, cu eșec terapeutic la 34% dintre copiii din grupul cu canule nazale și la 25% dintre copiii din grupul NCPAP [52]. Aproape jumătate dintre prematurii la care tratamentul cu HFNC a eșuat au fost tratați cu NCPAP fără reintubare. Incidența traumelor nazale a fost semnificativ mai scăzută în grupul cu canule nazale față de grupul CPAP ($p = 0,01$).

Tratamentul cu surfactant

Surfactantul a fost un progres major în tratamentul prematurilor cu SDR. O întrebare crucială a fost dacă surfactantul ar trebui să fie administrat ca terapie preventivă sau doar ca terapie de salvare. Răspunsul este important dacă încercăm să evităm ventilația endotraheală, deoarece surfactantul este administrat în mod tradițional prin tubul endotraheal. Revizuirea Cochrane a concluzionat că studii recente mari, care reflectă practica curentă (inclusiv o utilizare mai intensă a steroizilor antenatal) și stabilizarea postnatală de rutină cu NCPAP) demonstrează un risc mai mic de DBP sau deces atunci când se utilizează stabilizarea timpurie cu NCPAP cu administrare selectivă a surfactantului la nou-născuții care necesită intubare [53].

În timp ce ventilația noninvasivă pare a fi sigură, succesul său depinde de vârsta gestațională [42,43,54]. Încă există un rol semnificativ al surfactantului în tratamentul SDR, în special la prematurii cu o greutate foarte mică la naștere (~ 50% vor avea nevoie de intubare și surfactant). În ultimul deceniu, câteva metode blânde de administrare a agentului tensioactiv au fost dezvoltate pentru a permite copilului să beneficieze atât de surfactant cât și de suport respirator nazal. Abordarea INSURE (Intubare Surfactant Extubare, în care surfactantul se administrează în timpul unei scurte intubări urmate de conectarea imediată la NCPAP), în comparație cu administrarea selectivă ulterioară a surfactantului, ventilarea mecanică continuă și extubarea de la suport respirator scăzut, a fost asociată cu o necesitate mai mică în ventilația mecanică, cu incidență mai mică a DBP (la 28 de zile) și mai puține sindroame de scurgere a aerului [55].

Gopel și colab. au arătat că aplicarea surfactantului prin intermediul unui cateter subțire la copiii prematuri ce respiră spontan și care sunt conectați la NCPAP reduce nevoia de ventilație mecanică. Această metodă se numește LISA (administrarea unei doze reduse de surfactant) sau MIST (terapie minim invazivă cu surfactant). O metaanaliza recentă a arătat că, printre prematuri, utilizarea LISA a fost asociată cu cea mai mică probabilitate a rezultatului complex de deces sau DBP la vârsta de 36 de săptămâni gestaționale [57]. O nouă abordare care este în curs de investigare, ce va permite evitarea instilării directe a surfactantului în trahee, ar fi nebulizarea surfactantului [58].

Ventilația noninvasivă și tratamentul cu surfactant

Drept rezultat, se fac eforturi privind abordarea nonin-

vazivă a ventilației. Rezultatele pe termen lung ale acestei abordări rămâne încă a fi investigată. Un studiu recent nu a găsit beneficii, concluzionând că în ciuda utilizării substanțial mai puțin frecvente a ventilației invazive după naștere, nu se atestă o scădere semnificativă a dependenței de oxigen la 36 de săptămâni și îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare a copilului în timp [59].

Rezultatele altui studiu ar putea avea interpretări diferite [60,61]. Cohortele recente din acel studiu, din 1997 și 2005, nu au arătat o diferență semnificativă în rata ventilației endotraheale. S-a demonstrat că chiar și expunerea de scurtă durată la ventilația endotraheală sub presiune pozitivă este dăunătoare [35,36]. Astfel, este posibil să se concluzioneze din studiul efectuat de Doyle și colab. că ar trebui să se facă eforturi pentru a minimiza utilizarea ventilației endotraheale prin utilizarea mai intensivă a ventilației noninvasive. În același timp, s-a atestat o scădere dramatică a utilizării de glucocorticoizi postnatali între aceste grupuri, de la 46% în 1997 la 23% în 2005. Diferențele între aceste perioade ar putea explica rezultatele surprinzătoare găsite de cercetători. [59].

Pentru a depăși posibilele efecte ale utilizării scăzute a glucocorticoizilor, este posibil să luăm în considerare și alte metode folosind glucocorticoizi postnatali care nu afectează negativ neurodezvoltarea. Aceste metode ar putea include glucocorticoizi inhalatori, doze mici de hidrocortizon sau glucocorticoizii intratraheali cu surfactant [64]. Având în vedere natura complexă a DBP, va fi necesară o abordare cuprinzătoare pentru reducerea acesteia [33-34]. Dincolo de raționamentul biologic și fiziologic al unei astfel de abordări, studierea acesteia în cadrul studiilor clinice randomizate pare a fi o misiune imposibilă cu cunoștințele actuale, datorită constrângerilor etice.

Monitorizarea noninvasivă a CO₂

Abordarea noninvasivă este prezentă și în căutarea metodelor de monitorizare continuă non-invasivă a dioxidului de carbon (CO₂) în terapia intensivă neonatală. Hipercardia și hipocardia trebuie evitate la prematuri date fiind posibilele tulburări neurologice și efecte respiratorii dăunătoare [65-67]. Dioxidul de carbon poate fi monitorizat prin capnografie și prin monitorizarea transcutanată a emisiilor de CO₂ (TcCO₂) [68,69,70].

Kugelman și colab. au arătat că controlul distal continuu al emisiilor de CO₂ în amonte a îmbunătățit controlul valorilor CO₂ într-un interval de siguranță în timpul ventilației convenționale în terapia intensivă neonatală. Prevalența ratei hemoragiei intraventriculare sau a leucomalaciei periventriculare a fost mai mică în grupul monitorizat. De menționat că numărul de copii extrem de prematuri a fost mic, iar aceste rezultate ar trebui interpretate cu prudență. Sunt necesare studii mai mari în populația vulnerabilă pentru a asigura beneficii clinice pe termen scurt și lung ale monitorizării continue a emisiilor de CO₂. Ar trebui probabil să efectuăm monito-

rizarea continuă non-invazivă a ventilației (CO_2), în mod similar cu ceea ce facem pentru oxigenare prin utilizarea puls – oximetriei continue. Aceasta poate fi realizată prin capnografie și TcCO_2 .

Capnografia și monitorizarea TcCO_2 ar trebui privite drept tehnologii complementare în diverse scenarii clinice din terapia intensivă neonatală.

„Îngrijirea de tip cangur” și Programul de Îngrijire și Evaluare Developmentală Individualizată a Nou-Născutului (NIDCAP)

Aceste două metode sunt adoptate de către neonatologia contemporană.

Îngrijirea maternă de tip cangur a fost definită drept „contactul piele la piele între o mamă și nou-născutul său, frecvent și exclusiv sau aproape exclusiv cu alăptarea și externarea precoce din spital” [72]. O revizuire Cochrane a urmărit să determine dacă există dovezi disponibile pentru a sprijini utilizarea îngrijirii de tip cangur la nou-născuții cu greutate mică la naștere ca o alternativă la îngrijirea neonatală convențională înainte sau după perioada inițială de stabilizare cu îngrijiri convenționale. Revizuirea actualizată sprijină utilizarea acesteia la nou-născuții cu greutate mică la naștere ca o alternativă la metoda convențională de îngrijire neonatală, în special în zonele cu resurse limitate. Imaturitatea sistemelor de organe determină apariția unei serii de morbidități la copiii prematuri.

Există îngrijorarea că un mediu insuficient de blând sau confortabil în terapia intensivă neonatală poate avea un efect nefavorabil asupra acestei morbidități sau poate rezulta în iatrogenie. Modificarea mediului poate reduce efectele iatrogenice. Îngrijirea developmentală reprezintă o categorie largă de intervenții concepute pentru a minimiza stresul mediului de terapie intensivă neonatală. Astfel de intervenții pot include controlul stimulilor externi (vestibular, auditiv, vizual, tactil), gruparea activităților de îngrijire și poziționarea în incubator sau înfășurarea copilului prematur. Strategii individuale au fost de asemenea combinate pentru a elabora programe, cum ar fi NIDCAP. O revizuire Cochrane privind efectul NIDCAP a concluzionat că determinarea efectului oricărei intervenții unice este dificilă deoarece de obicei în studii sunt incluse mai multe intervenții [73].

Deși dovezile indică beneficii limitate pentru intervențiile de îngrijire developmentală în ansamblu, și nu sunt date care să sugereze efecte dăunătoare, există un număr mare de rezultate cu efecte discutabile. Pentru fiecare intervenție există doar suportul unor studii mici solitare care nu au fost repetate. Intervențiile au un impact economic mare care trebuie să fie luat în considerare. O revizuire sistematică recentă a prematurilor ($n = 627$) nu a găsit dovezi că NIDCAP îmbunătățește neurodezvoltarea pe termen lung sau asigură rezultate medicale pe termen scurt [74]. Rezultatele primare complexe privind morta-

litatea, dizabilitățile neurosenzoriale majore la vârsta corectată de 18 luni sau mai târziu în copilărie (RR 0,89 [95%CI 0,61 – 1,29]) și supraviețuirea fără dizabilitate la vârsta corectată de 18 luni sau mai târziu în copilărie (RR 0,97 [95% CI 0,69 – 1,35]) nu au fost semnificativ diferite între NIDCAP și grupurile de control.

CONCLUZII

În neonatologia contemporană există tot mai mult tendința de a trata nou-născuții aflați la limita de viabilitate: născuți la 24 săptămâni și chiar 23 de săptămâni de gestație. Aceasta înseamnă că copiii foarte prematuri petrec mai mult timp în secția de terapie intensivă neonatală până la maturizare și sunt expuși la tratamente invazive, inclusiv suport respirator și nutrițional (aborduri centrale), cu toate morbiditățile asociate prematurității extreme.

În același timp, tindem spre o abordare mult mai blândă, după cum s-a discutat în categoriile de intervenții. Această presupusă contradicție face tratamentele acestor nou-născuți o provocare imensă. În timp ce ne dorim o abordare mai blândă, trebuie întotdeauna să evaluăm și să reevaluăm tratamentele și conduita noastră de rutină, deoarece uneori „mai puțin” ar putea să nu fie destul.

De exemplu, păstrarea unor valori mai scăzute ale concentrației oxigenului la copiii extrem de prematuri pentru a preveni retinopatia de prematuritate sau displazia bronhopulmonară s-a dovedit a fi asociată cu o rată sporită a decesului [75].

Studii ulterioare cu monitorizare pe termen scurt și pe termen lung vor oferi îndrumări cu privire la modul în care să punem în aplicare și să ameliorăm îngrijirile acordate nou-născuților în fața unei realități care se schimbă și evoluează.

Bibliografie

1. McClead RE Jr, Menke JA. Neonatal iatrogenesis. *Adv Pediatr* 1987;34:335–6.
2. Brennan TA. The Institute of Medicine report on medical errors: could it do harm? *N Engl J Med* 2000;342:1123–5.
3. Kugelman A, Inbar-Sanado E, Shinwell ES, et al. Iatrogenesis in neonatal intensive care units: observational and interventional, prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;122:550–5.
4. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114–20.
5. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B, MacDorman MF. Annual summary of vital statistics 2003. *Pediatrics* 2005;115:619–34.
6. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development,

- testing, and findings of a NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics* 2006;118:1332–40.
7. Sharek PJ, Classen D. The incidence of adverse events and medical errors in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:1067–77.
 8. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2004;113:1609–18.
 9. Kanter DE, Turenne W, Slonim AD. Hospital-reported medical errors in premature neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:119–23.
 10. Srulovici E, Ore L, Shinwell ES, et al. Factors associated with iatrogenesis in neonatal intensive care units: an observational multicenter study. *Eur J Pediatr* 2012;171:1753–9.
 11. Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA. Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit: a quality assurance activity. *Am J Dis Child* 1989;143:737–40.
 12. Ligi I, Arnaud F, Jouve E, et al. Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study. *Lancet* 2008;371:404–10.
 13. McBride SC, Chiang VW, Goldmann DA, et al. Preventable adverse events in infants hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2005;116:603–8.
 14. Alton M, Mericle J, Brandon D. One intensive care nursery's experience with enhancing patient safety. *Adv Neonatal Care* 2006;6:112–19.
 15. Frey B, Buettiker V, Hug MI, et al. Does critical incident reporting contribute to medication error prevention? *Eur J Pediatr* 2002;161:594–9.
 16. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK Jr. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *J Perinatol* 2004;24:382–8.
 17. Agency for Healthcare Research and Quality. The U.S. Department of Health and Human Services. 20 tips to help prevent medical errors in children. Available at: <http://bit.ly/2uN7LyO> (accessed June 2018).
 18. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F480–2.
 19. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf* 2005;28:251–61.
 20. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MJC. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116:e21–5.
 21. Copelan D, Appel J. Implementation of an enteral nutrition and medication administration system utilizing oral syringes in the NICU. *Neonatal Netw* 2006;25:21–4.
 22. Ligi I, Millet V, Sartor C, et al. Iatrogenic events in neonates: beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring. *Pediatrics* 2010;126:e1461–8.
 23. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
 24. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016;355:i5044. Review. Erratum in: *BMJ* 2016;355:i64164.
 25. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ* 2017;356:j1039.
 26. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102–9.
 27. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 684: delayed umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2017;129:e5–10.
 28. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al.; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med* 2017;377:2445–55.
 29. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:1–18.
 30. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr* 2006;148:585–9.
 31. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L, et al.; Pediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Pediatrics* 2010;126:e1261–318.
 32. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update. *Neonatology* 2017;111:107–25.
 33. Baraldi E, Filippone M. Current concepts: chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946–55.

34. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1153–65.
35. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42:348–55.
36. Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:575–81.
37. Lupton AR, O’Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005;115:673–80.
38. Cools F, Askie LM, Ofringa M, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients’ data. *Lancet* 2010;375:2082–91. Erratum in: *Lancet* 2011;377:1572.
39. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD003666.
40. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008;93:302–8.
41. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725–31.
42. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700–8.
43. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970–9. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362:2235.
44. Fischer HS, Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132:e1351–60.
45. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994;105:434–40.
46. Kiciman NM, Andréasson B, Bernstein G, et al. Thoracoabdominal motion in newborns during ventilation delivered by endotracheal tube or nasal prongs. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:175–81.
47. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006;41:875–81.
48. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD005384.
49. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016;375:1142–51.
50. Kugelman A, Riskin A, Said W, Shoris I, Mor F, Bader D. A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:576–83.
51. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003212.
52. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425–33.
53. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD000510.
54. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660–5.
55. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003063.
56. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al.; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;378:1627–34.
57. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:611–24. Erratum in: *JAMA* 2016;316:1116.

58. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:303–9.
59. Doyle LW, Carse E, Adams AM, et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years. *N Engl J Med* 2017;377:329–37.
60. Kugelman A. Ventilation in preterm infants and lung function at 8 years. *N Engl J Med* 2017;377:1599.
61. Vliegthart RJ, Onland W, van Kaam AH. Ventilation in preterm infants and lung function at 8 years. *N Engl J Med* 2017;377:1600–1.
62. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015;373:1497–506.
63. Baud O, Maury L, Lebail F, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016;387:1827–36.
64. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal administration of udesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:86–95.
65. Van de Bor M, Van Bel F, Lineman R, Ruys JH. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Dis Child* 1986;140:1125–30.
66. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:617–22.
67. Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. *Arch Dis Child* 1994;71:F107–10.
68. Rozycki HJ, Sysyn GD, Marshall MK, Malloy R, Wiswell TE. Mainstream end-tidal carbon dioxide monitoring in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1998;101:648–53.
69. Kugelman A, Zeiger-Aginsky D, Bader D, Shoris I, Riskin A. A novel method of distal end-tidal CO₂ capnography in intubated infants: comparison with arterial CO₂ and with proximal mainstream end-tidal CO₂. *Pediatrics* 2008;122:e1219–24.
70. Mukhopadhyay S, Maurer R, Puopolo KM. Neonatal transcutaneous carbon dioxide monitoring--effect on clinical management and outcomes. *Respir Care* 2016;61:90–7.
71. Kugelman A, Golan A, Riskin A, et al. Impact of continuous capnography in ventilated neonates: a randomized, multicenter study. *J Pediatr* 2016;168:56–61.e2.
72. Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD002771.
73. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001814.
74. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* 2013;131:e881–93. Review. Erratum in: *Pediatrics* 2013;132:174.
75. Stenson BJ. Oxygen saturation targets for extremely preterm infants after the NeOProm trials. *Neonatology* 2016;109:352–8.

NELEA MĂTRĂGUNĂ^{1,2}, SVETLANA COJOCARI^{1,2}, LILIA BICHIR-THOREAC^{1,2}

FACTORII DE RISC ASOCIAȚI HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA COPII

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific de cardiologie pediatrică

²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”

SUMMARY

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN

Key words: risk factors, children, high blood pressure, obesity

Background. Essential hypertension (HT) is a multifactorial pathology, which may have its roots in childhood. Some of the risk factors are present from the intrauterine period, others appear in childhood and evolve, and therefore they persist throughout the life.

Purpose of the study: Estimation of risk factors that cause the appearance of hypertension in children.

Research material and methods: The study included 115 hypertensive children, aged 10-18 years, which were divided into 3 research groups: group I – 35 normal weight hypertensive children (HT, NW), group II – 36 overweight hypertensive children (HT, OW) and group III – 44 obese hypertensive children (HT, OB). Risk factors were estimated according to a specially developed questionnaire. Homocysteine (HC) was assessed by ion-exchange liquid chromatography method, and 25 OH vit D was determined by the immunochemical method with chemiluminescence detection (CLIA).

Results: Most children with HT in the research, in the category of OW and OB have a sedentary lifestyle and an unbalanced diet. Among prenatal risk factors, feeding errors were noted during pregnancy ($p < 0.01$), which were more frequent in the mothers of children, who were associated with HT and OB (group III of the research). The highest serum values of HC, relative to the control group, were found in children, which were associated with 2 risk factors – HT and OB (13.24 ± 0.8888 vs. 6.1 ± 0.23 mol / L; $p < 0.001$). The lowest values of 25-OH vit D, relative to the control group, had children, which were associated with HT and OB (18.21 ± 0.835 vs. 32.22 ± 0.48 ng / mL; $p < 0.001$), or were associated with HT and OW (20.5 ± 0.96 vs. 32.22 ± 0.48 ng / mL; $p < 0.001$). 25-OH vit. D was negatively correlated with lipid profile parameters, proinflammatory markers and serum and urinary catecholamines.

Conclusions:

- Family planning, improving the health of parents in order to prevent premature pregnancies, giving birth to children with low birth weight, encouraging long-term natural nutrition could reduce the number of children suffering from HT and OB.
- The modifiable risk factors must be influenced (removed or at least diminished) through a responsible attitude, which must be directed towards the pediatric population exposed to the increasing risk.
- Although some evidence has been presented, which demonstrates the role of hypovitaminosis D and hyperhomocysteinemia in achieving HT and OB, further studies are needed to demonstrate the causal link.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: факторы риска, дети, артериальная гипертензия, ожирение

Введение: Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является многофакторной патологией, которая может проявиться в детском возрасте. Одни факторы риска появляются во внутриутробном периоде, другие позднее, и сохраняются на протяжении всей жизни.

Цель исследования: определение факторов риска в развитии артериальной гипертензии у детей.

Материалы и методы: в исследовании были включены 115 детей с АГ в возрасте 10-18 лет, которые были разделены на 3 группы исследования: I группа – 35 детей с АГ и нормальным весом (АГ, НВ), II группа – 36 детей с АГ и избыточной массой тела (АГ, ИВ) и III группа – 44 детей с АГ и ожирением (АГ, ОЖ). Факторы риска были выявлены методом анкетирования. Гомоцистеин (Hcy) был определен методом ионообменной жидкостной хроматографии, а 25 ОН vit D определялся иммунохимическим методом с хемилюминесцентным детектированием (CLIA).

Результаты: Большинство детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением ведут малоподвижный образ жизни и питаются несбалансированно. Среди пренатальных факторов риска были выявлены ошибки питания во время беременности ($p < 0,01$), которые чаще встречались у матерей детей с АГ и ожирением. Самые высокие значения сывороточно гомоцистеина были обнаружены у детей с 2 факторами риска – АГ и ожирением ($13,24 \pm 0,8888$) по сравнению с контрольной группой ($6,1 \pm 0,23$ моль / л) ($p < 0,001$). Самые низкие значения 25-ОН vit. D по сравнению с контрольной группой были определены у детей с АГ и ОЖ ($18,21 \pm 0,835$ против $32,22 \pm 0,48$ нг/мл; $p < 0,001$) и у детей с АГ, ИВ ($20,5 \pm 0,96$ против $32,22 \pm 0,48$ нг/мл; $p < 0,001$). 25-ОН vit. D отрицательно коррелировал с параметрами липидного профиля, провоспалительными маркерами, а также с сывороточными и мочевыми катехоламинами.

Выводы:

- Планирование семьи, продвижение здорового образа жизни среди родителей, предотвращения рождения детей с низкой массой тела, а также поощрение долгосрочного естественного вскармливания, может сократить число детей, страдающих от АГ и ожирения.
- Исключение или уменьшение влияния модифицированных факторов риска на здоровье детей.
- Несмотря на то, что были представлены некоторые доказательства роли гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии в развитии АГ и ожирения, необходимы дальнейшие исследования, демонстрирующие причинно-следственную связь в развитии данных заболеваний.

Introducere. Alimentația nesănătoasă, hipodinamia, obezitatea – au contribuit la majorarea prevalenței HTA esențiale și scăderea vârstei de debut al acesteia [1-8]. Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost factori atribuiți doar patologiilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe [9-12]. Perioada prenatală poate fi o altă perioadă sensibilă, în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului [13-15].

Cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA și a biomarkerilor noninvazivi care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament. Unele studii au arătat o puternică asociere independentă între hipovitaminoza D, hiperhomocisteinemie cu riscul cardiovascular. Deși este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D și a hiperhomocisteinemiei ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă [16-30].

Scopul studiului. Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale la copii.

Материалы и методы. Studiul a inclus 115 copii hipertensivi cu vârsta 10-18 ani, care în funcție de IMC (indicele

masei corporale), au fost divizați astfel: lotul I – 35 copii hipertensivi normoponderali (HTA, NP), lotul II – 36 copii hipertensivi supraponderali (HTA, SP) și lotul III – 44 copii hipertensivi obezi (HTA, OB). Loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ în funcție de gener. ($X^2=2,533$; $p>0,05$). Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale Ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016]. IMC – raportul între greutate (kg) și înălțimea la pătrat (m^2) a fost calculat după măsurarea înălțimii și determinarea greutății corporale, prin cântărire cu un cântar standardizat, pentru fiecare participant la studiu.

Pentru estimarea pluridirecțională a factorilor de risc cu care se confruntă copilul hipertensiv, pacienții incluși în cercetare au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: ancheta factorilor de risc prenatali și ereditari, nocivitățile familiale și ancheta nutrițională. Analiza factorilor de risc tradiționali a fost suplimentată cu estimarea influenței hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemiei în abordarea copilului hipertensiv. Homocisteina (Hcy) s-a apreciat prin metoda cromografiei lichidiene cu schimb de ioni, iar 25 ОН vit D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminescență (CLIA).

Estimarea impactului factorilor de risc prenatali și ereditari

S-a constatat că numai 30 (85,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) din cei hipertensivi obezi nu

au o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate. O anamneză agravată în gener.erația I de rudenie prin obezitate au avut 8 (22,2%) copii din lotul II și 8 (18,3%) copii din lotul III. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în gener.erația II de rudenie s-a înregistrat la 3 (8,6%) copii din lotul I, 10 (27,8%) copii din lotul II și la 14 (31,8%) copii din lotul III, iar la 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii supraponderali și la 19 (43,2%) din copiii hiper-

tensivi obezi – s-a constatat o anamneză heredofamilială agravată prin obezitate în ambele gener.erații de rudenie. Diferențele înregistrate au avut valoare statistică semnificativă ($X^2=58,98$; $p<0,001$). Cât privește anamneza heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, moarte subită și diabet zaharat tip II – nu am evidențiat diferențe statistice semnificative între loturile cercetate (pentru toate $>0,05$) (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție anamneza heredocolaterală

N		Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44		X ²	p
		%	N	%	N	%	N		
IMA	nimeni	26	74,3	29	81	35	80	7,626	>0,05
	gener. I			4	11	2	4,5		
	gener. II	9	25,7	3	8,3	7	16		
HTA	nimeni	6	17,1	5	14	7	16	11,364	>0,05
	gener. I	3	8,6	12	33	12	27		
	gener. II	20	57,1	10	28	13	30		
	gener. I și II	6	17,1	9	25	12	27		
AVC	nimeni	32	91,4	31	86	37	84	1,473	>0,05
	gener. II	3	8,6	4	11	6	14		
	gener. I și II			1	2,8	1	2,3		
Moartea subită	nimeni	35	100	33	92	43	98	8,335	>0,05
	gener. I					1	2,3		
	gener. II			3	8,3				
Obezitate	nimeni	30	85,7	8	22,2	3	6,8	58,98	<0,001
	gener. I			8	22,2	8	18,2		
	gener. II	3	8,6	10	27,8	14	31,8		
DZ	nimeni	27	77,1	26	72	23	52	11,117	>0,05
	gener. I	1	2,9						
	gener. II	4	11,4	9	25	16	36		
	gener. I și II	3	8,6	1	2,8	5	11		

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de evoluția sarcinii la mame, a fost fără diferențe statistice semnificative, cu excepția erorilor de alimentație în perioada gravidității ($p<0,01$), care s-au atestat mai frecvent la mamele copiilor care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării) (tabelul 2).

Cât privește analiza comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii, am constatat că 4 (11,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) din cei hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din copiii hipertensivi obezi – s-au născut prin operație cezariană. Diferențele înregistrate între loturi au avut semnificație statistică ($X^2=15,419$; $p<0,001$). Insuficiența forțelor

de contracție în naștere s-a înregistrat la 5 (14,3%) din mamele copiilor din lotul I la 3 (8,3%) din mamele copiilor din lotul II și la 8 (18%) din mamele copiilor din lotul III. Însă, aceste diferențe nu au avut și veridicitate statistică ($X^2=3,894$; $p>0,05$). S-au născut cu circulara cordonului ombilical în jurul gâtului 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 16 (44,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 20 (45,5%) din copiii hipertensivi normoponderali. Diferențele, de asemenea, nu au avut veridicitate statistică semnificativă ($X^2=3,811$; $p>0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de trauma suportată în naștere ($X^2=1,974$; $p>0,05$). Patologia în cauză s-a înregistrat la un copil (2,9%) din lotul I, la 3 (8,3%) din lotul II și la 5 (11,4%) din lotul III.

Tabelul 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția sarcinii

	Total 115 copii hipertensivi							X ²	p
	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44				
	N	%	N	%	N	%			
Toxicoza	nu	22	62,9	19	53	22	50	1,386	>0,05
	da	13	37,1	17	47	22	50		
Anemie	nu	19	54,3	18	50	19	43	0,988	> 0,05
	da	16	45,7	18	50	25	57		
HTA în sarcină	nu	34	97,1	33	92	40	91	1,324	>0,05
	da	1	2,9	3	8,3	4	9,1		
Iminență de avort	nu	23	65,7	20	56	27	61	0,766	>0,05
	da	12	34,3	16	44	17	39		
Acutizarea bolilor cronice	nu	32	91,4	33	92	39	89	0,268	>0,05
	da	3	8,6	3	8,3	5	11		
Fumatul în timpul sarcinii	nu	35	100	35	97	41	93	2,776	>0,05
	da			1	2,8	3	6,8		
Erori în alimentația gravidei	nu	24	68,6	23	64	14	32	13,047	<0,01
	da	11	31,4	13	36	30	68		
DZ gestațional	nu	34	97,1	36	100	42	96	1,622	>0,05
	da	1	2,9			2	4,5		

Majoritatea copiilor din cercetare s-au născut la termen. Prematate s-a constatat la 7 (20%) pacienți din lotul I, la 5 (14%) din lotul II și la 8 (18%) din lotul III. Postmatur s-au născut: un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) copii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$) (tabelul 3).

Tabelul 3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii

	Total 115 copii hipertensivi							X ²	p	
	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44					
	N	%	N	%	N	%				
Evoluția nașterii	la termen	27	77,1	28	78	35	80	2,353	>0,05	
	premat	7	20	5	14	8	18			
	suprapurtat	1	2,9	3	8,3	1	2,3			
	cezariană	4	11,4	20	56	15	34	15,419	<0,001	
	fiziologică	31	88,6	16	44	29	66			
	normală	22	62,9	29	81	28	64	3,894	>0,05	
	accelerată	8	22,9	4	11	8	18			
	insuficiența forțelor de contracție	5	14,3	3	8,3	8	18			
	circulara cordonului ombilical	nu	26	74,3	20	55,6	24	54,5	3,811	>0,05
		da	9	25,7	16	44,4	20	45,5		
traumă natală	nu	34	97,1	33	91,7	39	88,6	1,974	>0,05	
	da	1	2,9	3	8,3	5	11,4			
scorul Apgar	5					1	2,3	7,476	>0,05	
	6			1	2,8	1	2,3			
	7	7	20	8	22,2	13	29,5			
	8	17	48,6	15	41,7	21	47,7			
	9	11	31,4	11	30,6	8	18,2			
10			1	2,8						

La analiza dezvoltării fizice în primul an de viață am constatat că normotrofi în primul an de viață au fost 32 (91,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 26 (72,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 29 (65,9%) din cei hipertensivi obezi. Numai 3 (8,6%) din copiii lotului I, un copil (2,8%) din lotul II și 2 (4,5%) din lotul III au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost: 9 (25%) copii din lotul II și 13 (29,5%) copii din lotul III. Aceste diferențe înregistrate au fost statistic semnificative ($X^2=12,802$; $p<0,01$) (tabelul 4).

La criteriul alimentație artificială de la naștere am stabilit: 9 (25,7%) copii din lotul I, 7 (19,4%) copii din lotul II și 15 (34,1%) din lotul III au fost hrăniți cu amestecuri

lactate. Au fost alimentați natural, însă cu o durată < de 3 luni – 3 (8,6%) copii din lotul I, 13 (36,1%) copii din lotul II și 5 (11,4%) din din lotul III; 3-6 luni au fost alimentați la sân 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 6 (13,6%) din copiii hipertensivi obezi; 6-12 luni au fost alăptați: un copil (2,9%) din lotul I, 2 (5,6%) din copii din lotul II și un copil (2,3%) din lotul III. Majoritatea copiilor, însă, au fost alimentați natural > de 12 luni: 22 (62,9%) din copiii hipertensivi normoponderali, 12 (33,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 17 (38,6%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele constatate au avut veridicitate statistică semnificativă ($x^2=20,872$; $p<0,01$) (tabelul 4).

Tabelul 4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alimentația și dezvoltarea în primul an de viață

		Total 115 copii hipertensivi						x^2	p
		Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Dezvoltarea fizică în 1 an de viață	normotrof	32	91,4	26	72,2	29	65,9	12,802	<0,01
	hipotrofie	3	8,6	1	2,8	2	4,5		
	paratrofie			9	25	13	29,5		
Alimentația na- turală	nu	9	25,7	7	19,4	15	34,1	20,872	<0,01
	< 3 luni	3	8,6	13	36,1	5	11,4		
	3-6 luni			2	5,6	6	13,6		
	6-12 luni	1	2,9	2	5,6	1	2,3		
	>12 luni	22	62,9	12	33,3	17	38,6		

Analiza nocivităților familiale

Deși fără veridicitate statistică semnificativă ($X^2 =2,03$; $p>0,05$) între loturile de cercetare, mai frecvent impactul climatului psihologic nefavorabil în familie asupra valorilor tensionale, a fost observat la copiii hipertensivi normoponderali (n=12; 34,3%), față de copiii hipertensivi supraponderali (n=10; 27,8%) și cei obezi (n=13; 29,5).

Nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate nici în funcție de climatul psihologic la școală ($X^2=1,67$; $p>0,05$): climat nefavorabil, condiționat de diferite conflicte cu profesorii, colegii de clasă – s-a raportat în 9 (25,7%) cazuri la copiii din lotul II, în 5 (13,9%) cazuri la copiii hipertensivi supraponderali și în 9 (20,5%) cazuri la cei din lotul III (tabelul 5).

Tabelul 5. Caracteristica comparativă a loturilor în funcție de prezența stresului cronic

Variabile		Lotul I Hipertensivi normoponde-rali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponde-rali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44		X^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Climatul psiho- logic în familie	necunoscut	1	2,9	4	11,1	3	6,8	2,03	>0,05
	satisfăcător	22	62,9	22	61,1	28	63,6		
	nesatisfăcător	12	34,3	10	27,8	13	29,5		
Climatul psiho- logic în școală	nefavorabil	9	25,7	5	13,9	9	20,5	1,67	>0,05
	favorabil	21	60	24	66,7	28	63,6		
	necunoscut	5	14,3	7	19,4	7	15,9		

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nocivitățile familiale, cum ar fi consumul de alcool ($X^2=5,29$; $p>0,05$) și fumatul ($X^2=10,39$; $p>0,05$), nu a evidențiat, de asemenea, diferențe cu semnificație statistică. Fumatul pasiv a fost înregistrat în 3 (8,6%) din

famiile copiilor din lotul I, în familia unui copil (2,8%) din lotul II și a copil (2,3%) din lotul III. Fumatul activ se practică de către 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) copii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi (tabelul 6)

Au gustat alcool 5 (11,4%) copii din lotul III, 3 (8,3%) copii din lotul II și 1 copil (2,9%) din din lotul I. Au recunoscut că folosesc frecvent alcool un copil (2,3%) din lotul III, 2 copii (5,6%) din din lotul II și un copil (2,9%) din

lotul I. Se obișnuiește consumul de alcool în familiile a 10 (22,8%) dintre copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) dintre familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) ale celor hipertensivi normoponderali (tabelul 7).

Tabelul 7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nocivitățile familiale

		Lotul I HTA, NP N=35		Lotul II HTA, SP N=35		Lotul III HTA, OB N=44		X ²	p
		N	%	N	%	N	%		
Fumat	nimeni	19	54,3	19	52,8	20	45,5	10,39	>0,05
	părinții			1	2,8	1	2,3		
	alte persoane, care locuiesc cu copilul	3	8,6						
	fumează copilul	5	14,3	6	16,7	7	15,9		
	copilul a încercat să fumeze			1	2,8	2	4,5		
Consumul de alcool	nimeni	28	80	26	72,2	28	63,6	5,29	>0,05
	părinții	4	11,4	5	13,9	9	20,5		
	alte persoane, care locuiesc cu copilul	1	2,9			1	2,3		
	copilul frecvent	1	2,9	2	5,6	1	2,3		
	copilul a încercat alcool	1	2,9	3	8,3	5	11,4		

Marea majoritate a copiilor hipertensivi din categoria celor supraponderali, precum și a celor obezi preferă un mod de viață sedentar și moderat sedentar: 15 (41,7%) din copiii supraponderali și 15 (34,1%) din copiii obezi practică mersul activ mai mult de de 30 min zilnic, totodată petrec în fața televizorului, a calculatorului mai mult de 2 ore; iar 14 (38,9%) din copiii supraponderali și 15 (34,1%) din cei obezi – practică mersul activ mai mult de de 30 minute în zi și se află în fața televizorului sau calculatorului mai mult de de 2 ore. Cât privește copiii

hipertensivi normoponderali, 14 (40%) dintre aceștia sunt moderat activi, iar 5 (14,3%) – sedentari, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc pentru dezvoltarea excesului ponderal. Este îngrijorător și faptul că numai 2 (5,6%) din copiii supraponderali, 2 (4,5%) din cei obezi și un copil (2,9%) normoponderal preferă modul activ de petrecere a timpului liber. Aceste diferențe înregistrate între loturi au fost statistic semnificative ($\chi^2=28,77$; $p<0,001$) (tabelul 8).

Tabelul 8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea timpului liber

	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi- vi obezi N=44		X ²	p
	N	%	N	%	N	%		
activ	1	2,9	2	5,6	2	4,5	28,77	<0,001
moderat activ	15	42,9	5	13,9	1	2,3		
moderat sedentar	14	40	15	41,7	15	34,1		
sedentar	5	14,3	14	38,9	26	59,1		

Notă:

- activ – frecventarea secțiilor sportive; aflarea în fața calculatorului, televizorului mai puțin de 2 ore
 - moderat activ – sport ne profesional sau alte activități dinamice; timpul în fața calculatorului, televizorului mai puțin de 2 ore
 - moderat sedentar – mers activ mai mult de 30 min zilnic; în fața calculatorului, televizorului mai mult de 2 ore
 - sedentar – mers activ mai puțin de 30 min zilnic; în fața calculatorului, televizorului mai mult de 2 ore
- Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) copii, marea majoritate a copiilor din cercetare (n=101; 87,8%) nu au această obișnuință sănătoasă ($\chi^2=21,67$; $p<0,05$) (fig.1).

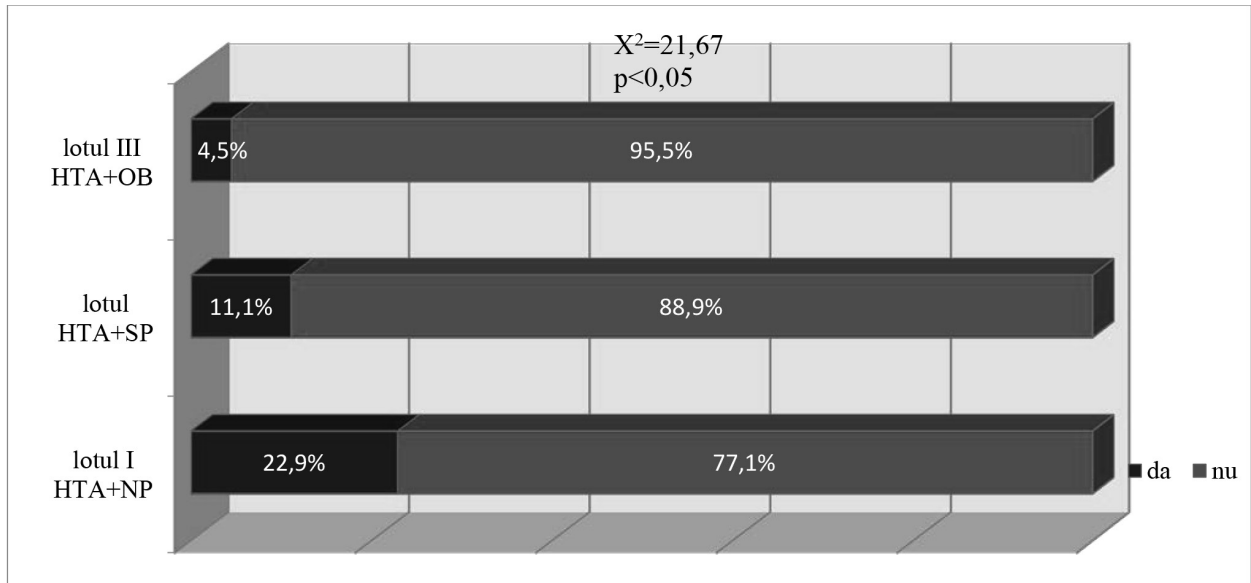


Fig. 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de practicarea a gimnasticii matinale

Cultura de alimentare în familie

Respectă regimul alimentat corespunzător vârstei numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali. Se alimentează de 1-2 ori în zi, însă cu produse sănătoase 11 (31,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) copii din lotul II și 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi. Consumă preferabil produse de tip fast-food – 15 (42,9%) copii din

lotul I, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 10 (22,7%) copii din lotul III. Încalcă regimul alimentar și consumă produse de fast-food de către 6 (17,1%) din copiii hipertensivi normoponderali, 14 (38,9%) din copiii hipertensivi supraponderali și 27 (61,4%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate între loturi au fost cu semnificație statistică concludentă ($X^2=18,33$; $p<0,01$) (fig. 2).

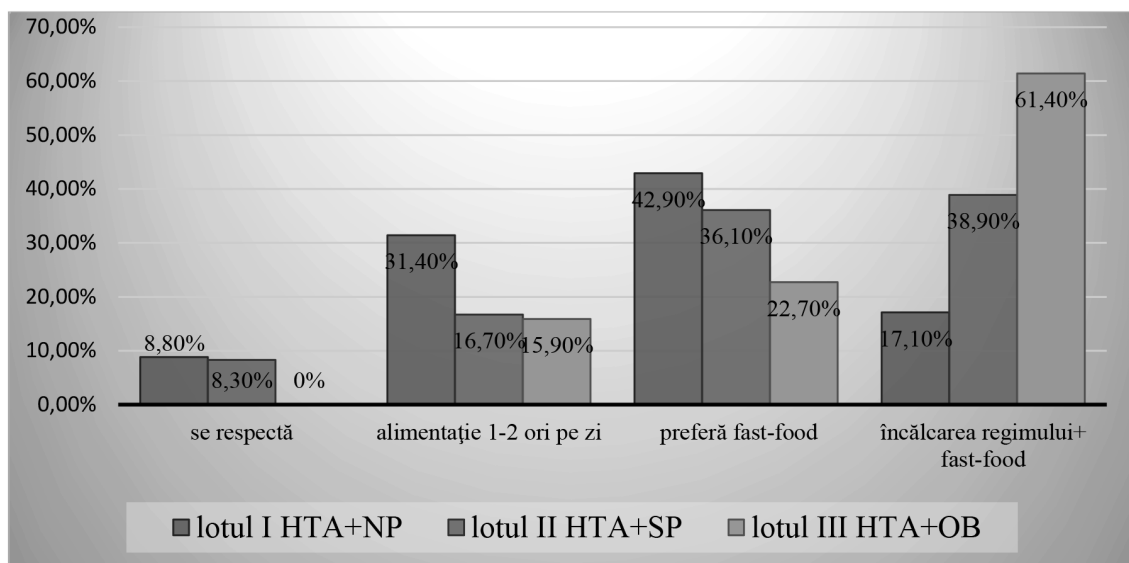


Fig. 2. Respectarea regimului alimentar în funcție de loturile de cercetare

În familiile copiilor incluși în cercetare se consumă frecvent produse sărate și moderat sărate, numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 4 (11,1%) din copiii hipertensivi supraponderali își limitează consumul de sare. Produse moderat sărate preferă 23 (65,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 21 (58,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 19 (43,2%) din copiii

hipertensivi obezi. Consumul de produse sărate l-au menționat 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 11 (30,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 25 (56,8%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative ($\chi^2=12,25$; $p<0,001$) (tabelul 9).

Tabelul 9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de sare

Consum de sare	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=35		Lotul III Hipertensivi obezi N=44		X ²	p
	N	%	N	%	N	%		
	puțin sărat	3	8,6	4	11,1	0		
moderat sărat	23	65,7	21	58,3	19	43,2		
sărat	9	25,7	11	30,6	25	56,8		

Notă:

- puțin sărat – se adaugă puțină sare în timpul preparării bucatelor
- moderat sărat -se adaugă sare în bucatelile deja pregătite în timpul consumului

Au menționat că preferă grăsimile vegetale numai 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali și 2 (5,6%) dintre copiii hipertensivi supraponderali. Majoritatea copiilor incluși în cercetare consumă mai des grăsimi animale: 20 (57,1%) copii din lotul I, 18 (50,0%) copii din

din lotul II și 15 (34,1%) din lotul III. O alimentație cu grăsimi mixte a fost raportată de 10 (28,6%) copii din lotul I, 16 (44,4%) copii din lotul II și de 29 (65,9%) din lotul III. Diferențele înregistrate între loturi au avut veridicitate statistică semnificativă: $\chi^2=15,78$; $p<0,05$ (fig.3).

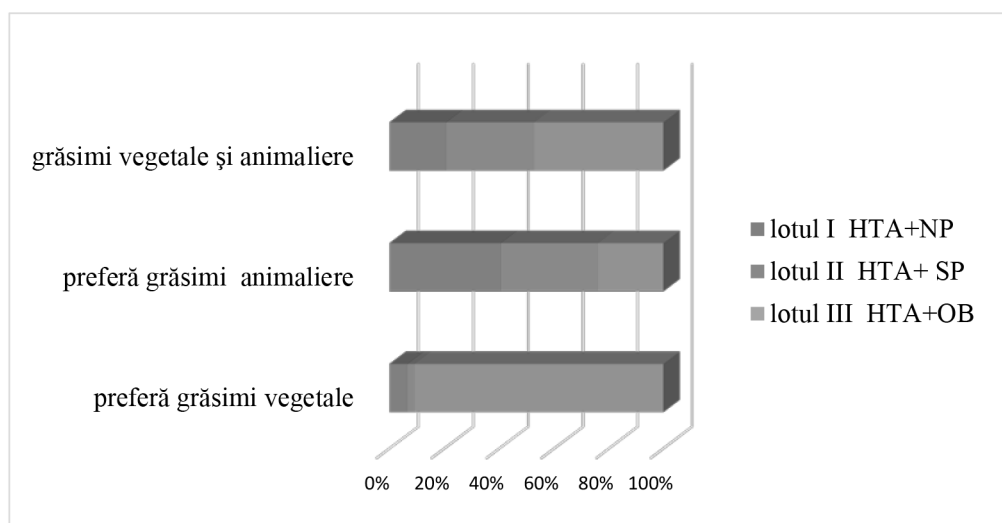


Fig.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de grăsimi

Consumă glucide ușor asimilabile zilnic 9 (25,7%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 32 (72,7%) copii hipertensivi obezi. Consumă aceste produse de 1-2 ori pe săptămână 21 (60%) din lotul I, 13 (36,1%) copii din lotul II și 32 (72,7%) din lotul III. Nu consumă glucide

ușor asimilabile numai 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 3 (8,3%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) dintre cei obezi. Diferențele înregistrate între loturi erau statistic semnificative ($\chi^2=17,581$; $p<0,01$) (tabelul 10.).

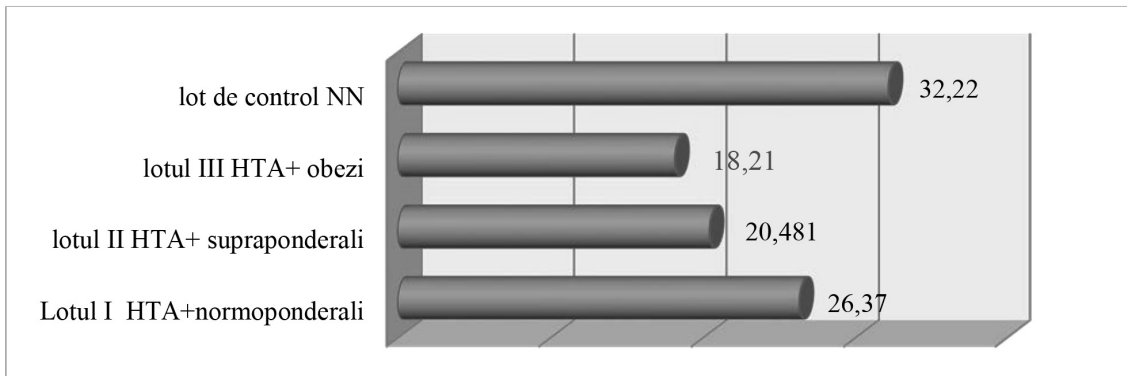
Tabelul 10. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de glucide

		Total 115 copiii hipertensivi						x ²	p
		Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=35		Lotul III Hipertensivi obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Consum de glucide ușor asimilabile	nu preferă	5	14,3	3	8,3	3	6,8	17,581	<0,01
	1-2 ori pe săptămână	21	60	13	36,1	9	20,5		
	zilnic	9	25,7	20	55,6	32	72,7		

Studierea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale la copii

Un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25-OH vitaminei D s-a constatat în toate loturile de cercetare. Însă cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu loturi martor, au fost înregistrate la copiii care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$) sau supraponderabilitatea

($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali ($26,37 \pm 1,06$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$). Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Totodată copiii hipertensivi supraponderali nu au prezentat indici semnificativ diferiți față de copiii obezi după nivelul seric al 25-OH vitaminei D ($20,5 \pm 0,96$ vs $18,21 \pm 0,835$ ng/mL; $p > 0,05$) (Fig.4).



Notă p_{0,1} <0,001 p_{0,2} <0,001 p_{0,3} <0,001 p_{1,2} <0,001 p_{1,3} <0,001 p_{2,3} >0,05

Fig. 4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul 25-OH vitaminei D

Dintre corelațiile cu semnificație statistică ale 25-OH vitaminei D urmărite menționăm o corelație pozitivă a acesteia cu adiponectina serică ($r = 0,29$; $p < 0,01$) și negativă cu colesterolul total ($r = -0,29$; $p < 0,01$), LDL-C ($r = -0,22$; $p < 0,01$), cu leptina serică ($r = -0,40$; $p < 0,01$), markerii proinflamatorii (TNF α : $r = -0,20$; $p < 0,05$ și

respectiv PCR hs: $r = -0,38$; $p < 0,01$) și catecolaminele serice (noradrenalina $r = -0,26$; $p < 0,01$) și urinare (noradrenalina: $r = -0,16$; $p < 0,05$). Prezintă interes și corelația negativă a 25-OH vitaminei D cu homocisteina serică ($r = -0,40$; $p < 0,01$) (fig. 5).

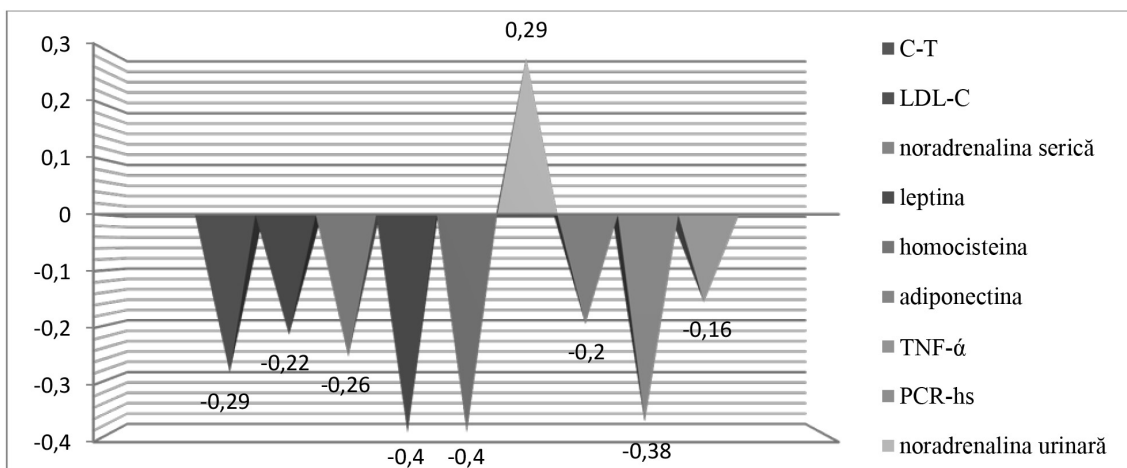
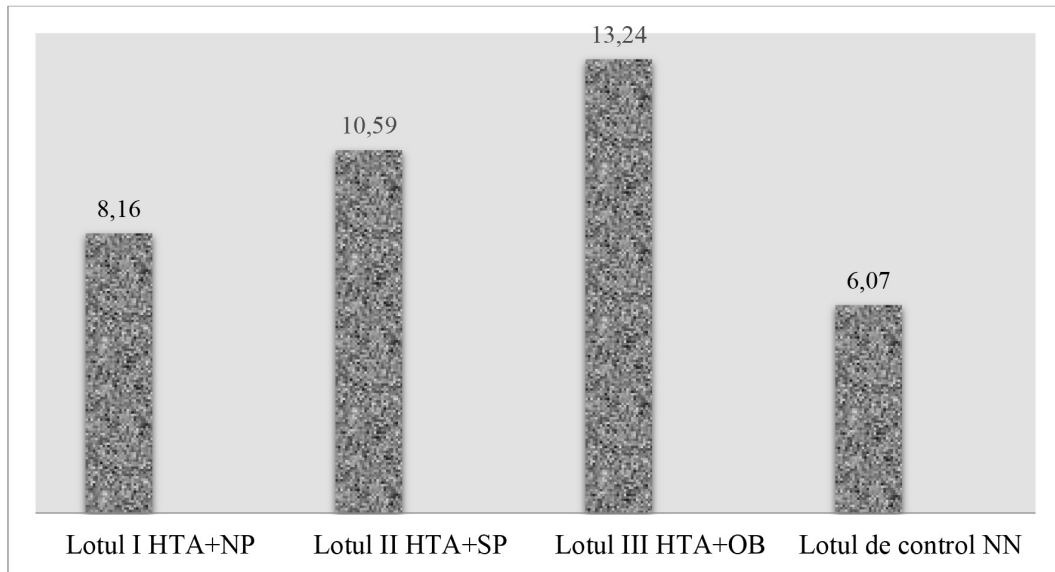


Fig. 5. Corelațiile cu semnificație statistică ale vitaminei D

Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale la copii

Valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică faptul că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Vom menționa că cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale homocisteinei s-au înregistrat la copiii care au asociat 2 factori de risc – hipertensiunea

arterială și obezitatea ($13,24 \pm 0,89$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a atestat la copiii hipertensivi supraponderali ($10,59 \pm 0,70$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, s-au depistat la copiii care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) ($8,16 \pm 0,54$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$) (fig.6.).



Notă: p_{0,1} <0,001 p_{0,2} <0,001 p_{0,3} <0,001 p_{1,2} <0,01 p_{1,3} <0,001 p_{2,3} <0,05

Fig. 6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al homocisteinei (mol/L)

Nivelul homocisteinei serice a corelat pozitiv cu valorile LDL-C ($r=0,29$; $p<0,01$), insulina serică ($r=0,18$; $p<0,05$), noradrenalina serică ($r=0,19$; $p<0,05$), leptina serică ($r=0,25$; $p<0,01$) și valorile microalbuminuriei ($r=0,21$;

$p<0,01$) (Fig. 3.7.). Totodată, homocisteina serică a corelat negativ cu HDL-C ($r=-0,16$; $p<0,01$), adiponectina serică ($r=-0,22$; $p<0,01$) și 25 - OH vitamina D ($r=-0,40$; $p<0,01$) (fig.7.).

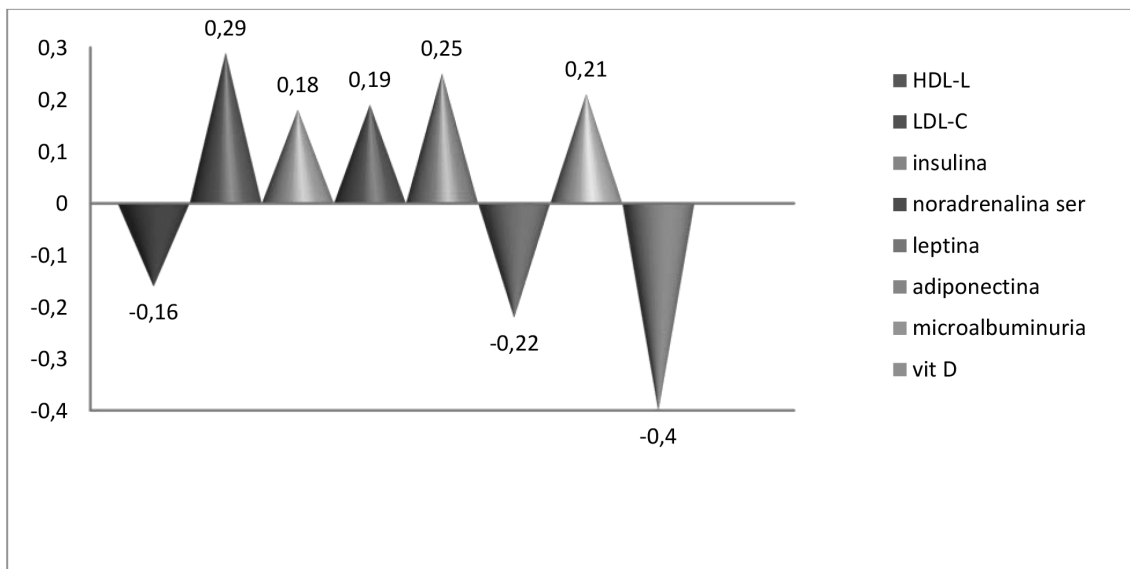


Fig. 7. Corelațiile cu semnificație statistică ale homocisteinei serice

Discuții. Hipertensiunea arterială își poate avea rădăcinile în copilărie. Prin urmare, perioada copilăriei este ținta de acțiune a factorilor de risc cu determinism hipertensiv. Totodată, cercetările din ultimul deceniu sunt axate pe identificarea factorilor noi de risc, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. În prezenta cercetare am analizat factorii de risc tradiționali ai HTA esențiale la copii, precum și rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteiniei în abordarea copilului hipertensiv.

O analiză a tendințelor HTA la nivel mondial a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate (între 13-19%), însă au crescut în țările cu venituri mici (peste 35%) [31]. Aceste constatări denotă efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensionale. Totodată, epidemia de obezitate, consemnată la nivel mondial, inclusiv la copii, face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA. Într-un studiu realizat de Gener.ovesi și colab., HTA s-a diagnosticat la 1,4% din copiii cu greutatea normală, la 7,1% din copiii

supraponderali și la 25% din categoria celor obezi [32]. Riscul relativ pentru realizarea HTA în cazul pacienților supraponderali a fost de 3.26 (CI: 2.5-4.2) [33], bazat pe un model de regresie multiplă, fiind în afară de sex, IMC, cel mai puternic factor determinant al copilului hipertensiv [34]. Într-un alt studiu, la care au participat 57.915 copii, cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani, s-a raportat o prevalență a HTA la copiii cu supraponderabilitate și obezitate între 27 și 47%, în funcție de valorile de referință diferite [35]. Datele studiului efectuat de Zang și Wang pe un număr de 8568 elevi cu vârste între 7 – 18 ani au arătat că atât valorile TAS, cât și ale TAD au crescut progresiv cu vârsta. Prevalența HTA a fost de 24,07% pentru băieți și 22,36% pentru fete, cu o prevalență a supraponderabilității și obezității în cele două grupuri de 14,31% [36]. De fapt, OMS consideră că prevalența obezității atinge pragul epidemiei, iar această creștere este legată, pe de o parte, de schimbările aduse modului de viață, schimbări care facilitează sedentarismul și creșterea în greutate, și, pe de altă parte, de factorii genetici individuali, sau de grup etnic [37, 38]. Sedentarismul în rândul copiilor reprezintă o problemă importantă în toate regiunile lumii. La nivel global, 81% dintre copiii cu vârste cuprinse între 11 și 17 ani nu respectă recomandările OMS de 60 de minute de activitate fizică pe zi. Fetele (84%) au fost mai puțin active, decât băieții (78%) (OMS 2014) [39]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie se mărește densitatea receptorilor α -adrenergici), agregarea plachetară, are loc creșterea neadecvată a minut-volumului în raport cu necesitățile organismului și cu diminuarea metaboliților vasodilatatori (acid lactic, piruvic), în primul rând, de origine musculo-scheletică [40]. În cercetarea noastră, 26 (59,1%) din copiii obezi hipertensivi, 14 (38,9%) din copiii supraponderali hipertensivi, precum și 5 (14,3%) din copiii normoponderali hipertensivi au fost sedentari (*mers activ zilnic mai puțin de 30 de minute, petrec timpul în fața calculatorului/televizorului mai mult de 2 ore pe zi*). Este îngrijorător și faptul că numai 2 (5,6%) din copiii supraponderali, 2 (4,5%) dintre cei obezi și un copil (2,9%) normoponderal – preferă modul activ de petrecere a timpului liber. Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) dintre copiii incluși în cercetare. În consonanță cu acest fapt și încărcările neuropsihice au devenit o normă a vieții contemporane, ceea ce a dus la răspândirea și întinerirea HTA stres-induse. Stresul sever și prelungit conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și celui endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția HTA și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cel mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul – prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale *părinte-copil* prezente la aceste vârste ca urmare a diferenței dintre generații [41, 42]. În cercetarea noastră, deși fără veridicitate statistică semni-

ficativă între loturile de cercetare, mai frecvent impactul climatului psihologic nefavorabil în familie asupra valorilor tensionale a fost observat la copiii normoponderali hipertensivi (n=12; 34,3%), față de copiii supraponderali hipertensivi (n=10; 27,8%) și obezi hipertensivi (n=13; 29,5%). Nu s-au obținut diferențe statistice semnificative între loturile cercetate nici în funcție de climatul psihologic la școală: un climat nefavorabil, condiționat de diferite conflicte cu profesorii, colegii de clasă s-a raportat în 9 (25,7%) cazuri la copiii hipertensivi normoponderali, în 5 (13,9%) cazuri la copiii hipertensivi supraponderali și în 9 (20,5%) cazuri la copiii hipertensivi obezi.

Consumul de alcool și fumatul, alți factori de risc pentru realizarea HTA, mult timp au fost atribuiți doar patologiilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe. Acționând sinergic, aceștia majorează riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare. Conform datelor de literatură, prevalența consumului de alcool în rândul copiilor cu vârsta de 15-19 ani este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți 55% vs fete 38%) și în Europa de Est (băieți 69% vs fete 49%) [20]. Deși tendințele variază în funcție de regiune și de țară, consumul de alcool pe cap de locuitor (vârsta >15 ani) a crescut în ultimii ani în întreaga lume. Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme prin care excesul cronic de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortisol și renină, creșterea nivelurilor plasmatiche de sodiu și calciu [43]. În cercetarea noastră au încercat alcool 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 1 (2,9%) din cei hipertensivi normoponderali. Totodată, au recunoscut un consum frecvent de alcool un (2,3%) copil hipertensiv obez, 2 (5,6%) copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal. Această obișnuință se trage din familie, deoarece în cercetarea noastră se consumă frecvent alcool în familiile a 10 (22,8%) dintre copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) din familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) din familiile celor normoponderali. Aceste estimări sunt subiective, datele fiind colectate din anchetele copiilor/părinților acestora și nu oricine persoană recunoaște acest fapt.

Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [18]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Conform unui studiu, prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (vârsta 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii a fost de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4%

în Indonezia. Conform unui alt studiu mai mult de 30% dintre femei și 40% din copiii din întreaga lume (0-14 ani) sunt expuși pasiv la fumul de țigări [44]. După Xi și colab., consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigări au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri [19]. În cercetarea noastră fumători înrâiți au fost 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) dintre cei obezi. Totodată, o expunere pasivă la fumul de țigări (fumează un părinte, alt membru al familiei, care locuiește cu copilul) s-a constatat în 3 (8,6%) din familiile copiilor hipertensivi normoponderali, în familia unui copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și în familia unui copil (2,3%) hipertensiv obez. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelial să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă nivele joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului. De asemenea, la ei se atestă titre crescute de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [41,42].

În afară de factorii de risc menționați mai sus declanșarea HTA depinde în mare măsură de stilul de viață adoptat joacă un rol foarte important. O alimentație nesănătoasă poate accelera riscul de a dezvolta HTA. De aceea, este important să folosim o dietă echilibrată, care să conțină toate componentele alimentare esențiale. Astfel, o dietă care influențează benefic activitatea sistemului cardiovascular trebuie să respecte piramida alimentară și să fie bazată pe fibre, cereale, produse animale și vegetale bogate în proteine, lactate. Totodată, o dietă sănătoasă ar trebui să fie cât mai săracă în lipide, în special în cele saturate și colesterol.

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fundal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [45]. În cercetarea noastră, au respectat regimul alimentar corespunzător vârstei copilului numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali. Majoritatea copiilor au adoptat, însă, o alimentație nesănătoasă: consumau preferențial produse de tip fast-food 15 (42,9%) copii din lotul I, 13 (36,1%) copii din lotul II și 10 (22,7%) din lotul III. De asemenea, respondenții au menționat preferința pentru grăsimile animale în defavoarea celor vegetale. Consumă frecvent grăsimi animale 20 (57,1%) dintre copiii hipertensivi normoponderali 18 (50,0%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 15

(34,1%) – din cei obezi. Totodată, respondenții utilizează zilnic în alimentație glucide ușor asimilabile, după cum urmează: 9 (25,7%) copii din lotul I, 20 (55,6%) copii din lotul II și 32 (72,7%) din lotul III. Cât privește consumul de sare, consumă produse sărate 9 (25,7%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 11 (30,6%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 25 (56,8%) din cei obezi. Prin urmare, un consum excesiv de sare s-a înregistrat la copiii hipertensivi atât supraponderali/obezi cât și la cei normoponderali. Menționăm că ponderea copiilor hipertensivi obezi care folosesc produse sărate a fost mai mare. Rezultate similare au fost constatate și de alte cercetări. Unele studii evidențiază o corelație pozitivă între aportul de sodiu și TA, după ajustarea pentru vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), consumul de potasiu și alcool. Cu toate acestea, aportul ridicat de sodiu nu este suficient pentru dezvoltarea HTA, deoarece nu toate persoanele cu conținut ridicat de sodiu în dietă o dezvoltă. Acest fenomen se numește sensibilitate la sodiu. Sensibilitatea sporită la sodiu prezintă mai ales pacienții cu HTA severă, pacienții obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, pacienții vârstnici și cei cu hiperaldosteronism [46,47]. Ferreira și colab. au constatat că, asociat cu factorul genetice, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a TA [48].

Alte studii evidențiază că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA cu o rată de la 20% până la 50% [49, 50]. Noi nu am obținut diferențe veridice între loturile de cercetare cu referire la anamneza heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, moarte subită și diabet zaharat tip II. Am stabilit însă o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația I de rudenie la 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 8 (18,3%) din copiii hipertensivi obezi. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația II de rudenie au prezentat 3 (8,6%) copii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) copii hipertensivi supraponderali și 14 (31,8%) din numărul celor obezi. La 2 (5,7%) copii din lotul I, 10 (27,8%) copii din lotul II și la 19 (43,2%) din lotul III s-a constatat o anamneză heredofamiliară agravată prin obezitate în ambele generații de rudenie. Diferențele înregistrate între loturi au prezentat valori statistice semnificative ($X^2=58,98$; $p<0,001$).

Perioada prenatală poate fi o altă perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. În cercetarea noastră, analizând evoluția sarcinii, am obținut diferență cu semnificație statistică între loturile de cercetare numai cu referire la erorile de alimentație în perioada gravidității ($p<0,01$), atestă mai frecvent la mamele copiilor care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării). Există unele

dovezi care indică că rinichii joacă un rol crucial în patogenizarea HTA. În cadrul studiului observational *Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH)* cu participarea a 793 de subiecți din 205 familii, s-a demonstrat că lungimea rinichiului depinde în 50% de cazuri de factorii genetici [95]. Prin urmare, numărul de nefroni depinde de factorii de mediu în restul 50%. Diferiți factori de mediu pot influența nefrogenesea și pot afecta numărul de nefroni și TA a fătului în viața adultă. În primul rând, ei se referă la cantitatea de aport de proteine în timpul sarcinii. S-a demonstrat că descendenții mamelor care au experimentat o cantitate limitată de aport de proteine în timpul sarcinii s-au caracterizat printr-un număr mai mic de nefroni și prin creșterea presiunii sanguine arteriale medii [51]. În diferite studii, experimentale și clinice, s-a estimat că reducerea numărului de nefroni funcționali datorită consumului redus de proteine a variat de la 11% la 30% [97]. În studiile experimentale efectuate pe șobolani, Burdge *et al.* au demonstrat că restricția de admisie a proteinei în timpul sarcinii a redus metilarea ADN a genelor PPAR alfa la urmași [99]. În plus, o astfel de dietă maternă a redus expresia AT1 și AT2 receptorilor la descendenți [99]. Un alt factor ce contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [52]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor care au avut o concentrație plasmatică scăzută a vitaminei A în timpul sarcinii [96, 53]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [54, 55]. Numărul de nefroni fetal este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă [56]. Atât cantitatea de sodiu prea mare cât și cantitatea prea mică de sodiu conduc la reducerea numărului nefronilor la descendenți. Dieta bogată în sodiu reduce activitatea sistemului renină-angiotensină (SRA). Activitatea sistemului renină-angiotensină a rinichiului fetal este necesară pentru creșterea adecvată a rinichilor. Pe de altă parte, aportul prea scăzut de sodiu scade fluxul sangvin prin placentă. Ambele mecanisme par să afecteze negativ numărul de nefroni din rinichii fătului. Într-un alt studiu experimental s-a demonstrat că consumul de etanol în timpul sarcinii reduce numărul de nefroni la făt și are ca rezultat creșterea TA în timpul vieții adulte [57,58]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetal prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiile experimentale [59]. Mecanismele implicate în programarea fetală sunt epigenetice. Modificările epigenetice implică modificarea expresiei genelor fără a schimba materialul genetic. Acestea constau în modificarea structurii sau funcției ADN prin metilarea ADN, modificarea histonei și microARN [110]. Prin urmare, factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetal pot, de asemenea, predispuce la dezvoltarea HTA în viața adultă. Din acest motiv prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de

profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului și a consumului de alcool.

Conform unor, nașterea prematură și/sau greutatea mică la naștere joacă un rol important în realizarea hipertensiunii arteriale la maturitate. O meta-analiză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin TAS mai mare cu 2,6 mm Hg [60].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multiple, incluzând nefrogenesea întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelă, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină [61-62]. În cercetarea noastră majoritatea copiilor s-au născut la termen. Prematuri au fost 7 (20%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 5 (14%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18%) dintre cei obezi. Postmaturii s-au născut un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$). La analiza dezvoltării fizice în primul an de viață am constatat că numai 3 (8,6%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și 2 (4,5%) dintre copiii hipertensivi obezi au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost 9 (25%) copii din lotul I și 13 (29,5%) copii din lotul III. Aceste diferențe înregistrate au avut valori statistice semnificative ($\chi^2=12,802$; $p<0,01$). În baza datelor obținute putem concluziona că modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta la naștere, au un rol important asupra TA la acei copii, la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere.

În ultimul deceniu cercetările s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA, pe lângă cei genetici și tradiționali, cum ar fi – hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia. Percepția asupra faptului că deficitul vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de către Robert Scragg, s-a emis ipoteza că creșterea bolilor cardiovasculare în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în acest [21]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere a numărului publicațiilor pe această temă în ultimii 10 ani. Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanță pentru sistemul cardiovascular, în funcție de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge și a inimii [26, 27,28]. Kung-Ting Kao și colab. au analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici într-o cohortă de tineri obezi (N=229 copii, vârsta de 3-18 ani, 116 băieți). În analiza de regresie ajustată multivariabil, 25 (OH) D a fost semnificativ mai scăzută la copiii cu HTA după ajustarea

țarea pentru IMC (P -trend= 0,004) sau masa totală a grăsimii (P -trend =0,01). Prin urmare, nivelurile mai scăzute de vitamina D au fost observate la copiii cu obezitate și, independent de aceasta, la cei cu HTA [63]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*the National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) D3 și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și indicele de masă corporală. Într-un alt studiu, care a inclus 5281 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani s-a constatat că TAS a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric al 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 < 48,1 nmol/L), decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la <66,2 nmol / L) și mare (ser 25 (OH) D3 666,2 nmol/l) (109,8±0,5 față de 108,2±0,4 și 108,4±0,4 mmHg, $p=0,01$) [29]. În mod similar, într-un studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 <50 nmol/L) a fost asociat cu creșterea TAD și presiune arterială medie. În acest studiu, TAD a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală ($p=0,04$) [30]. Pacifico și colab. au constatat că, odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) D3, a existat o scădere semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD [64]. Petersen și colab., de asemenea, au constatat că fiecare creștere serică cu 10 mmol/l a 25 (OH) D3 a fost asociată cu o valoare a TAD mai scăzută (-0,3 mmHg, interval de încredere 95% -0,6, -0,0) ($p=0,02$) index [65]. Noi am obținut un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25-OH vitaminei D în toate loturile de cercetare. Însă cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (18,21±0,835 vs 32,22±0,48 ng/mL; $p<0,001$) sau supraponderabilitatea (20,5±0,96 vs 32,22±0,48 ng/mL; $p<0,001$), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali (26,37±1,06 vs 32,22±0,48 ng/mL; $p<0,001$). Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Însă copiii hipertensivi supraponderali nu s-au deosebit semnificativ față de copiii obezi după nivelul seric al 25-OH vitaminei D (20,5±0,96 vs 18,21±0,835 ng/mL; $p>0,05$).

Prin urmare, vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară, însă, în pofida acestui fapt, sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra importanța potențială a deficienței vitaminei D ca o problemă majoră de sănătate publică, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

Ipoteza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că creșterea homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede

vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [66]. Homocisteina activează metaloproteinezele și induce sinteza de colagen provocând dezechilibre în raportul elastină/colagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelele ridicate de homocisteină, eventual, scad biodisponibilitatea oxidului nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația. Homocisteina induce inflamația subclinică – contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză [67]. Într-un studiu transversal la care au participat 483 de copii cu vârsta cuprinsă între 7-15 ani, de ambele sexe, s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori care stabilesc un scenariu epidemiologic important al morbidităților prin boli nontransmisibile: genul masculin (PR=3,74; $p<0,01$), vârsta ≥ 12 ani (PR = 2,56; $p<0,01$); supraponderabilitatea (PR=2,32, $p=0,02$), HTA (PR=1,97; $p<0,01$), nivele scăzute de HDL-C (PR=1,21; $p=0,03$); nivele ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62; $p=0,03$) și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteinemiei (PR=1,46; $p=0,02$). [68]. Cu toate acestea, rezultatele studiilor privind această asociere sunt incoerente. Într-o altă metaanaliză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 participanți (4.830 cazuri de HTA) s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p <0,001$) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p<0,001$), dar nu în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p=0,939$) și în studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p=0,297$) [69]. În cercetarea noastră valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile investigate, ceea ce denotă că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Însă, cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale homocisteinei s-au înregistrat la copiii, care au asociat 2 factori de risc – hipertensiunea arterială și obezitatea (13,24±0,888 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,001$). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali (10,59±0,699 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,001$), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, au fost atestate la copiii care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) (8,16±0,54 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,001$).

Prin urmare, având în vedere că factorii indicați mai sus sunt prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelele ridicate de Hcy și scăzute de 25 OH vit D, pentru promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții.

Concluzii

1. Majoritatea copiilor hipertensivi din cercetare, din categoria celor supraponderali, cât și a celor obezi, au un mod de viață sedentar și un regim alimentar

neechilibrat. Se consumă în familiile din care provin preponderent alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt și se utilizează sarea în exces. Datele obținute de noi sunt în consonanță cu datele înregistrate la nivel mondial.

2. Dintre factorii de risc prenatali, s-au remarcat erorile de alimentație ale mamelor în perioada gravidității ($p < 0,01$), care s-au atestat mai frecvent în cazul copiilor, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării). Prin urmare, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului și consumului de alcool.
3. Prematuri s-au născut 20% din copiii hipertensivi normoponderali, 14% din copiii hipertensivi supraponderali și 18% din copiii hipertensivi obezi. Aceste date sugerează că modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta gestațională, au un rol important în apariția valorilor tensionale la acei copii la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere.
4. Cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$) sau supraponderabilitatea ($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$). Totodată, corelația negativă a 25-OH vitamina D cu parametrii profilului lipidic, markerii proinflamatorii și catecolaminele serice și urinare indică asupra faptului că hipovitaminoza D are implicații în verigile patogenice atât ale HTA, cât și ale obezității.
5. Valorile serice cele mai înalte ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii care au asociat 2 factori de risc – hipertensiunea arterială și obezitatea ($13,24 \pm 0,888$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$), ceea ce sugerează faptul că hiperhomocisteinemia prezintă un factor de risc pentru ambele patologii.

Bibliografie

1. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN:0140-6736. Disponibil:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
2. AKBARI, Maryam et al. High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Hypertension*. 2017, vol. 35, pp 1155–1163. ISSN:0263-6352. Disponibil: doi: 10.1097/HJH.0000000000001261.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. In: *The Lancet*. 2017, pp.1-16. ISSN:0140-6736.
4. KALLIOPI, Karatzi et al. Prevalence of hypertension and hypertension phenotypes by age and gender among schoolchildren in Greece: The Healthy Growth Study. In: *Atherosclerosis*. 2017, vol. 259, pp. 128–133. ISSN: 0021-9150.
5. KELISHADI, R., MIRMOGHATAE, P., NAJAFI, H., KEIKHA, M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardiometabolic risk factors. In: *J Res Med Sci*. 2015, vol. 20(3), pp.294–307. ISSN: 1735-1995.
6. KRZYWIŃSKA-WIEWIORSKA, Małgorzata et al. Environmental variation in the prevalence of hypertension in children and adolescents – is blood pressure higher in children and adolescents living in rural areas. In: *Ann Agric Environ Med*. 2017, vol. 24(1) pp.129–133. ISSN: 1898-2263. Disponibil: DOI: 10.5604/12321966.1230678.
7. DE MORAES, AC. et al. IDEFICS consortium Incidence of high blood pressure in children – effects of physical activity and sedentary behaviors: the IDEFICS study: high blood pressure, lifestyle and children. In: *Int J Cardiol*. 2015, vol. 180, pp.165–170. ISSN: 0167-5273.
8. NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19.1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
9. WHO. Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. Gener. eva: *World Health Organization*; 2017e. Disponibil: <https://www.who.int>
10. XI, B., LIANG, Y., LIU, Y et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. In: *Lancet Global Health*. 2016, pp.795–805. ISSN:0140-6736. Disponibil:[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30187-5)
11. ISABEL, C PINTO, DÉBORA, MARTINS. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. In: *J Cardiovasc Med Ther*. 2017, vol. 1, issue 2, pp.1-7. ISSN:1558-2027. Disponibil: <http://www.alliedacademies.org/cardiovascular-medicine-therapeutics/>.
12. CAMPANOZZI, A., AVALLONE, S., BARBATO, A. et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. In: *PLoS One*. 2015, vol.10(4),

- pp.e0121183. ISSN:1932-6203. Disponibil: DOI: 10.1371/journal.pone.0121183
13. BRUMANA, L., ARROYO, A., SCHWALBE, NR. et al. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs. In: *British Medical Journal of Global Health* [citat 25.08.2017]. ISSN:2059-7908 Disponibil:DOI:10.1136/bmjgh-2017-000295.
 14. HAERANI, Rasyid, SYAKIB, Bakri. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. In: *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2016, vol. 48, pp. 320-324. ISSN: 0125-9326.
 15. GOJOWY, Damian, ADAMCZAK, Marcin, WIĘCEK, Andrzej. Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension. In: *Arterial Hypertens*. 2016, vol. 20, no. 4, pp.228–232. ISSN: 0263-6352. Disponibil: DOI: 10.5603/AH.2016.0026.
 16. CARVALHO, L. S., SPOSITO, A. C. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.729–740. ISSN: 0021-9150.
 17. CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. In: *Physiol. Rev*. 2016, vol.96, pp.365–408. ISSN: 1548-9213.
 18. TOMAINO, K et al. Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru. In: *Am J Hypertension*. 2015, vol.28, pp.1017-1023. ISSN:0895-7061. Disponibil:DOI: 10.1093/ajh/hpu264.
 19. RIBEIRO MANDARINO, Natália et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? In: *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2015, vol.9, pp.40-49. ISSN:1874-1924.
 20. CHEN, S., SUN, Y., AGRAWAL, D. K. Vitamin D deficiency and essential hypertension. In: *J. Am. Soc. Hypertens*. 2015, vol. 9, pp. 885–901. ISSN: 1933-1711.
 21. KUNG-TING, Kao et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. In: *Journal of paediatrics and child health*. 2015, vol.51, Issue12, pp.1207-1213. ISSN:1440-1754.
 22. PETERSEN, RA. et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. In: *Br J Nutr*. 2015, vol.114, pp.1647-1655. Disponibil:doi: 10.1017/S0007114515003372. ISSN: 0007-1145.
 23. WEN-RUI, Xu, HONG-FANG, Jin, JUN-BAO, Du. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. In: *Chinese Medical Journal*. 2017, vol.130, Issue 23, pp. 2857- 2862. ISSN: 0366-6999.
 24. STEFAN, PILZ et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, vol.13, pp.404–417. ISSN:1759-5002.
 25. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOULI, Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, vol. 39, issue 2, pp.160-167. ISSN: 1064-1963.
 26. COSTA, Priscila, RIBAS, De Farias et al. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents. In: *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017, vol.37(1), pp.106-116. ISSN: 1989-208X.
 27. KORZENIOWSKA, Katarzyna et al. Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension. In: *Journal of Medical Science*. 2015, vol. 2 (84) , pp.90-96. ISSN: 2345-0592.
 28. VEERABHADRAPPA, Praveen, SCHUTTE, Aletta E, Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping—Is There a Connection? In: *American Journal of Hypertension*, 2017, vol.30, pp. 1151–1152. ISSN:0895-7061. Disponibil:<https://doi.org/10.1093/ajh/hpx141>.
 29. YILDIRIM Ali, et al. Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents. In: *Anatol J Cardiol*. 2016, vol 15(12), pp.1008–1013. ISSN:2149-2263.
 30. SRECKOVIC, Branko, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. In: *Elsevier*. 2017. Vol. 11, pp. 179-182. ISSN: 0020-0190. Disponibil:doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026.
 31. NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19.1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
 32. GENER. OVESI, S. et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. In: *J Hypertension*. 2008, vol. 26, pp.1563–1570. ISSN:0194-911X.
 33. SOROF, JM, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. In: *Pediatrics*. 2004, vol.113, pp.475–482. ISSN: 0022-3476.
 34. KATONA, E. et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. In: *Blood Press* 2011, vol. 20, pp.134–139. ISSN: 0803-7051.
 35. FLECHTNER-MORS, M. et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. In: *Am J*

- Cardiol.* 2015, vol.115, pp.1587–1594. ISSN: 0002-9149.
36. ZHANG, YJ, et al. China's first rare-disease registry is under development. In: *Lancet*. 2011 vol.27, nr.9793, pp.769–70. ISSN: 0140-6736.
 37. BENSON, L., BAER, H., KAELBER, D. Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999–2007. In: *Pediatrics*. 2009, vol.123 (1), pp. 153-158. ISSN: 0031-4005.
 38. PASTUCHA, D. et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood– a pilot study. In: *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010, vol. 154(1), pp.77–82. ISSN: 1213-8118
 39. WHO. Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade. Geneva: World Health Organization, 2014b. Disponibil: <https://www.who.int>
 40. MARTINEZ-GOMEZ, D. et al. Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children. In: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009, vol.163(8), pp. 724-730. ISSN: 1072-4710.
 41. SELEM, SS. et al. Validade da Hipertensão Autorreferida Associa-se Inversamente com a Escolaridade em Brasileiros. In: *Arq Bras Cardiol*. 2013, vol.100(1), pp.52-59. ISSN:0066-782X.
 42. FERRAZZO, KL. et al. Pré-hipertensão, hipertensão arterial e fatores associados em pacientes odontológicos: estudo transversal na cidade de Santa Maria-RS, Brasil. In: *Revista de Odontologia da UNESP*. 2014, vol.43(5), pp.305-313. ISSN:1807-2577.
 43. JENNINGS, G., PARATI, G. Blood pressure up in a puff of smoke. In: *Journal of Hypertension*. 2010, vol.28(9), pp. 1806-1808. ISSN: 0263-6352.
 44. Öberg M. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. In: *Lancet*. 2011, vol. 377, pp.139–46. ISSN: 0140-6736.
 45. ISABEL, C PINTO, DÉBORA, MARTINS. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. In: *J Cardiovasc Med Ther*. 2017, vol. 1, issue 2, pp.1-7. ISSN:1558-2027. Disponibil: <http://www.alliedacademies.org/cardiovascular-medicine-therapeutics/>.
 46. ULBRICH, AZ. et al. Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos. In: *Motriz rev educ fis(Imp.)*. 2011, vol.17(3), pp.424-430. ISSN 1415-9805.
 47. RIBEIRO, MJ. et al. Prevalência do Hiperaldosteronismo Primário em uma Liga de Hipertensão Arterial Sistêmica. In: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009, vol. 92(1), pp.39-45. ISSN:0066-782X.
 48. FERREIRA, JS., AYDOS, RD. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. In: *Ciência and Saúde Coletiva*. 2010, nr.15(1), pp.97-104. ISSN:1413-8123.
 49. EMPAR, Lurbea et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *Journal of Hypertension* 2016, 34:000–000. ISSN:0263-6352. Disponibil: DOI:10.1097/HJH.0000000000001039
 50. BONATI, MT. et al. Heritability of blood pressure through latent curve trajectories in families from the Gubbio population study. In: *J Hypertension*. 2014, vol.32, pp.2179–2187. ISSN:0194-911X.
 51. WOODS, L.L., WEEKS, D.A., RASCH, R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. In: *Kidney Int*. 2004, vol.65, pp.1339–1348. ISSN: 0085-2538.
 52. GOJOWY, Damian, ADAMCZAK, Marcin, WIĘCEK, Andrzej. Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension. In: *Arterial Hypertens*. 2016, vol. 20, no. 4, pp.228–232. ISSN: 0263-6352. Disponibil: DOI: 10.5603/AH.2016.0026.
 53. GOODYER, P et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. In: *Pediatr. Nephrol*. 2007, vol.22, pp.209–214. ISSN: 0931-041X.
 54. SWALI, A et al. Processes underlying the nutritional programming of embryonic development by iron deficiency in the rat. In: *PLoS One*. 2012, vol.7, pp.48-133. ISSN: 1932-6203.
 55. TOMAT, A.L. et al. Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology. In: *Nutrition*. 2013, vol.29, pp.568–573. ISSN: 1475-2891.
 56. KOLEGANOVA, N. et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. In: *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2011, vol.301, pp.344–354. ISSN:1522-1466. Disponibil: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00396.2011>
 57. GRAY, S.P. et al. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. In: *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010, vol.21, pp.1891–1902. ISSN:1533-3450.
 58. GRAY, S.P., CULLEN-MCEWEN, L.A., BERTRAM, J.F., MORITZ K.M. Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid? In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2012, vol.39, pp.807–813. ISSN:1440-1681.
 59. ZARZECKI, M. et al. Exposure of pregnant rats to cigarette-smoke condensate causes glomerular abnormalities in offspring. In: *Kidney Blood Press. Res*. 2012, vol. 36, pp.162–171. ISSN: 1420-4096.

60. MU, M. et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. In: *Archives of Cardiovascular Disease*. 2012, vol.105, pp. 99–113. ISSN: 1875-2136.
61. MĂTRĂGUNĂ, Nelea. *Hipertensiunea arterială esențială la copii*. Masterprint, 2013. 160 p. ISBN: 978-9975-4477-0-6.
62. HAERANI, Rasyid, SYAKIB, Bakri. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. In: *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2016, vol. 48, pp. 320-324. ISSN: 0125-9326.
63. KUNG-TING, Kao et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. In: *Journal of paediatrics and child health*. 2015, vol.51, Issue12, pp.1207-1213. ISSN:1440-1754.
64. PACIFICO, L. et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. In: *Eur J Endocrinol*. 2011 vol.165, pp.603-611. ISSN: 0804-4643.
65. PETERSEN, RA. et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. In: *Br J Nutr*. 2015, vol.114, pp.1647-1655. Disponibil:doi: 10.1017/S0007114515003372. ISSN: 0007-1145.
66. KORZENIOWSKA, Katarzyna et al. Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension. In: *Journal of Medical Science*. 2015, vol. 2 (84) , pp.90-96. ISSN: 2345-0592.
67. KONDZIELLA, D., ZETTERBERG, H., HAUGENER., E., FU, M. Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats Occurs Despite Low Plasma Levels of Homocysteine. In: *Physiol. Res*. 2008, vol.57, pp.487-490. ISSN:0862-8408.
68. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOULI, Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, vol. 39, issue 2, pp.160-167. ISSN: 1064-1963.
69. COSTA, Priscila, RIBAS, De Farias et al. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents. In: *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017, vol.37(1), pp.106-116. ISSN: 1989-208X.

DOINA MOTELICĂ¹, OLGA CÎRSTEA¹, NINEL REVENCO^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE ACTIVITĂȚII FIZICE LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PECULIARITIES OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Keywords: asthma, children, physical activity, overweight, obesity

Background. As a burden of the most common chronic disease in children, pediatric asthma can lead to obesity by imposing physical activity restrictions and through complex inflammatory mechanisms, but pediatric obesity itself is one of the proven factors leading to bronchial asthma in children.

Material and methods. The authors designed an analytic, retrospective, cross-sectional study, that included 80 children aged 7 to 14 years old, all residing within an urban community, without any objective physical limitations or disabilities, of which 30 (37.5%) had a history or current, established diagnosis of bronchial asthma, and 50 (62.5%) did not suffer of asthma. The entire group of recruited children completed the „Questionnaire for physical activity assessment in children” for the week previous to completion, each activity having been assigned by CDC a pre-established MET (metabolic equivalent). The BMI percentile for each child was calculated using the online calculator of the WHO. Statistical analysis of data: *Microsoft Excel, tStudent test.*

Results. Among the entire lot of 80 children recruited, the prevalence of overweight/obesity in the lot of asthmatic children was 0.85 vs. 0.26 in non-asthmatic ones ($PR=3.26$, $p=0.007$). The calculated average weekly MET of asthmatic children had a value of 59.73 compared to 72.68 in non-asthmatic children ($SE=9.34$, $F=1.13$, $p=0.0081$), while the average weekly MET of asthmatic children with a BMI percentile >85 was lower compared to healthy-weight asthmatic children in the study group (56.375 vs. 64.0, $F=5.86$, $p>0.005$).

Conclusions. Pediatric patients aged 7 to 14 years old with asthma had a higher prevalence of overweight/obesity compared to non-asthmatic children in the study group. Compared to their non-asthmatic peers, the physical activity of asthmatic children was more restrictive.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ключевые слова: астма, дети, физическая активность, лишний вес, ожирение

Введение. Являясь бременем наиболее распространенного хронического заболевания у детей, детская астма может приводить к ожирению, накладывая ограничения на физическую активность и через сложные воспалительные механизмы, но само детское ожирение является одним из доказанных факторов, приводящих к бронхиальной астме у детей.

Материал и методы. Авторы разработали аналитическое ретроспективное перекрестное исследование, в которое были включены 80 детей в возрасте от 7 до 14 лет, все проживающие в городской общине, без каких-либо объективных физических ограничений, из которых 30 (37,5%) имели в анамнезе или в настоящее время установленный диагноз бронхиальной астмы, а 50 (62,5%) не страдают астмой. Вся группа завербованных детей заполнила «Вопросник для оценки физической активности у детей» за неделю, предшествующую заполнению, причем каждому виду деятельности был присвоен заранее установленный MET (метаболический эквивалент). Процентиль ИМТ для каждого ребенка рассчитывалась с помощью онлайн-калькулятора ВОЗ. Статистический анализ данных: *Microsoft Excel, tStudent test.*

Результаты. Среди всей партии 80 детей, распространенность избыточного веса / ожирения у детей с астмой составила 0,85 против 0,26 у не-астматических ($PR = 3,26$, $p = 0,007$). Рассчитанная средняя недельная MET детей с астмой имела значение 59,73 по сравнению с 72,68 у детей, не страдающих астмой ($SE = 9,34$, $F = 1,13$, p

= 0,0081), тогда как средняя недельная MET детей с астмой с процентилем ИМТ > 85 была ниже по сравнению со здоровыми детьми-астматиками в основной группе (56,375 против 64,0, F = 5,86, p > 0,005).

Выводы. Педиатрические пациенты в возрасте от 7 до 14 лет с астмой имели более высокую распространенность избыточного веса / ожирения по сравнению с детьми без астмы в основной группе. По сравнению со сверстниками, не страдающими астмой, физическая активность детей-астматиков была более строгой.

Introducere. Astmul bronșic este una din cele mai frecvent întâlnite patologii cronice ale copilăriei, a cărei incidență și prevalență continuă să crească vertiginos, afectând în special copiii din mediul urban [2]. Simptomele astmului bronșic – wheezing-ul, tusea, inclusiv nocturnă sau la efort fizic și dispneea – pot servi drept motiv pentru limitarea activității fizice a unui copil, în consecință asociindu-se alte maladii și dereglări, inclusiv obezitatea [1]. Pe de altă parte, supraponderabilitatea/ obezitatea este o dereglare nutrițională și metabolică complexă, cu consecințe grave pentru sănătatea copiilor, care determină o predispunere la maladii cardiovasculare, diabet zaharat, boli hepatice, dar și astm bronșic [4].

Dovezile clinice sprijină prezența comorbidității dintre astm și supraponderabilitate în populația generală. Studiile au demonstrat rate mai mari ale excesului de greutate / obezitate printre copiii astmatici față de copiii nonastmatici, precum și o incidență mai mare a astmului bronșic la copiii supraponderali / obezi față de cei cu greutate normală [6, 7]. S-a stabilit că anume copiii cu vârsta de 10 ani și mai mult și percentila indicelui masei corporale mai mare de 85 au cel mai mare risc de a dezvolta astm bronșic [5, 6].

Prin urmare, în cazul comorbidității astm bronșic-obezitate este vorba despre o interconexiune bilaterală și bidirecțională, ale cărei implicații în sănătatea copiilor merită studiate și înțelese, pentru a îmbunătăți calitatea vieții acestor pacienți și eficiența măsurilor de asistență medicală, atât terapeutică, cât și preventivă.

Prezentul studiu clinic de prevalență (în secțiune) a inclus 3 ipoteze de lucru referitor la interacțiunea dintre astm bronșic, supraponderabilitate/obezitate și nivelul de activitate fizică al copiilor.

Obiectivele de lucru au fost de a evalua gradul de activitate al copiilor incluși în studiu, în funcție de statutul de astmatic/non-astmatic și severitatea astmului bronșic, în cazul prezenței acestui diagnostic, precum și în funcție de statutul de copil cu masă ponderală normală, supraponderabilitate sau obezitate și de a evidenția eventuale diferențe de vârstă și sex în cadrul lotului de studiu.

Material și metode de investigație. Corelația dintre diagnosticul de astm bronșic, supraponderabilitate sau obezitate și activitatea fizică la copii a fost cercetată în cadrul prezentului studiu analitic în secțiune (de prevalență) efectuat pe un lot de 80 de copii cu vârsta cuprinsă între 7-14 ani, spitalizați în perioada 15 decembrie 2016 – 15 martie 2017 în secția Alergologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Pediatrie nr.1, Pediatrie nr.2 și Alergologie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru copii „Valentin Ignatenco”.

Criteriul de selecție a participanților a fost apartenența la grupul de vârstă 7-14 ani și reședința în mediul urban (municipiul Chișinău), cu scopul de a evita anumite diferențe în ceea ce privește spectrul de activități fizice și accesul la diverse tipuri de activități extrașcolare, în special din domeniul sportiv.

În cadrul studiului noi am analizat corelația dintre statutul de copil supraponderal/ obez (percentila IMC > 85) și diagnosticul de astm bronșic, severitatea simptomelor astmului bronșic, precum și limitarea activității fizice. A fost emisă ipoteza precum că, în comparație cu copiii nonastmatici, copiii diagnosticați cu astm bronșic sunt predispuși la o masă ponderală mai mare, frecvența supraponderabilității/obeziității fiind, de asemenea, mai mare. A doua ipoteză a studiului s-a referit la gradul activității fizice al copiilor astmatici, comparativ cu cei non-astmatici, urmărind să evidențiem că copiii astmatici au o activitate fizică redusă comparativ cu cei sănătoși, în special din contul activităților fizice viguroase. Un alt aspect clarificat în prezentul studiu este că pacienții astmatici cu masă ponderală normală (percentila IMC între 5 și 85), copiii astmatici supraponderali/obezi prezintă simptome ale astmului bronșic de grad diferit și o activitate fizică de asemenea diferită.

Tabelul 1. Distribuția demografică și clinică a lotului de studiu

Caracteristica	Numărul participanților (%)
Sex: M	39(48,75%)
F	41(51,25%) Total: 80
Vârsta : Grup 1(7-10 ani)	30(37,5%)
Grup 2(11-14 ani)	50(62,5%)
Astm bronșic: Da	30(37,5%)
Nu	50(62,5%)
Percentila IMC:	0(0 %)
<5 (subponderal)	53(66,25%)
5-85 (norma)	23(28,75%)
85-95(supraponderal)	4(5%)
>95(obezi)	

Diagnosticul de astm bronșic curent a fost înregistrat din fișele medicale ale pacienților, iar din anamneză – în baza spuselor copiilor și ale părinților lor, și a datelor din fișa medicală ambulatorie. Pentru delimitarea copiilor în baza severității astmului, a fost utilizată clasificarea internațională în funcție de severitate, care ține cont de numărul de crize de astm în timpul unei săptămâni și de numărul de accese nocturne pe parcursul unei luni. Această informație a fost obținută din anamneză, dar și din fișele medicale din secțiile clinice în care au fost internați copiii.

Datele despre masa corpului și înălțime au fost înregistrate în baza măsurărilor efectuate la internare, iar în lipsa acestora – din anamneză sau prin măsurare și cântărire propriu-zisă în timpul evaluării pacientului. Mai târziu, datele despre înălțimea și masa corporală ale fiecărui copil au fost introduse în calculatorul electronic al Organizației Mondiale a Sănătății pentru evaluarea indicelui masei corporale și a percentilei IMC, indicii respectivi fiind introduși în baza de date. Distribuția demografică și clinică a copiilor incluși în studiu este prezentată în Tabelul 1.

Activitatea fizică a copiilor investigați a fost evaluată utilizând o selecție de activități fizice caracteristice acestui grup de vârstă din toate domeniile de activitate – casnică, școlară și extrașcolară. Informația în cauză a fost selectată din Compendiul Activităților Fizice, un Ghid internațional al Centrului American pentru Controlul și Prevenția Maladiilor (CDC), unde fiecărui timp de activitate îi este acordat un echivalent metabolic (MET) [9].

Noțiunea de MET (echivalentul metabolic) este raportul dintre rata metabolică a unei persoane în repaus și rata metabolică a unei persoane care efectuează o activitate fizică. Valoarea MET este echivalentul ratei metabolice în care consumul de oxigen este de 3,5 ml per kilogram de greutate corporală și timp de 1 minut (aproximativ 1,2 kcal/min pentru un om cu masa de 70 kg). De exemplu, o activitate echivalentă cu 2 MET necesită de 2 ori mai mult consum energetic decât activitatea de a sta așezat în repaus [9].

Copiii și părinții lor au selectat activitatea fizică efectuată în cadrul unei săptămâni, numărul de zile în care a fost efectuată, durata acesteia pe parcursul unei zile, pentru ca în final să fie calculat un MET săptămânal al acestei activități.

După indicarea tuturor activităților fizice, este calculat un MET total săptămânal pentru fiecare copil chestionat și evaluat. Chestionarele de acest tip, care evaluează comparativ nivelul de activitate fizică al indivizilor dintr-un grup, includ, de regulă, doar activitățile moderate (MET între 3,0 și 6,0 – 3,5 – 7 kcal/min) și cele viguroase (MET mai mult de 6,0 – mai mult de 7 kcal/min), deoarece frecvența activităților cu un MET mai mic de 3, de regulă, nu variază mult între reprezentanții unui anumit grup de vârstă, fără dizabilități fizice semnificative [5, 6, 7].

De exemplu, MET total săptămânal al unei activități fizice moderate se calculează astfel: 4MET-uri x numărul de minute (x din 60 min) x numărul de zile (x din 7). Baza de date a studiului a fost alcătuită în cadrul programului Microsoft Excel, în care au fost introduse toate datele despre pacienți obținute în cadrul chestionării și evaluării fișelor medicale din secțiile clinice. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul aceluiași program Microsoft Excel, utilizând extensia Analiza Datelor. Testul *t Student* a fost utilizat în calitate de test de semnificație statistică în scop de analiză univariată și multivariată pentru compararea valorilor medii ale grupurilor cu diferite variabile.

Rezultatele investigațiilor.

Pentru a determina corelația dintre statutul de copil astmatic și dezvoltarea fizică (percentila indicelui masei corporale), percentila IMC a fost utilizată drept variabilă dependentă a unei analize de variație, factorul de risc fiind considerat statutul de astmatic sau lipsa astmului bronșic în anamneză/diagnostic. Astfel, copiii astmatici au avut un IMC semnificativ mai mare decât copiii fără astm bronșic din lotul de studiu (Figura 1).

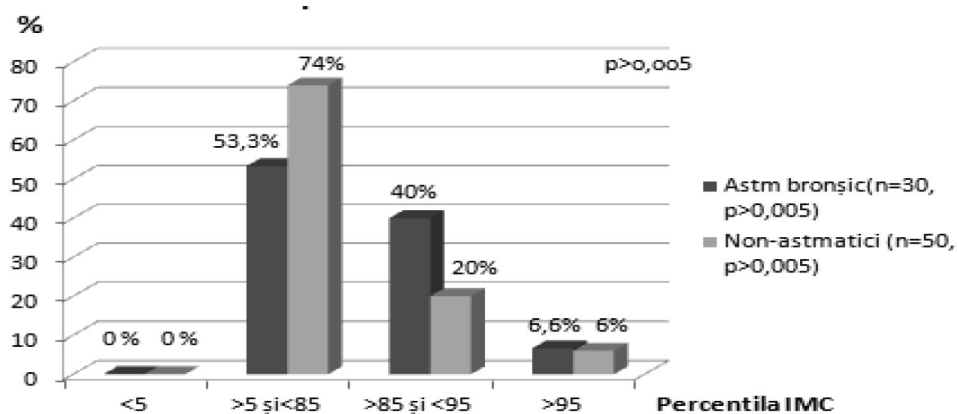


Figura 1. Distribuția lotului de studiu conform percentilei IMC

Analiza de contingență pentru astmul bronșic ca factor de risc în dezvoltarea obezității a relevat următoarele: prevalența supraponderabilității/obezității la copiii astmatici din lotul de studiu este de 0,85, comparativ cu prevalența supraponderabilității/obezității la copiii nonastmatici – 0,26. Prevalența relativă obținută este 3,26, adică riscul dezvoltării supraponderabilității/obezității la copiii cu

astm bronșic din lotul de studiu este de 3,26 de ori mai mare decât la copiii fără astm bronșic. Forța asocierii epidemiologice este respectiv mai mare decât 1 ($3,26 > 1$) ceea ce confirmă faptul că există o legătură între astmul bronșic și supraponderabilitate/obezitate ($F=3,26$, $p=0,007$). Comparativ cu copiii non-astmatici incluși în studiu, copiii astmatici au acumulat în medie un MET

săptămânal mai mic (59,73 vs 72,68, SE=9,34, , F= 1,13, p=0,0081), confirmând ipoteza despre nivelul mai mic al activității fizice al copiilor astmatici față de nivelul acti-

vității fizice al copiilor nonastmatici din lotul de studiu. (Figura 2)

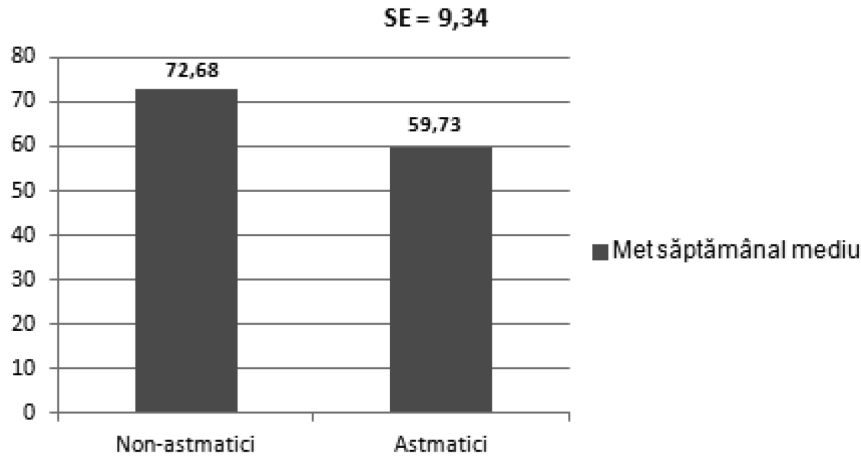


Figura 2. Corelația dintre astmul bronșic și activitatea fizică săptămânală

Analiza de regresie a corelației dintre percentila IMC și activitatea fizică săptămânală a evidențiat un MET săptămânal mediu al copiilor obezi mai mare decât al copiilor cu masă ponderală normală din lotul de studiu (78,8 vs 76,6), în timp ce activitatea fizică a copiilor supraponderali este semnificativ mai mică, comparativ cu cea a copiilor cu masă ponderală normală, dar și a copiilor obezi (62,9 vs 76,6 vs 78,8)(p>0,005). Dintre cei 30 de

copii astmatici, copiii cu astm bronșic ușor persistent au acumulat un MET săptămânal mediu de 59,14 (p>0,005), același indicator la copiii cu astm bronșic moderat persistent a fost de 58,7(p>0,005), iar cei cu astm bronșic sever persistent au acumulat un MET săptămânal mediu relativ mai mare față de precedentele 2 categorii – 71 MET în medie (p>0,005) (Figura 3).

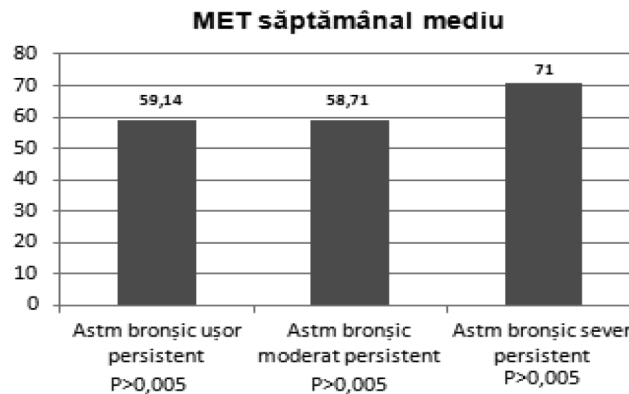


Figura 3. Corelația dintre severitatea astmului bronșic și activitatea fizică săptămânală

Analiza multivariațională de regresie a impactului comorbidității astm bronșic – supraponderabilitate/obezitate a demonstrat o activitate fizică mai mică a copiilor asma-

tici supraponderali și obezi comparativ, cu copiii astmatici cu masa corpului normală (valoarea medie a MET săptămânal 56,375 vs 64,0, F=5,86, p>0,005) (Figura 4).

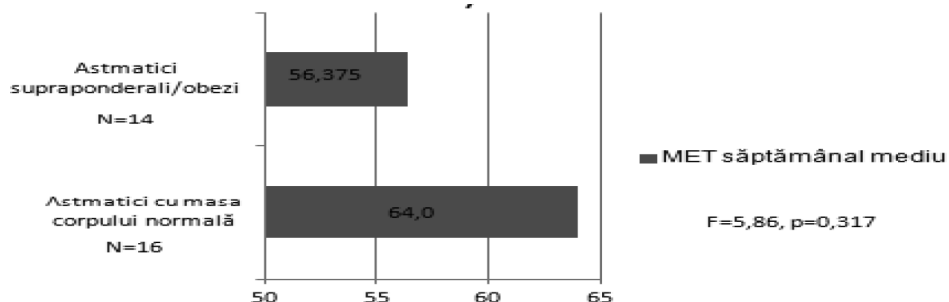


Figura 4. Impactul asocierii astmului bronșic cu supraponderabilitatea/obezitatea asupra activității fizice săptămânale

Dintre cei 30 de copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani, 19(63,3%) au o masă ponderală în limitele normei, 8 (26,6 %) sunt supraponderali și 3 (10%) sunt obezi, comparativ cu cei 34 (68%) de copii cu masă ponderală normală, 15(30%) supraponderali și 1 (2%) copil obez din grupul de vârstă 11-14 ani. Totodată, 20 de copii (66,6%) dintre copiii astmatici au vârsta cuprinsă între 7 și 10 ani, comparativ cu 10 (33,3 %) copii astmatici din grupul de vârstă 11-14 ani.

Copiii mai mici au acumulat un MET săptămânal mediu semnificativ mai mic decât cei din grupul de vârstă 11-14 ani (49,15 vs 77,42) ($p>0,005$), rata participării la activități fizice viguroase a copiilor de 7-10 ani fiind mai mare, comparativ cu cea a copiilor de 11-14 ani (66,6% din copiii mai mici practică activități fizice viguroase, comparativ cu 40 de % din cei de 11-14 ani).

Indiferent de statutul astmatic sau masa corporală, fetele din lotul de studiu au înregistrat o activitate fizică semnificativ mai redusă, comparativ cu băieții (38,67 vs 65,9) ($F=2,17$, $p>0,005$), iar această diferență în activitatea fizică este și mai evidentă printre copiii astmatici din lotul de studiu: fetele astmatice au acumulat un MET săptămânal mediu de 35,1 comparativ cu MET săptămânal mediu al băieților astmatici de 67,2 ($F=3,04$, $p=0,008$).

Discuții. Prezentul studiu a evidențiat un risc semnificativ de dezvoltare a supraponderabilității/obezității printre copiii cu astm bronșic comparativ cu copiii nonastmatici din același lot de studiu, forța asocierii epidemiologice obținută și testele de veridicitate statistică confirmând legătura dintre astmul bronșic și supraponderabilitate/obezitate în grupul de copii investigați.

Rezultatele studiului coincid cu studiile clinice și metaanalizele ce confirmă prezența comorbidității astm bronșic și supraponderabilitate/obezitate atât în populația generală, dar mai ales în cea pediatrică [2, 4, 7]. De asemenea, rezultatele analizei de regresie efectuată de noi au confirmat ipoteza referitoare la diferența de activitate fizică dintre copiii astmatici și nonastmatici de aceeași vârstă: copiii astmatici au acumulat în medie un MET săptămânal mai mic, comparativ cu copiii nonastmatici din lotul de studiu.

Astfel, rezultatele studiului de față sugerează că în lipsa activității fizice suficiente copiii au un risc sporit de a deveni supraponderali, indiferent de statutul lor astmatic, iar acești pacienți din grupul de risc pentru dezvoltarea ulterioară a obezității și a consecințelor acesteia asupra stării de sănătate în general, având și potențialul de a afecta în mod aditiv evoluția astmului bronșic, sau chiar să determine debutul și manifestările tipice ale patologiei date, precum wheezingul, tusea, accesele nocturne. Corelația dintre astmul bronșic și supraponderabilitate este mai probabil bidirecțională, iar impactul acesteia este bine studiat: pacienții astmatici supraponderabili sau obezi solicită mai frecvent ajutorul medical de urgență, sunt mai frecvent internați în staționare, au o activitate

fizică mai limitată și lipsesc mult mai frecvent de la școală.

Copiii care evită efortul fizic au o probabilitate mai mică de a controla ambele maladii, aceasta presupunând mai multe eforturi de ordin fizic, emoțional și financiar pentru familie, sistemul de sănătate, sistemul de învățământ [5, 6].

În cadrul studiului am identificat comorbiditatea astm bronșic și supraponderabilitate sau obezitate, stabilind la copiii în cauză valori medii săptămânale ale MET mai reduse, comparativ cu copiii astmatici cu masa corpului normală, ceea ce sugerează o influență negativă aditivă a acestor maladii în cazul prezenței lor concomitente, deși ar putea fi vorba și de un efect invers, în caz de inactivitate fizică, determinată fie de exacerbările astmului la efort, fie de un exces de protecție din partea părinților, copiii astmatici pot deveni supraponderali sau obezi.

Activitatea fizică a copiilor astmatici din lotul de studiu nu a variat semnificativ în funcție de gradul de severitate al astmului, copiii cu astm bronșic sever persistent acumulând un MET săptămânal mediu mai mare față de copii astmatici cu masă ponderală normală și supraponderabilitate, în special din contul înotului, sugerând aplicarea acestei măsuri de intervenție preventivă și terapeutică din partea personalului medical responsabil și a familiei pentru a preveni dezvoltarea consecințelor obezității și agravarea astmului bronșic. S-a recus la această măsură la o etapă tardivă, dacă ținem cont de persistența astmului. O mare parte din copiii astmatici chestionați percep astmul bronșic drept un impediment pentru practicarea sportului, fiind influențați și de precauția exagerată/neîntemeiată a părinților.

Aceste temeri sunt în contradicție cu recomandările de management terapeutic al astmului, care prevăd că majoritatea copiilor astmatici pot participa pe deplin la activități fizice viguroase, în special dacă se desfășoară și o perioadă de pregătire pentru a preveni obstrucția bronșică.

Majoritatea copiilor supraponderali/obezi din lotul de studiu au vârsta cuprinsă între 11-14 ani, aceștia înregistrând și o rată mai mică de participare la activități fizice viguroase, fiind evident riscul pe care îl implică inactivitatea fizică în dezvoltarea fizică, în special în cazul în care copilul suferă și de astm bronșic. Aceste rezultate evidențiază necesitatea implementării unor programe de sănătate și activitate fizică de la o vârstă cât mai fragedă, căutând mai multe motive și argumente în favoarea practicării sportului decât în detrimentul acestuia, în special în cazul unor maladii cronice precum astmul bronșic [3].

Indiferent de statutul astmatic sau masa corporală, fetele din lotul de studiu au o activitate fizică semnificativ mai redusă, comparativ cu băieții (38,67 vs 65,9) ($F=2,17$, $p>0,005$), această diferență fiind și mai evidentă printre copiii astmatici din lotul de studiu: fetele astmatice au acumulat un MET săptămânal mediu de 35,1, comparativ cu valorile aceleiași indicator al băieților astmatici –

67,2 ($F=3,04$, $p=0,008$). Aceste rezultate se pot datora în parte și riscului mai mare al fetelor de a dezvolta astm bronșic, care poate determina și gradul scăzut de activitate fizică [2, 3, 4].

Unul din principalele avantaje ale prezentului studiu îl reprezintă chestionarul utilizat pentru evaluarea activității fizice, care a inclus activități fizice atât moderate, cât și viguroase din toate spectrele de activitate cotidiană, efectuate pe parcursul unei săptămâni întregi, incluzând și durata de timp aproximativ exactă de efectuare a unei activități pe parcursul unei zile. Precizia datelor acumulate a fost asigurată de utilizarea informației din anamneză, obținută atât de la copii, cât și de la părinți, în timp ce datele referitoare la severitatea astmului bronșic au fost colectate din fișele medicale, reprezentând un diagnostic stabilit obiectiv în baza anamnezei și a testelor de evaluare a funcției pulmonare.

Concluzii. Obezitatea și astmul bronșic reprezintă maladii cu incidență sporită și prevalență semnificativă în rândul populației pediatrice. Această corelație clinică este bidirecțională și are un efect negativ asupra stării de sănătate a copiilor afectați, precum și un impact negativ asupra activității fizice a acestora. Datele obținute în urma studiului arată că pacienții diagnosticați cu astm bronșic au o prevalență mai mare a supraponderabilității/obezității față de copiii fără astm bronșic, iar activitatea fizică a copiilor astmatici este mai mică comparativ cu semenii lor nonastmatici.

Din datele studiului rezultă că băieții sunt, în general, mult mai activi decât fetele, indiferent de prezența sau absența diagnosticului de astm bronșic, dar această diferență este și mai evidentă în cazul copiilor astmatici. Asocierea dintre diagnosticul de astm bronșic și supraponderabilitate/obezitate este un factor limitant aditiv pentru activitatea fizică printre copiii astmatici, astmul bronșic fiind unul din factorii de risc pentru dezvoltarea obezității și limitarea activității fizice la copii.

Supraponderabilitatea și obezitatea se atestă mai frecvent ca entitate clinică în grupul de vârstă 11-14 ani, acești copii având și o activitate fizică mai redusă comparativ cu copiii cu același statut astmatic și categorie de masă ponderală din grupul de vârstă 7-10 ani.

Medicii pediatri care monitorizează copiii astmatici au sarcina de a evalua cu atenție copiii supraponderali și obezi din acest grup, pentru a lua în considerare modificările în schemele de tratament și a oferi recomandări referitoare la modul de viață, ce ar diminua riscul comorbidității astm bronșic/obezitate și efectele sale aditive asupra stării de sănătate. Este nevoie de o abordare multilaterală pentru a explica copiii astmatici, părinților acestora și medicilor de familie necesitatea sporită a activității fizice în rândul acestor copii.

Activitatea fizică orientată spre îmbunătățirea stării fizice generale, la fel ca și activitățile care îmbunătățesc în timp aspectele fiziopatologice ale astmului, precum înotul, ar trebui să fie intens promovate în cadrul strategiilor de control al astmului în școală, familie și în mediul academic/clinic medical. Astmul indus de efort trebuie privit drept un indicator al controlului deficitar al astmului bronșic fiind considerat mai degrabă o necesitate de a spori nivelul de activitate fizică, decât o scuză pentru inactivitatea unui copil.

Bibliografie

1. **Farah S., Salome C.** Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. // *Respirology*, 2012, Vol. 17, p.412-421.
2. **Lamoshi A.Y., Cottrell L.E.** Impacts of Asthma – Obesity Association's on Children's Moderate and Vigorous Physical Activities. // *Global Journal of Medical Research: K Interdisciplinary*, 2015, Vol. 15, No.1, p.1-6.
3. **Mohanan S., Tapp H., McWilliams A., Dulin M.** Obesity and asthma: Pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 2014, Vol. 239, No. 11, p.1531–1540.
4. **Navarro B., Eslava A., Monge J.** Relationship among obesity, asthma and pulmonary function. // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 2011, Vol.68, p.157-168.
5. **PCN-54** „Astmul bronșic la copil”, Chișinău, 2008.
6. **Saydah S., Bullard K.M., Imperatore G., Geiss L., Gregg E.W.** Cardiometabolic risk factors among US adolescents and young adults and risk of early mortality. // *Pediatrics*, 2013, Vol. 131, p. 679-686.
7. **Wiesenthal E.N., Fagnano M., Cook S., Halterman J.S.** Asthma and overweight/obese: double trouble for urban children. // *Journal of Asthma*, 2016, Vol.53, No.5, p.485-491.
8. <http://asthma.net/coping/sports/>
9. http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/pa_intensity_table_2_1.pdf
10. <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
11. <http://www.medscape.com/viewarticle/740801>
12. <http://www.patientcareonline.com/asthma/asthma-and-obesity-always-worse-together>

LUCIA PÎRȚU^{1,2}, INA PALII^{1,2}, TATIANA STECLARI^{1,2}, IULIA RODOMAN^{1,2}, VERONICA EȘANU^{1,2}

IMPORTANȚA MONITORIZĂRII AMBULATORII AUTOMATE A TENSIUNII ARTERIALE

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

Key-words: high blood pressure, children, prevention

Background. Nowadays, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is widely used, which provides a fuller picture of blood pressure (BP) values and its variability during the day and night.

Materials and methods: Eighty children aged 10-18 years with high BP values were enrolled in the study. In comparison, 31 children with normal BP values were interpreted. The ABPM was performed by DIASYSOFT version 4.6.4. The following indices were analyzed: 1. the average values for BP during the day, night and 24 hours; 2. time index; 3. circadian variations of BP; 4. the type of diurnal BP profile.

Results: Mean values of BP are significantly higher in hypertensive, versus normotensive children ($133,01 \pm 0,68 / 74,3 \pm 0,77$ versus $106 \pm 5,07 / 67,7 \pm 1,24$ mmHg). Hypertensive children in 48 (60,1%) of cases had increased pulse pressure but normotensive patients had only optimal values. The patients from the baseline group in 45,6% of cases had high variability of BP in 24 hours; in 38% of cases – daytime BP; in 3,9% of cases – night-time BP. In the patients of the control group was not detected any variability above the normal values of the BP. From all the patients with increased morning BP, in 83,3% of cases, its increasing speed was above the normal limits, in comparison to 9,2% of cases in the children who had normal-increased morning BP ($p < 0,01$). In hypertensive patients, the non-dipper day profile was found in 51 (63,7%) patients versus 5 (16,1%) ($p < 0,01$); The diurnal dipper-type profile (normal) was found more frequently in normotensive children ($n=26$; 83,9%) versus hypertensive children ($n=24$; 30%, $p < 0,01$). The night-picker daytime profile was reported only in the baseline group, and the over-dipper profile was registered in 1 (3,2%) normotensive child.

Conclusion: Hypertensive children more frequently have been found with high variability of BP and high pulsatile pressure, with an increased BP morning rate and with a non-dipper pathological profile. These values have an unfavorable prognosis in adulthood cardiovascular pathology.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: высокое артериальное давление, дети

Введение. В настоящее время, широко используется суточный мониторинг артериального давления (АД), который дает более ясную картину значений АД и его вариабельности в течение дня и ночи.

Материалы и методы: В исследование было включено 80 детей с повышенным артериальным давлением, в возрасте 10-18 лет. Для сравнения были обследованы 31 детей с нормальными значениями АД. Суточный мониторинг АД был выполнен с использованием DIASYSOFT версии 4.6.4. Были проанализированы следующие показатели: 1. средние значения АД в течение дня, ночи и 24 часов; 2. индекс времени; 3. циркадные вариации АД; 4. тип дневного профиля.

Результаты: Средние значения АД значительно выше у гипертоников по сравнению с нормотензивными детьми ($133,01 \pm 0,68 / 74,3 \pm 0,77$ против $106 \pm 5,07 / 67,7 \pm 1,24$). У детей с гипертонической болезнью в 48 (60,1%) случаях было повышенное пульсовое давление, а у нормотензивных пациентов были зарегистриро-

вани только оптимальные значения. Пациенты в базовой группе в 45,6% случаев имели высокую вариабельность 24-часового АД; в 38% случаев – дневного АД; в 3,9% случаев – АД ночью. У пациентов контрольной группы не было выявлено вариабельности за пределами нормы АД. Из общего числа пациентов, у которых обнаружили, что увеличение АД в утренние часы превышало норму, в 83,3% случаев, и его скорость увеличения была выше нормы, по сравнению с 9,2% случаев у детей, у которых было зарегистрировано увеличение АД утром в пределах нормы ($p < 0,01$). У пациентов с гипертонической болезнью дневной профиль типа non-dipper был обнаружен у 51 (63,7%) пациентов против 5 (16,1%) ($p < 0,01$). Суточный профиль типа dipper (норма) чаще встречался у детей с нормотензией ($n = 26$; 83,9%) и детей с гипертонической болезнью ($n = 24$; 30%, $p < 0,01$). Профиль дневной „night-picker” был зарегистрирован только у пациентов основной группы, а профиль „over-dipper” был зарегистрирован у 1 (3,2%) нормотензивного ребенка.

Выводы: У детей с гипертонической болезнью чаще обнаруживается высокая вариабельность ТА и высокое пульсовое давление, со скоростью увеления АД в утренние часы и с патологическим профилем типа „non-dipper” – показатели с неблагоприятным прогноз для сердечно-сосудистой патологии в зрелом возрасте.

Introducere. În prezent, pe scară largă se utilizează monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale, care oferă o imagine mai completă a valorilor tensiunii arteriale (TA) și reflectă variabilitatea acestora în timpul zilei și al nopții. Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) prevede un număr mare de măsurări și prezintă informații privind media valorilor TA timp de 24 de ore, zi și noapte, variabilitatea TA, indicele de timp, gradul de micșorare a TA în orele nocturne, viteza de creștere a TA în orele matinale etc. [1, 7].

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale are un rol important în prognozarea afectării organelor-țintă. La copiii cu patern nocturn de tip „non-dipper” și la cei cu valori ale TA peste normă, în orele nocturne, mai frecvent se depistează afectarea organelor-țintă și ei au un prognostic negativ în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare ulterior în viață [1, 5, 6]. Variabilitatea circadiană a TA are o valoare predictivă în afectarea organelor-țintă, în special la cei cu un istoric familial de hipertensiune arterială. Un șir de studii au demonstrat că în 50-79% din cazuri variabilitatea TA se datorează eredității, precum și unor evenimente din perioada perinatală [3, 4].

În analiza curbelor diurne ale TA se impune studierea gradului de creștere al TA în orele matinale, de la 4⁰⁰ până la 10⁰⁰, comparativ cu valorile minime ale TA din orele nocturne (2⁰⁰-4⁰⁰). Estimarea gradului de creștere al TA în orele matinale are importanță clinică, deoarece s-a demonstrat că creșterea rapidă a TA în această perioadă mărește riscul complicațiilor cardiovasculare și moartea subită. Studiul Framingham a demonstrat că în 70% din cazuri moartea subită survine între orele 7⁰⁰-9⁰⁰ comparativ cu alte perioade ale zilei. Aceste fenomene se pot explica prin faptul că în orele matinale se înregistrează activarea vădită a sistemului simpatoadrenal, sistemului renină-angiotensină, funcției glucocorticoide, creșterea agregării trombocitelor și a funcției fibrinolitice a sângelui [1, 2].

Material și metode. În studiu au fost incluși 80 de copii cu HTAE (lotul de bază) spitalizați în secția de cardiologie pediatrică a IMSP IM și C, în vârstă de 10-18 ani. Pentru comparație au fost examinați 31 de copii (lotul de control) spitalizați în aceeași unitate spitalicească, care

prezentau valori normale ale tensiunii arteriale. Selecția copiilor „din lotul de control” a urmărit apartenența la intervalul de vârstă de 10-18 ani, cu indici staturo-ponderali care corespund vârstei după tabelele percentilice. MAATA fost efectuată utilizând aparatul DIASYSOFT version 4.6.4. (recorder DII02000403). Înainte de efectuarea MAATA inițial pacienții nu au administrat medicație antihipertensivă timp de 3-4 zile, inclusiv în ziua de investigație. Au fost analizați următorii indici:

- Valorile medii pentru TAS și TAD în perioada de zi, noapte și în 24 de ore.
- Indicele de timp (% Δ) – procentul valorilor TA mai mari decât cele normale.
- Variațiile circadiene ale TA.
- Tipul profilului diurn: dipper, non-dipper, over-dipper, night-picker.

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabelele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „ χ^2 ”. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student.

Rezultate: Tensiunea arterială se caracterizează prin variații importante în timpul zilei și nopții. Valorile medii ale TAS și TAD, conform rezultatelor MAATA, sunt net superioare la copiii lotului de bază, comparativ cu cei din lotul de control (tabelul 1).

Conform tabelului 1, rezultă că nu doar valorile TA de oficiu diferă între loturile cercetate, dar și parametrii MAATA, cu autenticitate statistică înaltă.

Valorile peste 53 mm Hg ale presiunii pulsatile se asociază cu un risc crescut al evenimentelor cardiovasculare ulterior în viață. Studiind acest parametru în cadrul cercetării de față, am atestat o incidență crescută a presiunii pulsatile crescute la 48 (60,1%) de copii hipertensivi. În cadrul lotului de control nu s-au atestat valori ale presiunii pulsatile peste cele normale.

Tabelul 1 Indicii hemodinamicii centrale conform MAATA

Variabila	Lotul de bază	Lotul de control
Valorile medii 24 de ore		
TAS (mm Hg)	133,01±0,68	106±5,07***
TAD (mm Hg)	74,3±0,77	67,7±1,24***
P _{puls.} (mm Hg)	55,5±1,21	37,21±2,16***
Δ TAS (%)	49,84±2,04	2,0±0,95***
Δ TAD (%)	28,03±2,24	4,44±1,58***
Valorile medii zi		
TAS (mm Hg)	137,31±0,75	107,8±1,44***
TAD (mm Hg)	76,0±0,80	69,0±1,25***
P _{puls.} (mm Hg)	57,47±1,23	37,7±2,27***
Δ TAS (%)	52,06±2,17	0,88±0,6***
Δ TAD (%)	26,0±2,30	2,9±1,32***
Valorile medii noapte		
TAS (mm Hg)	119,81±0,84	100,1±1,54***
TAD (mm Hg)	69,01±0,90	63,1±1,27***
P _{puls.} (mm Hg)	50,19±1,6	34,5±2,06***
Δ TAS (%)	44,3±3,16	1,3±1,25***
Δ TAD (%)	33,79±3,42	3,75±2,01***

Δ(%) – indicele de timp (procentul valorilor TA peste percentila 95)

*** – $p < 0,001$ – lotul de bază, comparativ cu cel de control

Valorile medii ale variabilității TAS și TAD (24 de ore și zi) la copiii lotului de bază sunt mai mari, cu veridicitate statistică, comparativ cu datele subiecților de control. Variabilitatea TA în orele nocturne este mai mare la copiii hipertensivi, dar fără veridicitate statistică.

Analizând ponderea subiecților cu variabilitate peste valorile normale ale TA, s-a constatat că pacienții lotului de bază în 45,6% din cazuri aveau variabilitate înaltă a TAS 24 de ore; în 38% din cazuri – TAS zi; în 3,9% din cazuri – TAS noapte; în 21,5% din cazuri – TAD 24 de ore; în 19% din cazuri – TAD zi și în 5,1% din cazuri – TAD noapte. La pacienții lotului de control nu s-a depistat variabilitate peste limitele normale ale TAS sau TAD.

Ritmul circadian al TA prevede o diminuare a TA în orele nocturne și o creștere spre dimineață. În cazul când creșterea TA în orele matinale, comparativ cu cele nocturne, depășește 56,6 mm Hg pentru TAS și 36 mm Hg pentru TAD, este considerată patologică. Studiind acest parametru la subiecții incluși în studiu, am constatat că valoarea medie de creștere a TAS în orele matinale a constituit 39,7±1,43 mm Hg, iar la copiii lotului de control – 27,7±2,26 mm Hg ($p < 0,001$), depășind norma în 12,1% din cazuri la copiii hipertensivi. Valoarea medie de creștere a TAD în orele matinale la pacienții hipertensivi a constituit 22,4±0,88 mm Hg, iar la copiii din lotul de control – 15,5±2,26 mm Hg ($p < 0,01$), depășind norma în 5,05% din cazuri la copiii lotului de bază. La pacienții lotului de control creșteri matinale ale TAS sau TAD peste limitele normei nu s-au înregistrat.

Un indicator important în prognosticul complicațiilor hipertensiunii arteriale este viteza de creștere a TA în

orele matinale, valori normale fiind până la 10 mm Hg/oră pentru TAS și 6 mm Hg pentru TAD [7]. Valoarea medie a vitezei de creștere a TAS în orele matinale la subiecții lotului de bază era de 7,2±0,15 mm Hg/oră, iar la copiii lotului de control – 5,4±0,31 mm Hg/oră ($p < 0,001$); a TAD – 4,9±0,13 mm Hg/oră și, respectiv, 3,2±0,32 mm Hg/oră ($p < 0,001$). Din totalul pacienților la care s-au depistat creșteri ale TAS în orele matinale ce depășeau valorile normale, în 83,3% din cazuri (în medie 13,6±0,26 mm Hg/oră) și viteza de creștere a acesteia era peste limitele normei versus 9,2% din cazuri (în medie 6,74±0,19 mm Hg/oră) la copiii care aveau creșterea matinală a TAS în limitele normei normă ($p < 0,01$). Viteza de creștere a TAD la copiii cu creșteri matinale ale TAD peste cele normale a constituit în medie 8,2±0,38 mm Hg/oră versus 4,7±0,21 mm Hg/oră, depășind în 100% din cazuri norma versus 21,3% din cazuri la copiii cu creșterea matinală a TAD în limitele normei.

Din cele expuse mai sus reiese că la pacienții lotului de bază în 12,1% din cazuri – TAS și în 5,05% din cazuri – TAD au marcat creșteri peste limitele normei în orele matinale, totodată la ei înregistrându-se și o viteză de creștere a acestora mai mare decât norma, ceea ce se asociază cu un risc crescut al evenimentelor cardiovasculare sau de moarte subită ulterior în viață. Totodată, trebuie menționat că, în 71,4% din cazuri, acești pacienți acuzau cefalee matinală.

Conform rezultatelor MAATA a fost consemnată o deosebire semnificativă între loturile de studiu după tipul profilului diurn, calculat după gradul de micșorare al TAS și TAD în orele nocturne în raport cu cele de zi.

La pacienții lotului de bază profilul diurn de tip „non-dipper” al TAS s-a atestat la 51 (63,7%) de pacienți versus 5 (16,1%) copii din lotul de control ($p < 0,01$); profilul diurn de tip „non-dipper” al TAD s-a depistat la 34 (42,5%) de subiecți din lotul de bază și la 3 (9,7%) din lotul de control ($p < 0,01$). Profilul diurn de tip „dipper” (norma) al TAS și TAD a fost constatat mai frecvent la copiii lotului de control ($n=26$; 83,9% – TAS și $n=27$; 87,1% – TAD) versus copiii lotului de bază ($n=24$; 30% – TAS și $n=22$; 27,5% – TAD) cu veridicitate statistică ($p < 0,01$). Profilul diurn de tip „night-picker” al TAS și TAD a fost semnalat doar la pacienții lotului de bază, iar profilul de tip „over-dipper” al TAS s-a înregistrat și la 1 (3,2%) copil din lotul de control. Așadar, la copiii lotului de bază, mai frecvent comparativ cu cei din lotul de control, s-au atestat profiluri diurne de tip patologic, cu autenticitate statistică ($p < 0,01$). Deși la copiii lotului de control a fost depistat profilul diurn de tip „non-dipper”, frecvența acestuia este de 4 ori mai mică, comparativ cu pacienții lotului de bază ($p < 0,01$).

Discuții:

Tensiunea arterială este un marker măsurabil al riscului cardiovascular, iar evaluarea de rutină a acesteia ar putea micșora incidența hipertensiunii arteriale. MAATA prevede un număr mare de măsurări, deci, această metodă în estimarea morbidității și mortalității cardiovasculare are o informativitate superioară, comparativ cu cifrele TA de oficiu.

Conform datelor din literatura de specialitate, un rol important în prognosticul de durată al hipertensiunii arteriale îl are presiunea pulsatilă [1, 3, 7]. Valori peste 53 mm Hg ale presiunii pulsatile se asociază cu un risc crescut al evenimentelor cardiovasculare ulterior în viață. În studiul de față, oscilațiile presiunii pulsatile au depășit valorile normale în 60,1% din cazuri doar la copiii hipertensivi.

Despre rolul variabilității înalte a tensiunii arteriale pe parcursul zilei în patologia cardiacă la adulți se știa de mult timp, însă impactul acesteia asupra sănătății cardiovasculare la copii rămâne un subiect puțin studiat la momentul actual. Variabilitatea crescută a TA determină un risc crescut pentru modificări aterosclerotice ale carotidelor, angiopatie hipertensivă și hipertrofie ventriculară stângă [5, 6, 7]. Analizând ponderea subiecților cu variabilitate peste normă a TA, s-a constatat că copiii hipertensivi în 45,6% din cazuri aveau variabilitate înaltă a TAS 24 de ore și în 21,5% din cazuri – a TAD 24 de ore.

Gradul de creștere al TA în orele matinale joacă un rol însemnat în evoluția de durată a hipertensiunii arteriale [4, 7]. Analizând ritmul circadian al TA la subiecții incluși în studiu, am constatat că la copiii hipertensivi gradul de creștere al TA în orele matinale depășea valorile normale în 12,1% din cazurile TAS și în 5,05% din cazurile TAD. Din totalul pacienților, la care s-a depistat că creșterea TAS în orele matinale depășea norma, în 83,3% din cazuri și viteza de creștere a acesteia era peste

limitele normei ($p < 0,01$). Astfel, din cele expuse mai sus reiese că pacienții lotului de bază au marcat creșteri ale TA peste limitele normei în orele matinale, totodată la ei înregistrându-se și o viteză de creștere a acestora mai mare decât norma, ceea ce se asociază cu un risc crescut al evenimentelor cardiovasculare sau de moarte subită ulterior în viață.

Conform rezultatelor MAATA, a fost consemnată o deosebire semnificativă între loturile de studiu după tipul profilului diurn. La copiii lotului de bază mai frecvent, comparativ cu cei din lotul de control, s-au atestat profiluri diurne de tip patologic, cu autenticitate statistică ($p < 0,01$).

Concluzii: Monitorizarea ambulatorie automată are o informativitate mai înaltă în raport cu cifrele TA de oficiu. Copiii hipertensivi s-au dovedit a prezenta indici sporiți ai variabilității TA și ai presiunii pulsatile crescute, precum și o viteză de creștere a tensiunii arteriale mai mare. Pacienții hipertensivi în raport cu cei normotensivi sunt mai frecvent posesori ai profilurilor diurne de tip „non-dipper”. Acești indici au un prognostic nefavorabil în patologia cardiovasculară la vârsta adultă.

Bibliografie

1. Flynn J, Daniels S., Hayman L., et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63:1116.
2. Flynn J, Kaelber D., Baker-Smith C., et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140.
3. Hamdani G., Flynn J., Daniels S., et al. Ambulatory blood pressure monitoring tolerability and blood pressure status in adolescents: the SHIP AHOY study. *Blood Press Monit* 2019; 24:12.
4. Kang K., Chiu S., Weng W., et al. Comparisons of Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children with Obstructive Sleep Apnea. *J Pediatr* 2017; 182:177.
5. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J., et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34:1887.
6. Macumber I., Weiss N., Halbach S., et al. The Association of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens* 2016; 29:647.
7. Stergiou G., Boubouchairopoulou N., Kollias A. Accuracy of Automated Blood Pressure Measurement in Children: Evidence, Issues, and Perspectives. *Hypertension* 2017; 69:1000.

DANA-TEODORA ANTON-PĂDURARU¹, CARMEN OLTEAN², ANA SIMONA BOCEC¹,
 OANA TESLARIU¹, ADRIANA COSMESCU³

IMPLICAȚII ALE NUTRIȚIEI ÎN TIMPUL SARCINII ASUPRA VIITORULUI COPIL

¹*Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Departamentul Medicina mamei și copilului,
 Disciplina Pediatrie (Iași, România)*

²*Spitalul de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Secția clinică Pediatrie III (Iași, România)*

³*Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Disciplina Medicină de familie (Iași, România)*

Statusul nutrițional și starea de sănătate înainte și în primele 2 luni de sarcină influențează dezvoltarea embrionului și riscul de complicații în timpul sarcinii. Obiectivele nutriției în sarcină sunt: nașterea unui copil sănătos cu greutate normală, cu riscuri minime pentru sănătatea mamei; creșterea corespunzătoare în greutate a gravidei; aport caloric, de vitamine și minerale suplimentar pentru gravidă; înțelegerea necesarului nutrițional modificat din cursul sarcinii. Nutriția maternă înainte / în timpul sarcinii influențează evoluția sarcinii; dezvoltarea fetală; dezvoltarea copilului în primii ani de viață, precum și viața adultului. Nutriția în sarcină depinde de: statusul economic, mediul social / cultural, obiceiurile alimentare ale femeii. Dieta maternă în sarcină influențează direct creșterea fetală, marimea și sănătatea nou-născutului. O dietă inadecvată în sarcină afectează sănătatea mamei, crește riscul de complicații (naștere laborioasă, deces), afectează sănătatea copilului în perioada de sugar și mica copilărie, conducând la anemie, rahitism, imunitate scăzută și infecții. O femeie bine nutrită are complicații puține/rare în sarcină și risc scăzut de prematuritate. Alimentația unei femei însărcinate diferă de cea a populației generale. Nevoile energetice suplimentare sunt necesare dezvoltării fătului și anexelor sale (2200 – 2900 kcal/zi în total), dar proporția de proteine, glucide, lipide rămâne aproximativ aceeași. Câștigul ponderal trebuie să permită: nașterea unui copil cu stare de sănătate bună, cu greutatea de 3.1-3.6 kg, evitarea unui surplus de greutate maternal după sarcină, reducerea riscului de boli cronice la copil.

Concluzii. Sănătatea fătului depinde de statusul nutrițional al mamei înainte și în timpul sarcinii. O femeie bine nutrită înainte de concepție intră în sarcină cu rezerve de nutrienți care acoperă nevoile fătului, fără a afecta sănătatea mamei. O femeie bine nutrită înseamnă un copil sănătos.

Cuvinte-cheie: nutriție, gravidă, copil.

DANA-TEODORA ANTON-PĂDURARU¹, CARMEN OLTEAN², ANA SIMONA BOCEC¹,
 OANA TESLARIU¹, ADRIANA COSMESCU³

IMPLICATIONS OF NUTRITION DURING PREGNANCY ON FUTURE CHILD

¹*University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa”, Department of Mother and Child Medicine,
 Discipline Pediatrics (Iasi, Romania)*

²*„Sf. Maria” Children Emergency Hospital, 3rd Clinic of Pediatrics (Iasi, Romania)*

³*University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa”, Discipline Family Medicine (Iasi, Romania)*

The nutritional status and health status before and during the first 2 months of pregnancy influence the development of the embryo and the risk of complications during pregnancy. The goals of nutrition in pregnancy are: the birth of a healthy child of normal weight, with minimal risks to the mother's health; appropriate increase in pregnancy weight; caloric intake, vitamins and minerals in addition to pregnancy; understanding of the nutritional needs modified during pregnancy. Maternal nutrition before / during pregnancy influences the evolution of pregnancy; fetal development; the development of the child in the first years of life, as well as the life of the adult. Pregnancy nutrition depends on: economic status, social / cultural environment, women's eating habits. The maternal diet in pregnancy influences the direct creation of the fetus, the size and health of the newborn. An inadequate diet in pregnancy affects the health of the mother, the risk of complications (labor births, deces), affects the health of the child during sugar and early childhood, leading to anemia, rickets, low immunity and infectious. A well-nourished woman has few / rare complications in pregnancy and low risk of prematurity. The diet of a pregnant woman differs from that of the general population. The additional energy needs are necessary for the development of the fetus and its attachments (2200 – 2900 kcal / day in total), but the proportion of proteins, carbohydrates, lipids remains approximately the same. The weight gain must allow: the birth of a child in good health, weighing 3.1-3.6 kg, avoiding an excess of maternal weight after pregnancy, reducing the risk of chronic diseases in the child. Conclusions. The health of the fetus depends on the nutritional status of the mother before and during pregnancy. A well-nourished woman before conception is in charge of nutrient reserves that cover the needs of the fetus, without affecting the health of the mother. A well-nourished woman means a healthy child.

Key words: nutrition, pregnancy, child

ADRIANA COSMESCU¹, CARMEN OLTEAN²

CETOACIDOZELE ȘI HIPOGLICEMIILE COPILULUI DIABETIC

¹*Ambulatoriul Integrat al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” (Iași, România)*

²*Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Sf. Maria” (Iași, România)*

Introducere. Copilul cu diabet zaharat de tip 1 este expus cetoacidozelor și hipoglicemiilor, formele severe fiind urgențe terapeutice care pun în joc viața pacientului.

Scopul lucrării: determinarea prevalenței cetoacidozelor și a hipoglicemiilor severe precum și identificarea cauzelor și a factorilor favorizanți ai acestor complicații.

Material și metodă. Lotul de studiu a cuprins 119 copii și adolescenți cu diabet de tip1, analizându-se datele din fișele de dispensarizare și caietele de tratament ale acestora pe o perioadă de 5 ani. Au fost incluși în studiu pacienții cu vârsta sub 19 ani și durata de evoluție a bolii de minimum 1 an. S-au analizat numai episoadele severe ce au impus internarea de urgență urmărindu-se, de asemenea, determinarea etiologiei acestor complicații precum și stabilirea unor corelații cu anumiți parametri: vârstă, durata de evoluție a bolii, controlul metabolic, schema de tratament, sexul, mediul de proveniență.

Teste de semnificație utilizate: coeficientul de corelație „Pearson” (r), testul F, testul χ^2

Rezultate și discuții. Din lotul de studiu, 15,3% dintre cazuri au prezentat cetoacidoze severe, cu un risc estimat ușor mai crescut la sexul feminin, la cei cu proveniență rurală și la adolescenții cu vârste de peste 13 ani. Riscul estimat de cetoacidoză severă a fost de 1,63 ori mai crescut la pacienții cu o vechime a diabetului de peste 5 ani.

În ceea ce privește hipoglicemiile severe, acestea au fost prezente la 28,6% dintre pacienți, care au prezentat simptome neuroglicopenice severe, fără diferențe semnificative ale riscului estimat între sexe, dar cu un risc ușor mai crescut la copiii proveniți din mediul urban și la cei cu vârste de peste 13 ani. Riscul estimat de hipoglicemie severă a fost de aproximativ 2 ori mai crescut la pacienții cu o vechime a diabetului de peste 5 ani.

Concluzii. Episoadele severe de hipoglicemie sau cetoacidoză au efecte imediate privind prognosticul vital al pacienților dar și efecte la distanță asupra funcționalității sistemului nervos (în cazul hipoglicemiilor severe). În concluzie, este esențial ca printr-o educație medicală continuă a pacienților diabetici să putem preveni aceste complicații.

Cuvinte-cheie: diabet de tip 1, copil, hipoglicemie severă, cetoacidoză.

ADRIANA COSMESCU¹, CARMEN OLTEAN²

KETOACIDOSIS AND HYPOGLYCEMIA OF THE DIABETIC CHILD

¹*Integrated Ambulatory of the „St. Spiridon” District Clinical Hospital (Iasi, Romania)*

²*„St. Maria” Children Emergency Hospital (Iasi, Romania)*

Introduction. The child suffering from type 1 diabetes is exposed to hypoglycemia and ketoacidosis, the severe forms being medical emergencies.

Aim: to determine the prevalence of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and to identify the causes and the risk factors of these complications.

Material and method: the data of 119 children and adolescents suffering from type 1 diabetes were analyzed for the latest 5 years (mandatory inclusion criteria have been: age under 19 and the evolution of disease for at least one year). There were analyzed only the cases with metabolic acute complications that led to hospital admission. These patients were investigated in order to determine the etiology of acute complications and also in order to establish a relationship between the onset of acute complications and certain parameters like age, duration of disease, metabolic control, insulin treatment, sex. Significance tests used have been: „Pearson” correlation coefficient (r), test F and χ^2 test.

Results: 15,3% of patients presented diabetic ketoacidosis with a high relative risk in girls, in those from villages and in those older than 13 years. The estimated risk of ketoacidosis was 1,63 higher in those patients with a evolution of diabetes longer than 5 years. Regarding severe hypoglycemia with severe symptoms (seizures, coma), 28,6% of patients had at least one episode in the last 5 years, without significantly differences of relative risk between sexes but with a higher risk for children from urban setting and for those older than 13 years. In those patients with a duration of diabetes longer than 5 years, the estimated risk of severe hypoglycemia was double.

Conclusions: Diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia are medical emergencies that present a risk for the patient's vital prognosis but can also have long-term effects on the functioning of the nervous system (in case of severe hypoglycemia). It is very important to prevent these complications and we can achieve this through a continuous medical education.

Key words: type 1 diabetes, child, severe hypoglycemia, ketoacidosis

SMARANDA DIACONESCU

GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICĂ, LA GRANIȚA CU SPECIALITAȚILE CHIRURGICALE MINIM INVAZIVE

Spitalul de Urgență pentru Copii „Sf.Maria”, Secția Clinica Gastroenterologie (Iași, România)

Endoscopia digestivă intervențională traduce un ansamblu de proceduri practicate atât în scop diagnostic cât mai ales terapeutic, prin care se realizează managementul unor situații de urgență dar și electiv în populația pediatrică: hemoragii digestive superioare/inferioare, ingestie de corpi străini sau de substanțe corozive, stricturi, stenoze, polipectomii, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică, ultrasonografia endoscopică, gastrostomia endoscopică percutană. În funcție de complexitatea manevrei și de competențele specifice, procedura intervențională se practică de către gastroenterologul sau endoscopistul pediatru asistat uneori de gastroenterologul pentru adulți, sub anestezie generală sau sedare conștientă. Creșterea numărului de cazuri și adresabilitatea tot mai mare impun atât investiția în formarea resursei umane cât și crearea unor servicii performante de endoscopie digestive pediatrică cu capacitatea de a asigura urgențele la nivel regional.

Cuvinte-cheie: gastroenterologie pediatrică, endoscopie, intervenție

VERONICA EȘANU^{1,2}, INA PALII^{1,2}, NATALIA GAVRILIUC^{1,2}

SINDROMUL METABOLIC ȘI AORTOPATIILE CONGENITALE LA COPII: CE AU ÎN COMUN?

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu

Context și obiective. Copiii cu aortopatie congenitală și sindrom metabolic necesită urmărire pe toată durata vieții, având ca obiectiv reducerea riscului cardiometabolic. Am investigat sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la riscul cardiometabolic la copii.

Materiale și metode. Studiu de cohortă, de prognostic. Incluși 145 participanți, vârsta medie 13,7 ±2,3 ani (Aviz CE [+], acord informat scris). Diagnosticul de SM stabilit conform criteriilor Federației Internaționale a Diabetului (FID, 2007), cel de aortopatie congenitală – imagistic. Respondenții au fost examinați prin EcoCG Doppler color. Statistica: programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Rezultate. Conform criteriilor FID, SM – 36,55%, non-SM – 63,45%. Analiza tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng a constatat prezența remodelării concentrice, nefiind înregistrată hipertrofiie concentrică și excenetrică. Remodelarea concentrică a prezentat o prevalență mai mare: în funcție de gen – la sexul masculin (60% vs 40%, $\chi^2=0,04$; $p>0,05$), în funcție de intervalul de vârstă – intervalul 10-16 ani (93,3% vs 6,7%, $\chi^2=0,59$; $p>0,05$), în funcție de numărul de criterii – pentru 3 criterii (40,0% vs 20,0% la cei cu 1, 2 și 4-5 criterii, $\chi^2=3,58$; $p>0,05$) și (4) în cadrul clusterelor CA+HDL-c+HTA, CA+Tr+HDLc, CA+Tr+HDLc+Glu, CA+Tr+HDLc+HTA (20% vs 13,3% vs 13,3% $\chi^2=11,96$; $p>0,05$). Subiecții cu sindrom metabolic și aortopatii congenitale (prezența/absența tratamentului chirurgical/intervențional) au prezentat remodelare concentrică în 40% cazuri. Funcția sistolică nu a fost alterată. Funcția diastolică nu a fost evaluată.

Concluzii. Studiul impactului sindromului metabolic asupra funcției și morfologiei cordului la copiii cu aortopatii congenitale a demonstrat prezența remodelării concentrice a ventriculului stâng, confirmând ipoteza conform căreia la pacienții pediatrici cu patologie complexă (metabolică și cardiacă) identificarea remodelării cardiace patologice și inițierea terapiei combinate este esențială în vederea ameliorării prognosticului pe termen lung.

EȘANU VERONICA^{1,2}, PALII INA^{1,2}, GAVRILIUC NATALIA^{1,2}

METABOLIC SYNDROME AND CONGENITAL AORTOPATHIES IN CHILDREN: WHAT THEY HAVE IN COMMON?

¹Institute for Maternal and Child Healthcare

²State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

Context and objectives. Children with congenital aortopathy and metabolic syndrome require lifelong follow-up, with the goal of reducing cardiometabolic risk. We investigated metabolic syndrome and congenital aortopathies at cardiometabolic risk in children.

Materials and methods. Cohort study, prognosis. Including 145 participants, mean age 13.7 years ± 2.3 years (the ethics committee [+], written informed agreement). The diagnosis of MS established according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF, 2007), that of congenital aortopathy – imagistic. Respondents were examined by color EcoCG Doppler. Statistics: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) program.

Results. According to IDF criteria, MS – 36,55%, non-MS – 63,45%. The analysis of the types of remodeling of the left ventricular myocardium found the presence of concentric remodeling, with non-concentric and eccentric hypertrophy being recorded. Concentric remodeling showed a higher prevalence: by gender – male (60% vs 40%, $\chi^2 = .04$; $p > 0,05$), by age range – 10-16 years (93,3% vs 6,7%, $\chi^2 = 0,59$; $p > 0,05$) depending on the number of criteria – for 3 criteria (40,0% vs 20,0% in those with 1, 2 and 4-5 criteria, $\chi^2 = 3,58$; $p > 0,05$) and (4) within the clusters CA + HDL-c + HTA, CA + Tr + HDLc, CA + Tr + HDLc + Glu, CA + Tr + HDLc + HTA (20% vs, 13,3% vs 13,3% $\chi^2 = 11,96$; $p > 0,05$). Subjects with metabolic syndrome and congenital aortopathies (presence / absence of surgical / interventional treatment) had concentric remodeling in 40%. The systolic function was not altered. Diastolic fusion has not been evaluated.

Conclusions. The study of the impact of the metabolic syndrome on the function and morphology of the heart in children with congenital aortopathies demonstrated the presence of concentric remodeling of the left ventricle, confirming the hypothesis that in pediatric patients with complex pathology (metabolic and cardiac) the identification of the cardiac remodeling and the initiation of therapy is in improving long-term prognosis.

OTILIA-ELENA FRASINARIU, IOANA ANDREEA CAMPANU, LAURA MIHAELA TRANDAFIR

EATING HABITS IN SCHOOL-AGE CHILDREN

University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa” (Iasi, Romania)

Adopting a healthy lifestyle at childhood would reduce a number of conditions with a great influence on the quality of life, as we can recall obesity and malnutrition. Diet can be both a primary cause of a disease and a protective factor against it. The school-age child can be very easily influenced in one direction by class, teacher, family or media. That is why the education and advice received at this age are very important, as they can „cut off the roots” the possible health problems that could change the whole life course. In view of these considerations, we have focused on the analysis of the nutrition of the school-age children in order to identify non-healthy eating habits and their influence on the nutritional status.

Methods: We evaluated the eating habits on a cohort of 270 children aged 7 to 15 from an urban school in Romania. We applied KIDMED questionnaire, by Serra-Majem et al. (2004), comprised of 16 questions with dichotomous response possibilities (YES / NO).

Results: Of the study group, 91.48% responded that they consume fresh fruit or fresh fruit juice daily, while 8.51% responded negatively. At second item of the questionnaire, „if they eat more than a fruit by day”, only 68.51% of the children gave a positive answer. Answer to the question „if they eat once a day a vegetable was positive in 82.59% of cases and negative in 17.40%, but only 57.50 % of the study group eats more than one vegetable by day. From the study group 42.22% of children are not eating breakfast. 66.29% of children eat cereals/cereals products at breakfast, 61.11% of them are eating milk/milk based products at breakfast and 23.70% are eating pastry at breakfast. 36.66% of the study group eats more than once a week fast-food and 52.96% of them eat more than once a day sugar and sweets. 52.59 % of children declared that they eat olive oil at home.

Conclusions: A high number of children have unhealthy habits in schools. School-based programs can play an important role in promoting lifelong healthy eating.

ANCUȚA LUPU, INGRITH MIRON, VASILE VALERIU LUPU

DATE DEMOGRAFICE PRIVIND INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPIL

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Disciplina Pediatrie (Iasi, România)

Introducere: Gastrita reprezintă inflamația mucoasei stomacului. Este o cauză importantă de durere abdominală cronică la copil. Aceasta este asociată cu multiple etiologii. La vârsta pediatrică, etiologia gastritei nu este pe deplin cunoscută. Numeroase studii au raportat *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) ca factor etiologic. Noi am investigat distribuția infecției cu *H. pylori* în funcție de sex, vârstă și locul de origine.

Material și metode: Studiul nostru a fost efectuat pe o perioadă de 3 ani, pe un lot de 1757 de pacienți de ambele sexe, sub vârsta de 18 ani, internați într-un centru regional de gastroenterologie pediatrică din nord-estul României, cu semne clinice de gastrită, la care s-au efectuat endoscopii digestive superioare.

Rezultate și discuții: Din cei 1757 de copii diagnosticați cu diferite forme de gastrite, în 30,85% de cazuri, infecția cu *H. pylori* a fost prezentă. Distribuția copiilor cu infecție cu *H. pylori* în funcție de sex a relevat o frecvență de 26,75% la sexul masculin și de 73,25% la sexul feminin. În grupul studiat, media vârstei copiilor care prezentau infecție cu *H. pylori* a fost mai ridicată (14,10 + 2,833 DS), în comparație cu copiii fără *H. pylori* (12,78 + 3,694 DS), cu o diferență de 1,3 ani (95% interval de confidență 0,96 la 1,66; $p < 0,001$). Distribuția copiilor cu infecție cu *H. pylori* în funcție de mediul de proveniență a subliniat o frecvență de 24,72% în mediul urban și 75,28% în mediul rural.

Concluzii: Infecția cu *H. pylori* este cel mai important factor implicat în patogenizarea gastritelor. Identificarea infecției cu *H. pylori* prin endoscopie cu prelevare de biopsii, urmată de testul ureazei și/sau examenul microscopic direct rămâne standardul de aur.

Cuvinte-cheie: gastrită, *H. pylori*, copil

ANCUȚA LUPU, INGRITH MIRON, VASILE VALERIU LUPU

DEMOGRAPHICS DATA REGARDING *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN CHILD

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Pediatrics Department (Iasi, România)

Introduction: Gastritis is the inflammation of the lining of the stomach. Gastritis represent an important cause of chronic abdominal pain in children. It was associated with multiple etiologies. In most pediatric cases of gastritis the etiology are not entirely known. Numerous studies have reported *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) as etiological factor. We tried to investigate the distribution of the infection with *H. pylori* by gender, age and place of origin.

Materials and methods: Our study was conducted over a period of 3 years, in a lot of 1757 patients of both sexes, under the age of 18 years, admitted to a regional gastroenterology center in Northeast Romania, with clinical signs of gastritis which underwent upper gastrointestinal endoscopy.

Results and discussion: Out of the 1757 children diagnosed with various forms of gastritis, in 30.85% of cases the *H. pylori* infection was present. Distribution of children with *H. pylori* infection by gender revealed a frequency of 26.75% in males and 73.25% in women. In the study group, the average age of children who had *H. pylori* infection was higher (14.10 + 2.833 SD), compared with children without *H. pylori* (12.78 + 3.694 SD), an average difference of 1.3 years (95% confidence interval 0.96 to 1.66; $p < 0.001$). Distribution of children with *H. pylori* infection by place of origin highlighted a frequency of 24.72% in urban and 75.28% in rural areas.

Conclusions: *H. pylori* infection is the most important factor implicated in the pathogenesis of gastritis. The identification of *H. pylori* infection by endoscopy with biopsies, followed by the urease test and / or direct microscopy remains the gold standard.

Key words: gastritis, *H. pylori*, child

VASILE VALERIU LUPU, INGRITH MIRON, ANCUȚA LUPU

PROBLEME DE ADAPTARE ALE SUGARILOR NĂSCUȚI PRIN CEZARIANĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Disciplina Pediatrie (Iasi, România)

Trecerea de la viața intrauterină la cea extrauterină este o adaptare fiziologică complexă. Cele mai frecvente probleme de adaptare sunt prezente la născuții prematuri și la cei la termen născuți prin operație cezariană. Operația cezariană efectuată la cererea mamei (în absența indicațiilor materne sau fetale) crește riscul de spitalizare prelungită, poate provoca probleme de respirație la copii și crește riscul de complicații într-o sarcină ulterioară. De asemenea, alăptarea este întârziată la copiii născuți prin cezariană. Beneficiile nașterii prin cezariană sunt pe termen scurt: mai puține complicații chirurgicale, risc scăzut de sângerare și absența incontinenței urinare. Există autori care susțin că nașterea prin cezariană efectuată la cererea mamei, precum și nașterea prin cezariană de urgență sunt asociate cu un risc ridicat de morbiditate atât pentru mamă cât și pentru făt.

Cuvinte-cheie: nou-născuți, operație cezariană, anomalii în adaptare

VASILE VALERIU LUPU, INGRITH MIRON, ANCUȚA LUPU

ADJUSTING PROBLEMS IN NEWBORNS DELIVERED BY CAESAREAN SECTION

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Pediatrics Department (Iasi, România)

The transition from intrauterine to extrauterine life is a complex physiological adaptation. The preterm and the term infants delivered by caesarean section have the most adjustment problems. Caesarean section performed at the request of the mother (in the absence of maternal or fetal indications) increase the risk of prolonged hospitalization, can cause breathing problems in children and increases the risk of complications in a subsequent pregnancy. Also, in children born by caesarean section breastfeeding is delayed. The benefits of birth by caesarean are for short term: fewer surgical complications, low risk of bleeding, and absence of urinary incontinence. Birth by caesarean section performed at the request of the mother, as well as emergency caesarean delivery is associated with a high morbidity risk to both mother and fetus according to some authors.

Key words: newborns, caesarean section, abnormalities in adaption

ALINA MURGU

MANIFESTĂRI RARE ÎN AJI

*Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” (Iași, România)
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” (Iași, România)*

Particularitățile anatomice ale articulației temporomandibulare (ATM) îi conferă o biomecanică complexă astfel că afectarea ei este silențioasă devenind simptomatică numai în 1/3 cazuri. Pe de altă parte, expunerea superficială a cartilajului de creștere imediat sub fibrocartilaj la nivelul condilului, în contextul inflamației cronice din AJI, predispozează la malpoziții de tip retrognatie de diverse grade, care uneori sunt singurul semn de boală. Incidența implicării ATM în AJI este adesea subestimată, fiind apreciată la 35-62%, cu precădere în subtipul oligoarticular extins și poliarticular. Manifestările clinice sunt variabile și atipice: durere uni /bilaterală cu grade diferite de severitate, spontană sau la mișcare cu iradiere: oro-facial, cervical, cefalic, umăr, deschiderea asimetrică a gurii cu micșorarea distanței interincisale, asimetrie facială. Mobilitatea mandibulară redusă determină tulburări de masticație, vorbire, înghițire. Gold standardul diagnostic îl constituie investigația RMN/CT, monitorizarea putând fi efectuată optim și prin ecografie articulară. Managementul terapeutic implică intervenții sistemice (AINS, medicație remisivă, agenți biologici, corticoterapie) și/sau local intraarticular (cortizon/anti-TNF alfa) asociate eficient cu terapia durerii și alte măsuri nonfarmacologice (Laser, TENS, acupunctură). Chirurgia conservatoare sau totală (protezare articulară) este rezervată cazurilor nonrespondere la medicație.

În concluzie, ATM cronică nu este rară, diagnosticul precoce preîntâmpină o serie de complicații cu impact psihosocial major.

Cuvinte-cheie: artrită temporomandibulară, copil

ALINA MURGU

RARE EVENTS IN JIA

*„St. Maria” Children Emergency Hospital (Iasi, Romania)
University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa” (Iasi, Romania)*

The anatomical peculiarities of the temporomandibular joint (TMJ) confer a complex biomechanics so that its affection is silent and becomes symptomatic only in 1/3 cases. On the other hand, superficial exposure of the growth cartilage immediately under the fibrocartilage at the level of the condyle, predisposes in the context of JIA chronic inflammation to the malpositions like the retrognathic phenotype of various degrees, which are sometimes the only sign of disease. The incidence of ATM involvement in AJI is often underestimated, being estimated at 35-62%, especially in the subtype oligoarticular extended and polyarticular. Clinical manifestations are variable and atypical: uni / bilateral pain with varying degrees of severity, spontaneous or with irradiation: oro-facial, cervical, cephalic, shoulder, asymmetrical opening of the mouth with decreased inter-incisal distance, facial asymmetry. The reduced mandibular mobility causes disorders of chewing, speech, swallowing. The gold standard diagnostic is the MRI / CT investigation. Therapeutic management involves systemic therapy (NSAIDs, remission medication, biological agents, corticosteroids) and / or local intra-articular interventions (cortisone / anti-TNF alpha) effectively associated with pain therapy and other non-pharmacological measures (Laser, TENS, acupuncture). Conservative or total surgery (joint prosthesis) is reserved for cases not responding to medication.

In conclusion, chronic TMJ is not rare, early diagnosis prevent some complications with major psychosocial impact.

Key words: temporo-mandibular arthritis, child

CARMEN OLTEAN¹, ADRIANA COSMESCU²

PATOLOGIA AUTOIMUNĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1 AL COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI

¹*Ambulatoriul Integrat al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” (Iasi, România)*

²*Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Sf. Maria” (Iasi, România)*

Diabetul zaharat tip 1 este o boală autoimună caracterizată prin autodistrugerea mediată imun a celulelor beta pancreatice în cadrul unui proces inflamator cronic („insulita”). Detectarea markerilor de autoimunitate (auto Ac GAD, IAA, ICA, etc) reprezintă o dovadă certă în favoarea acestui mecanism. Cele aproximativ 50 gene de susceptibilitate pentru diabet poartă în același timp un risc înalt de dezvoltare și a altor boli autoimune concomitent sau la distanță de debutul diabetului. Deseori se remarcă tendința unei agregări familiale pentru bolile autoimune ceea ce reprezintă un argument în plus în favoarea predispoziției genetice. Se descriu 3 categorii de sindroame poliglandulare autoimune: tipul I (apare în mica copilărie), tipul II-IV (la copilul mare și adult) și IPEX (la sugar, extrem de rar, cu evoluție fatală). PAS tipul I (sindrom Witaker) se transmite autosomal recesiv, este monogenic și asociază cel puțin 2 dintre următoarele afecțiuni: boala Addison, candidoza mucocutanată, hipoparatiroidism. Prevalența diabetului zaharat tip 1 este de 2-33%. În timp, se pot asocia și alte afecțiuni autoimune endocrine (tiroidită, hipogonadism) sau nonendocrine (hepatită, gastrită, alopecia areată, vitiligo, cheratoconjunctivita). PAS tipul II-IV, cel mai frecvent sindrom poliglandular autoimun, apare predominant la sexul feminin fiind poligenic. Diabetul zaharat tip 1 reprezintă boala autoimună cea mai frecvent întâlnită (40-60%), deseori fiind prima care apare. PAS tipul II asociază boala Addison (70-100%) cu cel puțin o altă endocrinopatie autoimună, PAS III (subtipul cel mai frecvent întâlnit) reunește 41% din posibilele asocieri de boli autoimune, în care, o constantă o reprezintă tiroidita autoimună (70-75%) asociată cu hipo/hipertiroidie. În acest subtip lipsește boala Addison. PAS tipul IV este un grup eterogen de boli autoimune, atipic, care reunește boli autoimune endocrine (ex. diabet zaharat tip 1) și nonendocrine (ex. boala celiacă, gastrita autoimună).

În concluzie, aproximativ o treime din pacienții diabetici dezvoltă în timp boli autoimune glandulare (ex. tiroidita autoimună 15-30%, boala Addison 0,5%) sau nonendocrine (ex. celiachie 4-9%, gastrită autoimună/anemie pernicioasă 5-10%, vitiligo 2-10%, artrita reumatoidă). Detectarea din timp a autoanticorpilor specifici și a afectării organice latente permite măsuri terapeutice precoce pentru a preveni agravarea bolii autoimune și decompensarea diabetului.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 1, boli autoimune

CARMEN OLTEAN¹, ADRIANA COSMESCU²

AUTOIMMUNE PATHOLOGY IN TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

¹*Integrated Ambulatory of the „St. Spiridon” District Clinical Hospital (Iasi, Romania)*

²*„St. Maria” Children Emergency Hospital (Iasi, Romania)*

Type 1 diabetes is an autoimmune disease characterised by immune mediated self-destruction of pancreatic beta cells in a chronic inflammatory process („insulitis”). Detection of markers of autoimmunity (GAD, IAA, ICA) is a definite proof of this mechanism. The approximately 50 susceptibility genes for diabetes also carry a high risk for other autoimmune diseases in the same time with diabetes or away from the onset of diabetes. We often remark a family aggregation of autoimmune diseases and this is an additional argument for genetic predisposition. There are 3 categories of autoimmune polyglandular syndromes (PAS): type I (in first childhood), type II – IV (adolescent and adult) and IPEX (on infants, extremely rare but with fatal evolution). Type I PAS (Witaker syndrom) is an autosomal recessive and monogenic disease and associates at least two of the following conditions: Addison disease, muco-cutaneous candidiasis, hypoparathyroidism. Prevalence of type 1 diabetes is 2 – 33%. In time other autoimmune endocrine diseases may be associated (thyroiditis, hypogonadism) or autoimmune non-endocrine diseases (hepatitis, gastritis, alopecia areata, vitiligo, keratoconjunctivitis). Type II-IV PAS, the most frequent polyglandular autoimmune syndrom, predominantly in the female, is polygenic disease. Type 1 diabetes is most frequent autoimmune disease (40 – 60%) and often is the first one to appear. Type II PAS associated Addison disease (70 – 100%) with at least another autoimmune endocrinopathy, type III PAS (the most frequent sub-type) meets 41% from possible autoimmune disease associations, but

autoimmune thyroiditis (70-75%) with hypo/hyperthyroidism occurs constantly . In this sub-type Addison disease is not present. Type IV PAS is heterogeneous , atypical group of autoimmune diseases, including endocrine autoimmune diseases (type 1 diabetes) and non-endocrine autoimmune diseases (celiac disease, autoimmune gastritis).

In conclusion, about one third of diabetic patients develop over time endocrine autoimmune diseases (ex. Autoimmune thyroiditis 14 – 30%, Addison diseases 0,5%) or non-endocrine autoimmune diseases (ex. Celiac disease, autoimmune gastritis / pernicious anemia 5 – 10%, vitiligo 2 – 10%, rheumatoid arthritis). Early identification of specific autoantibodies and latent organic damage allows for adequate therapeutic measures to prevent worsening autoimmune disease and decompensation of diabetes.

Key words: diabetes type 1, autoimmune diseases

IULIA RODOMAN¹, INA PALIU², LUCIA PÎRȚU^{1,2}

STRES-ECOCARDIOGRAFIA CU EFORT FIZIC LA PACIENȚII CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE/BECKER

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

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

Introducere: Prognosticul la pacienții cu distrofie musculară Duchenne/Becker depinde în principal de dezvoltarea cardiomiopatiei. Ecocardiografia de stres s-a stabilit ca metodă contemporană pentru a demasca disfuncția miocardică latentă.

Scopul: evaluarea funcției de pompă a inimii la pacienții cu DMD/B.

Studiul: 10 pacienți cu DMD/B confirmate prin testarea genetică moleculară au fost evaluați prin stres ecocardiografie cu efort fizic. Parametrii EcoCG au permis aprecierea funcției de pompă a ventriculului stâng prin calcularea fracției de ejecție (FE), fracției de scurtare (FS) și a indicelui de performanță miocardică (indicele Tei), care s-au dovedit a fi măsurători utile în evaluarea disfuncției ventriculare stângi la copii, indiferent de semnele clinice. Indicii s-au evaluat inițial și după efectuarea efortului fizic. Vârsta medie pentru copii a fost $81 \pm 25,2$ luni, vârsta minimă – 38 luni și vârsta maximă – 129 luni. Modificările valorilor FE VS: înainte de examinare $60 \pm 3,8\%$, iar după – $55 \pm 4,2\%$; nu au fost atestate modificări semnificative ale FS VS: înainte – $30,5 \pm 4,6\%$, după – $29,4 \pm 4,4\%$. Indicele Tei la prima etapă $0,55 \pm 0,22$ și după test $0,51 \pm 0,12$.

Concluzii: Tendința ușoară de diminuare a parametrilor EcoCG posibil se asociază cu vârsta mică a pacienților cu stadiul bolii și al implicării funcției cardiace. Conform clasificării lui A. Fayssoil, 2017, toți pacienții din studiu se divizează în stadiul 1: presimptomatic și stadiul 2: pacienți cu tahicardie. Sugerăm că stres ecocardiografia cu efort fizic ar fi mai relevantă în grupul pacienților mai în vârstă, însă în acest caz ne vom confrunta cu imposibilitatea de a-l efectua, deoarece vârsta medie a pierderii capacității de a se deplasa independent pentru copiii cu DMD/B este 9,5-10 ani. Așadar, este necesară o metodă mai sensibilă pentru detectarea precoce a disfuncției miocardice la pacienții cu DMD/B.

IULIA RODOMAN¹, INA PALIU², LUCIA PÎRȚU^{1,2}

EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH DUCHENNE/BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

¹Institute for Maternal and Child Healthcare

²State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

Introduction: The life-expectancy prognosis in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/B) depends mainly on the development of cardiomyopathy. Stress echocardiography has been established as a contemporary method to unmask latent myocardial dysfunction.

Purpose: To evaluate the heart pump function in DMD/B patients.

The study: 10 patients with DMD / B confirmed by molecular genetic testing were evaluated by exercise stress echocardiography. EcoCG parameters allowed the assessment of the left ventricular pump function by calculating ejection fraction (EF), shortening fraction (SF) and myocardial performance index (Tei index), which proved to be useful measurements in evaluating left ventricular dysfunction in children independent of clinical signs. The values were performed initially and after the physical exercises. The mean age for children was 81 ± 25.2 months, the minimum age was 38 months and the maximum age – 129 months. Changes in EF VS values: before examination $60 \pm 3.8\%$, but after – $55 \pm 4.2\%$; there were no significant changes in SF VS: before – $30.5 \pm 4.6\%$, after – $29.4 \pm 4.4\%$. Tei index at the beginning 0.55 ± 0.22 and after the test 0.51 ± 0.12 .

Conclusions: The slight tendency of EcoCG parameters is possible associated with the young age of the patients and consequently with the stage of the disease and the involvement of the cardiac function. According to the A. Fayssoil classification of 2017, all patients in the study are divided into stage 1: presymptomatic and stage 2: patients with tachycardia. We suggest that exercise stress echocardiography would be more relevant in the group of elder patients, but in this case, we will be unable to perform it, because the average age of loss of ability to move independently for children with DMD / B is 9,5-10 years. Therefore, a more sensitive method is needed for early myocardial dysfunction detecting in patients with DMD/B.

LAURA MIHAELA TRANDAFIR, MIRON INGRITH, OTILIA ELENA FRĂSINARIU

MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII ÎN SINDROMUL PRADER-WILLI LA COPII

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Disciplina Pediatrie, Facultatea de Medicină (Iași, România)

Obezitatea este o boală cronică cu determinism multifactorial și una dintre cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate prematură. Sindroamele genetice sunt principala cauză de obezitate morbidă la vârsta pediatrică. Sindromul Prader-Willi (PWS) este considerat cea mai frecventă cauză genetică a obezității, care apare cu o frecvență de 1: 10.000-1: 30.000 de nou-născuți vii. PWS se caracterizează printr-un apetit excesiv care duce la obezitate severă. Pacienții cu PWS prezintă multe complicații legate de obezitate: diabet zaharat, sindrom metabolic, apnee de somn, insuficiență respiratorie și boli cardiovasculare. În zilele noastre, mecanismele hiperfagiei din PWS nu sunt complet cunoscute și nici un tratament medical nu și-a dovedit eficacitatea în controlul apetitului. În absența supravegherii riguroase a aportului alimentar și în lipsa activității fizice, pacienții cu PWS au o greutate de peste două ori mai mare decât greutatea ideală. Îmbunătățirea controlului greutății rămâne cel mai important obiectiv al oricărui program de tratament în PWS, dar gestionarea obezității la acești pacienți nu este deloc ușoară. Restricționarea aportului de alimente, activitatea fizică și managementul comportamental sunt fundamentale pentru prevenirea și gestionarea obezității în PWS. Deci, tratamentul acestor pacienți necesită o abordare multidisciplinară a obezității și a complicațiilor acesteia, pentru a îmbunătăți calitatea vieții atât a pacienților, cât și a familiei acestora.

Cuvinte-cheie: obezitate, copii, sindrom Prader-Willi

LAURA MIHAELA TRANDAFIR, MIRON INGRITH, OTILIA ELENA FRĂSINARIU

OBESITY MANAGEMENT IN PRADER-WILLI SYNDROME IN CHILDREN

University of Medicine and Pharmacy „Grigore T. Popa”, Pediatric Department, Faculty of Medicine (Iasi, Romania)

Obesity is a chronic and multi-factorial disease and one of the most important causes of morbidity and premature mortality. Genetic syndromes are the common cause of morbid obesity in pediatric age. Prader-Willi syndrome (PWS) is considered the most common genetic cause of obesity, occurring in 1:10,000-1:30,000 live births. PWS is characterized by excessive appetite leading to severe obesity. PWS patients presented many complications related to obesity, including diabetes mellitus, metabolic syndrome, sleep apnea, respiratory insufficiency, and cardiovascular disease. Nowadays, the hyperphagia's mechanisms in PWS are not completely discovered and date no medical treatment has proven their efficacy in controlling appetite. In the absence of rigorous supervision of food intake and lack of physical activity, PWS patients weigh is more than twice their ideal body weight. Improvement in weight control remains the most important goal of any PWS treatment program, but the management of obesity in these patients is not easy. The dietary restriction, physical activity, and behavior management are fundamental in the prevention and management of obesity in PWS. So, the treatment of these patients requires a multidisciplinary approach of obesity and its complications, in order to improve the quality of life both of patients and family.

Key words: obesity, children, Prader Willi syndrome