

caput succedaneum), care constituie -(51,0%), fiind urmate de *leziuni musculo-scheletice* – fractura calviculei și humerusului (30,0%), apoi *leziunile nervilor periferici* (15,0%) și *hemoragiile intracraniene* (3,77%) (vezi tabelul 11).

#### Concluzii:

Analiza datelor a scos în evidență următoarele:

1. Incidența macrosmiei în cadrul studiului nostru a constituit 9,0%.
2. Factorii de risc materni pentru a naște un făt macrosom sunt: vârsta peste 30 ani a femeilor, multiparitatea, obezitatea, diabetul zaharat, feți macrosomi în nașterile precedente, sexul masculin.
3. Proporția copiilor macrosomi care au prezentat un scor Apgar mai mic la naștere este mai mare față de semenii lor din lotul de control.
4. Acești copii sunt mult mai vulnerabili și prezintă un risc crescut pentru complicații în perioada neonatală precoce.
5. Traumatismul obstetrical se întâlnește de patru ori mai frecvent în acest grup de copii.

#### Bibliografie

1. **Honda VL, Danielsen BH, Gilbert WM.** Obstetric and Sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 2001; 98:225-30.
2. **Henriksen T.** The macrosomic fetus: A challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87: 134-45.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal macrosomia. ACOG Practice Bulletin No 22. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
4. **Nassar AH, Usta IM, Khalil AM, Melhem ZI, Nakad TI, Abu-Musa AA.** Fetal macrosomia ( $\geq 4500$ g): Perinatal outcome of 231 cases according to the mode of delivery. *J Perinatol* 2003;23:136-41.
5. **Di Renzo GC, Rosati A, Sart RD, Crucian L, Cutuli AM.** Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 2007;4:19-30.
6. **Mulik V, Usha Kiran TS, Bethal J, Bhal PS.** The outcome of macrosomic fetuses in a low risk primigravid population. *Int J Gynecol* 2003;80:15-22.
7. **Berle P, Misselwitz B, Scharlau J.** Maternal risks for newborn macrosomia, incidence of a shoulder dystocia and of damage of the plexus brachialis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003;207:148-52.

© Dorina Savoschin

Dorina Savoschin  
**ASPECTE PRACTICE ALE UTILIZĂRII METODELOR DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIC  
LA COPIII CU SINDROM BRONȘIOLAR ACUT DE TIP OBSTRUCTIV**

*Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific de Pediatrie Chișinău,  
Republica Moldova*

#### SUMMARY

#### PRACTICAL ASPECTS OF USING DIAGNOSTIC METHODS OF THE ETIOLOGY OF ACUTE BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN

**Key-words:** *Respiratory Syncytial Virus infection, children, asthma, polymerase chain reaction, antigen, inhalation therapy, Respiratory Distress Assessment Instrument*

**Background.** *Annually more than 2-3% of children with acute Respiratory Syncytial Virus (RSV) bronchiolitis require hospitalization, and the role of this infection in asthma exacerbations is still unclear. Etiologic diagnosis of the Respiratory Syncytial Virus infection would reduce unnecessary administration of antibiotic therapy and early initiation of epidemiological measures required to limit the spread of the infection.*

**Material and methods.** *The case-control clinical study included 244 children: group I - 150 children with acute bronchial obstruction of infectious etiology, hospitalized to the Pulmonology Unit of the Institute for Maternal and Child Healthcare; group II (controls) - 94 patients with persistent asthma, hospitalized to the Allergy Unit with asthma exacerbation.*

*Diagnosis of the RSV infection was performed by three methods - detection of the RSV antigen in nasopharyngeal swab tests using rapid assay (RSV STICK Test One Step Assay); detection of virus RNA in nasopharyngeal exudates by polymerase chain reaction (PCR); assessment of anti-RSV antibodies titers (IgM and IgG) by the enzyme-linked immunosorbent assay.*

**Results and discussion.** Out of 58 samples of naso-pharyngeal exudates examined for RSV infection using PCR and/or rapid test methods, more than half of children (60.3%) were identified as having Respiratory Syncytial Virus infection. Most positive results were found in the winter months (83% cases). The clinical trial results showed persistence in maintaining the permeability of airways in the group of children who were administered hypertonic saline solution inhalations. This was demonstrated by improvement of the Respiratory Distress Assessment Instrument score in the basic group of children with obstructive bronchitis who received hypertonic saline solution inhalations (3% NaCl) comparing to controls (on Salbutamol treatment) at 12 hours of follow-up (36.3% vs. 22.2%, respectively,  $p < 0.05$ ) and 24 hours of follow-up (18.2% vs. 11.1%,  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Rapid diagnosis of the RSV infection does not influence the natural history of the disease, but it is necessary to avoid unnecessary antibiotic treatment. Clinical trial results showed that in cases with bronchial obstruction of infectious genesis in children, especially caused by the Respiratory Syncytial Virus, hypertonic saline solution inhalation three times a day are effective in maintaining the airways permeability.

## РЕЗЮМЕ

### ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО БРОНХОСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальный вирус, дети, бронхиальная астма, ПЦР, антиден, ингаляционная терапия, RDAI

**Актуальность.** Ежегодно в госпитализации нуждается более 2-3% детей с острым бронхолитом, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом. Раннее выявление РСВ позволяет снизить неаргументированное назначение антибиотикотерапии и вовремя провести санитарно-эпидемиологические мероприятия для предупреждения распространения инфекции.

**Материалы и методы:** В исследование случай-контроль было включено 244 ребенка госпитализированных в отделения пульмонологии и аллергологии ОМСУ ИМУР: 150 детей с бронхобструктивным синдромом инфекционного генеза и 94 – в приступном периоде персистирующей бронхиальной астмы. Диагностика РСВ-инфекции проводилась тремя методами: обнаружение антигена вируса в содержимом носоглотки с помощью экспресс тестов (RSV STICK One Step Test Assay), выявление РНК вируса в назофарингеальном секрете методом ПЦР и определение специфических антител IgM и IgG к РС вирусу иммуноферментным методом ELISA.

**Результаты и обсуждение:** Из общего количества 58 образцов назофарингеального секрета обследованных с помощью метода ПЦР и/или экспресс тестов у более половины детей (60,3%) была диагностирована респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Большинство положительных результатов были получены в зимние месяцы (83% случаев). Результаты клинического исследования у детей с бронхобструктивным синдромом указывают на продолжительный эффект в поддержании проходимости дыхательных путей в группе пациентов у которых применялись ингаляции гипертонического солевого раствора. Данные результаты были подтверждены улучшением показателей шкалы «Respiratory Distress Assessment Instrument» в основной группе детей с бронхобструктивным синдромом и получавших ингаляции гипертонического солевого раствора (NaCl 3%), по сравнению с контрольной группой (получавших Сальбутамол) через 12 часов наблюдения (36,3% и 22,2%, соответственно,  $p > ,05$ ) и 24 часов наблюдения с момента начала терапии (18,2% и 11,1%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Применение специфических методов диагностики РСВ-инфекции не влияет на естественное течение заболевания, но является необходимой мерой предупреждения нерациональной антибиотикотерапии. Результаты клинического исследования указывают на тот факт, что в случаях бронхобструктивного синдрома инфекционного генеза у детей, в особенности вызванного респираторно-синцитиальным вирусом, ингаляции гипертонического солевого раствора три раза в день эффективны в поддержании проходимости дыхательных путей.

**Introducere.** Infecțiile respiratorii sunt una din principalele cauze de morbiditate pediatrică. Cel mai frecvent sindrom bronșolar acut de tip obstructiv semnalat în primii ani de viață este bronșiolita acută, fiind cauzată în 70% cazuri de virusul sincițial respirator (VRS). Anual spitalizare necesită mai mult de 2-3% dintre copiii cu bronșiolită acută indusă de VRS [1,2,3]. De asemenea este discutabil rolul VRS în exacerbările de astm bronșic. Unele cercetări indică faptul că bronșiolita provocată de VSR, suficient de severă pentru a provoca spitalizarea în copilărie, prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea astmului

alergic în adolescență [6]. Astfel, VRS se face responsabil pentru costuri ridicate în sistemul de sănătate prin consultații medicale, spitalizări, investigații etc., iar detectarea lui prin metode rapide va permite instituirea promptă a măsurilor epidemiologice necesare cu inițierea tratamentului antiviral în timp util și limitarea administrării de antibiotic.

Printre metodele ce permit detectarea rapidă a VRS pot fi numite metoda detectării antigenului prin utilizarea testelor expres și metoda reacției de polimerizare în lanț (RPL). Metoda detectării antigenilor prin utilizarea testelor expres este pe larg utilizată, fiind

utilă în camera de gardă , simplă în aplicare - rezultatele sunt accesibile în decurs de 15 minute, însă are o sensibilitate medie și necesită teste de confirmare. Utilizarea reacției de polimerizare în lanț (RPL) e argumentată prin sensibilitate și specificitate înaltă, cost moderat, detectarea unui mare număr de agenți patogeni dintr-o probă recoltată.

**Scopul** studiului de față îl constituie estimarea rolului VRS în dezvoltarea sindromului obstructiv de geneză infecțioasă și atopică la copii, implementarea în practica instituției a metodelor de laborator rapide de detectare a VRS și elaborarea unui program de terapie complex, cu utilizarea monoterapiei inhalatorii cu soluție hipertonică de NaCl 3% prin nebulizare la copii cu sindrom bronșiolar acut de tip obstructiv.

**Materiale și metode.** Pentru realizarea scopului și obiectivelor preconizate s-a efectuat un studiu de tip caz-control ce a cuprins 244 copii. Lotul întâi a inclus 150 copii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă , tratați în secția pulmonologie a clinicii IMSP IM și C , iar cel de al doilea lot (grup de control) – 94 pacienți cu astm bronșic persistent, spitalizați în secția de alergologie a IMSP IMșiC în stare de acutizare. Vârsta medie a copiilor din lotul I era de 20,1luni±1,68, iar a celor din lotul II de 52 luni±5,3. Detectarea prezenței VRS s-a efectuat prin trei metode: în exsudatul nazofaringian (58 probe) pentru a depista antigenul VRS, s-au utilizat testele expres (*RSV STICK One Step Test Assay*). depistarea ARNului viral s-a efectuat prin metoda reacției de polimerizare în lanț (*RPL*), iar aprecierea anticorpilor specifici IgM și IgG către VRS în serul pacienților (244 probe) s-a realizat prin metoda imunoenzimatică *ELISA*.

Din grupul copiilor cu obstrucție bronșică de geneză infecțioasă ( lotul I), 20 de subiecți au fost înrolați în studiul clinic “*Testarea eficienței terapiei inhalatorii cu soluție hipertonică de NaCl 3% la copii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă*”. **Unsprezece copii** au administrat adițional monoterapie inhalatorie prin nebulizare cu 2,5 ml soluție hipertonică de NaCl 3% de 3 ori pe zi, iar eșantionul martor a inclus **9 copii**, care au urmat adițional terapie inhalatorie cu Salbutamol (200 μg de 3 ori pe zi). Severitatea obstrucției bronșice a fost evaluată cu ajutorul scorului clinic RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument) [4,5] cu ajutorul căruia poate fi estimată prezența și severitatea sindromului obstructiv bronșic prin evaluarea a patru categorii de simptome: frecvența respiratorie, prezența ralurilor sibilante, prezența cianozei, participarea musculaturii auxiliare în actul respirator la 3, 12 și 24 ore de observație clinică.

Studiul s-a bazat pe principii de voluntariat. Părinților pacienților minori le-au fost explicate condițiile cercetării, ei au semnat un acord informat înainte de includerea în studiu. Rezultatele cercetărilor au fost analizate individualizat, în funcție de rezultatele analizelor în corelație cu debutul bolii.

Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul procesării computerizate (Pentium IV) cu aplicarea setului de programe statistice: Microsoft Excel, Statistica 6.0.

**Rezultate și discuții.** Din totalul de 244 probe (ser sangvin) examinate prin metoda imunoenzimatică ELISA, în mai mult de jumătate de cazuri incluse în studiu (59%), s-a depistat apariția, în serul pacienților, a anticorpilor specifici (IgM și/sau IgG către VRS). Estimarea acestor anticorpi specifici la copiii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă (lotul I) a arătat prezența VRS – în 56,6% cazuri; iar la copiii cu exacerbare de astm bronșic (lotul II) titrelor diagnostice ale anticorpilor s-au înregistrat cu o frecvență de 62,7%,  $p > 0,05$  ( fig.1); diferențe statistic veridice între loturi nu s-au depistat. Detectarea titrelor diagnostice la mai mult de ½ din subiecții ambelor loturi sugerează implicarea manifestă a VRS atât în dezvoltarea sindromului bronșiolar acut de tip obstructiv, cât și în exacerbările astmului bronșic la copii.

Din totalul de 58 probe (exsudat nazofaringian) examinate prin metoda reacției de polimerizare în lanț (RPL) și/sau metoda expres RSV stick, la mai mult de ½ din copiii investigați (60,3% cazuri) a fost identificat virusul respirator sincițial. Cele mai multe rezultate pozitive au fost constatate în lunile de iarnă (83% cazuri), restul cazurilor pozitive fiind constatate în luna noiembrie (17%). Co-detectia virusului a fost asociată cu vârsta mai mică de 2 ani, astfel majoritatea cazurilor pozitive - 80%, fiind depistate la copiii de această vârstă. Analiza manifestărilor clinice în debutul bolii și la internare a evidențiat următoarea distribuție a simptomelor clinice: cel mai frecvent a fost constatată prezența ralurilor sibilante- 100% cazuri, tahipnee - 82,75% cazuri, participarea musculaturii auxiliare în actul respirator -69% cazuri.Prezența febrei a fost constatată practic la 1/3 dintre subiecții studiului.

În grupul copiilor incluși în studiul clinic „*Testarea eficienței terapiei inhalatorii cu soluție hipertonică de NaCl 3% la copii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă*”, la mai mult de ½ din copii (11 cazuri ) prin

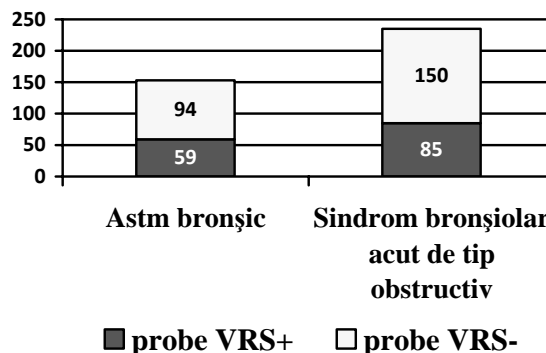


Fig. 1. Repartizarea cazurilor cu titre diagnostice ale anticorpilor IgM și/sau IgG către VRS în loturile de studiu (număr absolut)

detectarea ARN-ului viral a fost identificat virusul RSV. Majoritatea dintre subiecții studiului (17 copii) prezentau un sindrom obstructiv moderat. O treime dintre toți copiii au fost incluși în primele trei zile de boală, fiind în perioada acută a maladiei, iar jumătate dintre copii au intrat în studiu la o săptămână de la debutul manifestărilor clinice, prezentând o evoluție subacută a bolii. La ½ dintre copii a fost prezentă febră la debut (10 copii), iar cele mai frecvente semne de intoxicare au fost somnolența, inapetența. Mai mult de jumătate dintre participanții studiului acuzau prezența tusei uscate (11 copii), ceilalți prezentau tuse umedă, iar accese nocturne de tuse au fost înregistrate la 2 copii.

Rezultatele evaluării schimbărilor temporale ale scorului clinic RDAI demonstrează faptul că peste 3 ore de la începutul tratamentului la 55% copii se atestă ameliorarea simptomatologiei respiratorii. La 25% copii ameliorarea stării clinice s-a înregistrat după 12 ore de la inițierea tratamentului, iar la 15% copii aceasta s-a atestat după 24 de ore (fig. 2).

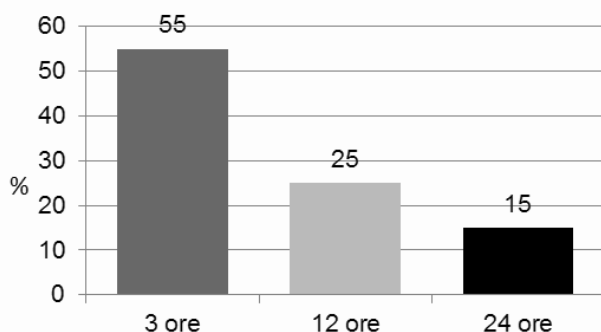


Fig. 2. Evoluția scorului clinic RDAI la supravegherea copiilor incluși în studiu pe parcursul a 24 de ore

Analiza evoluției clinice a sindromului bronșic obstructiv s-a efectuat și în funcție de modificarea parametrilor de severitate ale scorului RDAI (fig.3). Astfel, a fost înregistrată ameliorarea evoluției clinice a copiilor incluși în studiu de la grad moderat până la cel ușor sau dispariția obstrucției la 10 copii (50% cazuri) peste 3 ore de la inițierea tratamentului. O ameliorare mai evidentă, deși fără semnificație statistică, s-a înregistrat în lotul copiilor cărora terapia standard a fost suplimentată cu inhalatii saline, în comparație cu grupul de copii care au primit Salbutamol (45,5% față de 44,4%,  $p > 0,05$ ).

Totodată, la analiza comparativă a loturilor se atestă o persistență a eficienței inhalatiilor saline în menținerea permeabilității căilor respiratorii, fapt demonstrat prin ameliorarea esențială a scorului RDAI în lotul de bază față de cel control la 12 ore de supraveghere (36,3% față de 22,2%, corespunzător,  $p > 0,05$ ) și 24 ore de supraveghere a sindromului bronșic obstructiv (18,2% la copiii din lotul cu inhalatii saline față de 11,1% pacienți cu administrare de Salbutamol,  $p > 0,05$ ), figura 3.

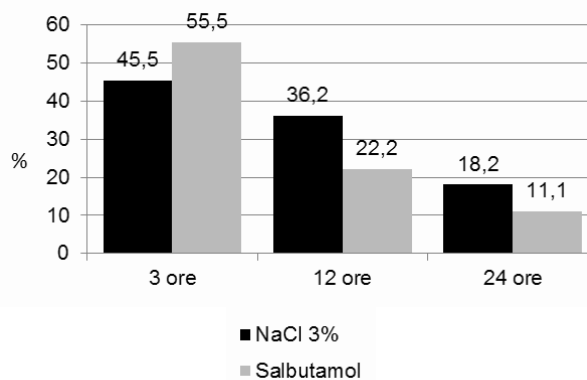


Fig. 3. Compararea eficacității terapiei inhalatorii cu soluție hipertonică (NaCl 3%) vs terapia cu Salbutamol la copii cu sindrom obstructiv de geneză infecțioasă

### Concluzii:

1. Detectarea VRS în mai mult de jumătate a cazurilor incluse în studiu sugerează implicarea manifestă a acestuia atât în dezvoltarea sindromului bronșic acut de tip obstructiv, cât și în exacerbările astmului bronșic la copii.

2. Diagnosticarea rapidă a VRS nu influențează evoluția naturală a bolii, însă e necesară pentru evitarea tratamentelor antibiotice inutile.

3. Rezultatele studiului clinic ne-au permis să constatăm că în cazurile de obstrucție bronșică de geneză infecțioasă la copii (în special cauzate de virusul respirator sincițial) sunt eficiente inhalatiile cu soluție hipertonică (NaCl 3%) efectuate de trei ori în zi.

### Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006; 118:1774.
2. Acute management of infants and children with acute bronchiolitis. [Guidelines]. NSW Department of health, 2005.
3. Hall, CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: The cold war has not ended. Clin. Inf. Diseases 2000; 31: 590:-596.
4. Howard M., Joseph J., Bronchiolitis Clinical Characteristics Associated With Hospitalization and Length of Stay. Pediatric Emergency Care Volume 28, Number 2, February 2012.
5. Protocol clinic național Bronșita acută obstructivă la copil, Chișinău, 2009, p.21.
6. Sigurs N., Gustafsson P., Bjarnason R. et al Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:137-141.