

CONFERINȚĂ ȘTIINȚIFICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
„Tendințe actuale în domeniul pediatriei”



ULBS

**Universitatea
"Lucian Blaga"
din Sibiu**



USMF

**Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"**

**BIENALA CHIȘINĂU-SIBIU
7 aprilie 2017**

BIENALA CHIȘINĂU-SIBIU
CONFERINȚĂ ȘTIINȚIFICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
„Tendințe actuale în domeniul pediatriei”

7 aprilie 2017

ORGANIZATORI:

1. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
3. Facultatea de Medicină, Universitatea “Lucian Blaga”, Sibiu, România
4. IMSP Institutul Mamei și Copilului
5. Societatea de Pediatrie din Republica Moldova

COMITETUL ORGANIZATORIC:

1. Președinte – Ruxanda Glavan, Ministru al Sănătății
2. Copreședinți –
 - Ninel Revenco, profesor universitar, Director Cercetare, Inovare și Transfer tehnologic, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
 - Mihai Leonida Neamțu, profesor universitar, Șef Clinică Pediatrie, Director al Spitalului Clinic de Pediatrie, Sibiu, România
 - Gheorghe Rojnovanu, profesor universitar, Prorector pentru activitate științifică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii Comitetului Organizatoric:

- Ina Palii, conferențiar universitar, Șef Clinică Pediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Adela Horodișteanu-Banuh, conferențiar cercetător, Laboratorul Științific Pediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Dorina Savoschin, cercetător, Laboratorul Științific Pediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Nelea Mătrăgună, conferențiar cercetător, Șef Secție Pediatrie 2, IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”
- Lilia Romanciuc, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Petru Martalog, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Svetlana Beneș, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Olga Cîrstea, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Oxana Turcu, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Olesea Nicu, asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Membrii Comitetului Științific:

- Ion Mihiu, profesor universitar, șef Secție Gastroenterologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Angela Ciuntu, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Igor Opalco, conferențiar cercetător, Laboratorul Științific Obstetrică și Ginecologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului
- Svetlana Hadjiu, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Tatiana Raba, conferențiar universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- Svetlana Cojocari, cercetător, Laboratorul Științific Cardiologie pediatrică, IMSP Institutului de Cardiologie

SPONSORI: Nestle, Vinamex, Polpharma, Synevo.

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

**Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog,
Florin Cenușa, Iulia Rodoman**
EVALUAREA ACTIVITĂȚII FIZICE A COPILOR
CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII

5

Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco
EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A TRATAMENTULUI
CU TOCILIZUMAB LA PACIENȚII
CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

9

Ciuntu Angela
NIVELUL MOLECULELOR DE SEMNALIZARE CELULARĂ
ÎN URINĂ LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ

12

**Corina Cazan, Mihai Leonida Neamțu,
Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu**
REFLUXUL GASTROESOFAGIAN LA COPIL – CRITERII DE
DIAGNOSTIC ȘI PRINCIPII DE TERAPIE

16

Cornelia Calcîi, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu
EPILEPSIILE COPILOR DE VÂRSTĂ MICĂ:
ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

22

Elena Dolapciu
EVALUAREA DEZVOLTĂRII FIZICE LA ADOLESCENȚI

25

**Elvira Iavorscaia, Olesea Nicu, Irina Taranet,
Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco**
LIPOMUL MEDIASTINAL LA COPII: CONSIDERAȚII CLINICE
ȘI DIAGNOSTICE PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC

29

**Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan,
Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu**
MICROBIOTA INTESTINALĂ LA COPILUL EUTROFIC
VERSUS COPILUL OBEZ

32

**Florin Cenușa, Viorelia Vioară, Rodica Selevestru, Liuba
Neamțu, Petru Martalog, Adrian Rotari, Svetlana Șciuca**
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE
PNEUMONIILOR ATIPICE LA COPII

34

ORIGINAL PAPAERS

**Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog,
Florin Cenușa, Iulia Rodoman**
ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN
WITH EPILEPSY AS A CRITERION OF QUALITY OF LIFE

Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco
A CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY
OF TOCILIZUMAB IN JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS

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

**Corina Cazan, Mihai Leonida Neamțu,
Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu**
GASTROESOPHAGEAL REFLUX CHILD - DIAGNOSTIC
CRITERIA AND PRINCIPLES OF THERAPY

Cornelia Calcîi, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu
EPILEPSY IN YOUNG CHILDREN:
EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Elena Dolapciu
PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN DURING PUBERTY

**Elvira Iavorscaia, Olesea Nicu, Irina Taranet,
Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco**
MEDIASTINAL LIPOMA IN CHILDREN: CLINICAL AND
DIAGNOSTICS CONSIDERATIONS ON THE EDGE OF A CASE

**Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan,
Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu**
THE GUT MICROBIOTA IN EUTROPHIC
AND OBESE CHILDREN

**Florin Cenușa, Viorelia Vioară, Rodica Selevestru, Liuba
Neamțu, Petru Martalog, Adrian Rotari, Svetlana Șciuca**
THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF
ATYPICAL PNEUMONIAS IN CHILDREN

- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**
ARITMIILE CARDIACE LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ȘI SEMNE FENOTIPICE DE DISPLAZIE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV
- Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu**
(HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL PRIMAR TRANZITORIU)
- Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Oana Popescu, Mihai Leonida Neamțu**
MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ȘI ASPECTE TERAPEUTICE ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC LA COPII
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Ețco, Nadejda Lupușor, Cornelia Călcii, Nineli Revenco**
DEREGLĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR (SINTEZA DATELOR DIN LITERATURĂ)
- Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu**
ANTIOXIDANȚII (RESVERATROLUL) - POSIBILE TERAPII ADJUVANTE ÎN PROFILAXIA RECURENȚEI CONVULSIILOR FEBRILE
- Rodica Eremciuc, Olesca Grin, Ninel Revenco**
PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI SAPHO LA COPII - CAZ CLINIC
- Silvia Foca, Angela Cracea, Ninel Revenco**
OSTEOCALCINA ȘI DEOXYPYRIDINOLINA: MARKERI AI METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ
- Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcii, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco**
EPILEPSIA LA COPILUL CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE
- Tatiana Raba**
SINDROMUL HEPATORENAL LA COPII: PROBLEME DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**
ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
- Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu**
TRANSIENT HYPOTHYROIDISM (TRANSITIONAL PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM)
- Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Oana Popescu, Mihai Leonida Neamțu**
MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ASPECTS IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON CHILDREN.
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Ludmila Ețco, Nadejda Lupușor, Cornelia Călcii, Nineli Revenco**
NEUROLOGICAL DISORDERS OF CHILDREN BORN PREMATURELY
- Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu**
ANTIOXIDANTS (RESVERATROL) - POSSIBLE ADJUVANT THERAPY TO PREVENT RECURRENCE OF FEBRILE SEIZURES
- Rodica Eremciuc, Olesca Grin, Ninel Revenco**
SAPHO SYNDROME IN CHILDREN
- Silvia Foca, Angela Cracea, Ninel Revenco**
OSTEOCALCIN AND DEOXYPYRIDINOLINE: MARKERS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
- Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcii, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco**
EPILEPSY IN CHILDREN WITH PERINATAL BRAIN INJURY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS
- Tatiana Raba**
PEDIATRIC HEPATORENAL SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

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 18.10.12, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare "Buletinul de Perinatologie" s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board - **GLADUN Sergiu**, M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor 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, Cemetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Miha Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Donduc Iurii, Sinițna Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhil Ghenadie (Russia); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporozhan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Russia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliev Gheorghe (Romania); Szabo Bela (Romania); Cernea Nicolae (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Șifman Efim (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasias (Greece); Anstadis Aris (Greece); Nejlė Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania); Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
Tel.: 022-52-19-35

Вестник перинатологии
Научно-практический журнал
Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Revista a fost înregistrată la Ministerul de justiție al Republicii Moldova a 03.06. 1998.
Certificat de înregistrare Nr. 48
Redactor V. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C.C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.

Adrian Rotari, Larisa Spinei, Petru Martalog, Florin Cenuşa, Iulia Rodoman
**EVALUAREA ACTIVITĂȚII FIZICE A COPIILOR
CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂȚII VIEȚII.**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH EPILEPSY AS A CRITERION
OF QUALITY OF LIFE

Epilepsy is a medical and social problem, taking into account its high prevalence, potential chronic debut that occurs mostly in younger age groups (childhood, adolescence or young adulthood), characters that require numerous difficulties intentions to fit in social and family life for people marked by stigma. This situation limits their social activity reaching social inadequacy and isolation.

One of the worst consequences of epilepsy is stigma that affects the emotional state and health in general, the possibilities for self-employment, interpersonal relationships, etc.

Considering the importance of the problem and the obvious gaps in the researching of this phenomenon, we proposed complex survey, which was to assess the real extent of the indicators of children's with epilepsy life quality.

We have examined the physical activity of the children suffering from epilepsy, taking into account that physical activity is one of the components that determine the quality of life.

Our study reveals that 65 children (78.3%) with frequent seizures, and psychomotor retardation spend their physical activities mostly at home, another 18 children (21.7%) spend most of their physical activity at home have epilepsy without retardation. Children who suffer from epilepsy seizures within retardation 54 children (78.3%) spends the majority of physical activities outside the home, 15 children (21.7%) with frequent seizures, and psychomotor retardation also have the opportunity to spend physical activities outside the home.

Another important moment is to assess the correlation between antiepileptic treatment and physical and social activity. So 69 children who have physical and social activity outside the home - 62 children (89.9%) have treatment with Depakine, 4 children (5.8%) are treated with carbamazepine, 2 children (2.9%) are treated with clonazepam, 1 child (1.4%) is follows treatment with phenobarbital. From the group of 83 children who have their physical and social activities at home 29 children (34.9%) have treatment with carbamazepine, 26 children (31.3%) receive phenobarbitone, 22 children (26.5%) follow clonazepam, 6 children (7.3%) receive treatment with Depakine.

The complexity and quality of physical activity, behavior, cognitive skills and social activity in children depend on the etiology of epilepsy seizure frequency and presence of psychomotor retardation.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Эпилепсия до настоящего времени остаётся одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем в мире. Это обусловлено широкой распространённостью данного заболевания.

Проблема снижения качества жизни у детей, страдающих от эпилепсии освещена в большом количестве исследований.

Мы исследовали физическую активность детей, страдающих от эпилепсии, учитывая при этом, что физическая активность один из параметров, которые определяют качество жизни и социальную вовлечённость детей с диагнозом эпилепсии.

Наши исследования демонстрируют, что 65 детей (78,3%) с частыми приступами и задержкой психомоторного развития в основном всю физическую активность выполняют в домашних условиях, другие 18 детей (21,7%) у которых диагностирована эпилепсия с задержкой психомоторного развития проводят большую часть физической активности дома. Дети, страдающие от эпилептических припадков без задержки психомоторного развития - всего 54 (78,3%) - в основном занимаются вне дома, а 15 детей (21,7%) с частыми

приступами и задержкой психомоторного развития также имеют возможность проводить свою физическую активность вне дома.

Другой ключевой момент - это корреляция между противоэpileптическим лечением, физической и социальной активностью. Итак, из 69 детей, у которых физическая и социальная активность происходит вне дома: 62 ребёнка (89.9%) находятся на лечении депакином, 4 (5.8%) - принимают карбамазепин, 2 детей (2.9%) - клоназепам, 1 ребёнок (1.4%) - фенобарбитал. Из группы с 83 детьми, которые проводят свою физическую активность в доме: 29 детей (34,9%) принимают карбамазепин, 26 детей (31.3%) получают фенобарбитал, 22 ребёнка (26,5%) принимают клоназепам, 6 детей (7.3%) - депакин.

Таким образом, уровень и качество физической активности, поведения, когнитивных функций и социальной активности у детей зависит от этиологии и частоты эpileптических кризов, а также наличия задержки психомоторного развития.

Actualitatea temei. Epilepsia constituie o problemă medicală și socială importantă, dată fiind prevalența sa generală relativ mare, potențialul remarcabil de cronicizare și debutul ce se produce în majoritatea cazurilor la vârste tinere (copilărie, adolescență, etapa de adult tânăr), caractere ce impun numeroase dificultăți intențiilor de încadrare normală a persoanelor marcate de acest stigmat în viața socială și familială [Mbuba C.K., 2008.]. În societatea actuală cea mai mare parte a copiilor ce suferă de epilepsie sunt expuși unei discriminări sociale contrar capacităților și abilităților lor de muncă și învățatură. Această situație limitează activitatea lor socială ajungând la dezadaptare socială și izolare[1,3,6,10]

Reducerea calității vieții copiilor suferinzi de epilepsie este elucidată într-un mare număr de lucrări. Astfel, în opinia lui Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. (2002) una din cele mai grave consecințe ale epilepsiei este stigmatizarea care afectează starea emoțională și sănătatea în general, nivelul posibilităților de autoangajare, relațiile interpersonale etc[4,5,7]. Evident, sentimentul de stigmatizare se manifesta în adolescență. Mulți pacienți consideră stigmatizarea ca caracteristica definitorie, care are o influență semnificativă asupra formării personalității, stării de spirit, comportamentului, și funcției cognitive a lor [McEwan M., Espie C., Metcalfe J. 2004].

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

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

Material și metode. Ne-am propus că realizăm un studiu asupra unor parametri ai calității vieții copiilor suferinzi de epilepsie, obiectiv pentru care ne-am documentat din sursele statistice oficiale, din anuarele Centrului Național de Management în Sănătate, dar am recurs și la culegere programată de informații prin intermediul unui chestionar adaptat spectrului de interese pe care le-am urmărit. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca proto-

col metodologic efectuarea unui studiu de cohortă de tip descriptiv care a inclus 152 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 4-12 ani (4-6ani 79copii, 6-12 ani 61copii, >12 ani 12copii). Copiii au prezentat epilepsie, de etiologie variată, fiind spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie în perioada anilor 2014- 2016. Cu scop de apreciere a parametrilor calității vieții a fost folosit chestionarul adaptat "Quality of Life in Epilepsy, prescurtat QOLIE, care permite aprecierea parametrilor care determină activitatea cotidiană a copiilor suferinzi de epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătății psihice, fizice, memoriei, starea mentală a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calității generale a vieții, starea funcțională a pacientului, teama de atacuri , învățatura, restricții sociale).

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

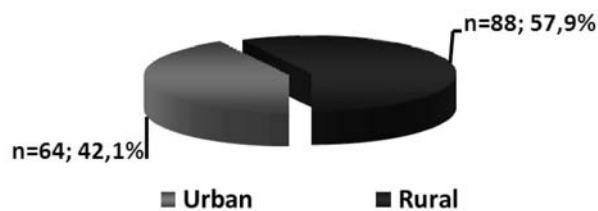


Fig. 1. Repartiția pacienților investigați în funcție de mediul de reședință (%).

Din figura1. a cazurilor în funcție de mediul de trai rezultă o distribuție aproximativ omogenă. 88 copii (57,9%) proveneau din mediul rural și 64 copii (42,19%) din urban.

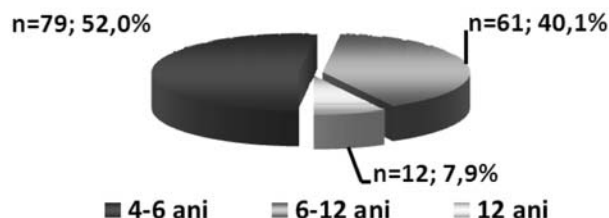


Fig. 2. Repartiția pacienților investigați după vârsta lor la debutul maladiei(%).

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

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

La 63 copii (41,45%) s-au dezvoltat fenomene epileptice în urma unor traumatisme craniocerebrale accidentale. Infecțiile intracraniene au definit etiologic epilepsiile a 32 copii (21,05%). Encefalopatia reziduală a determinat dezvoltarea epilepsiei la 20 copii (13,12%), iar la 11 copii (7,23%) s-a depistat prezența factorului ereditar (antecedente familiale de epilepsie la rude apropiate). La 26 (17,1%) copii boala fusese suscitată prin exercițiul asociat al mai multor factori etiologici.

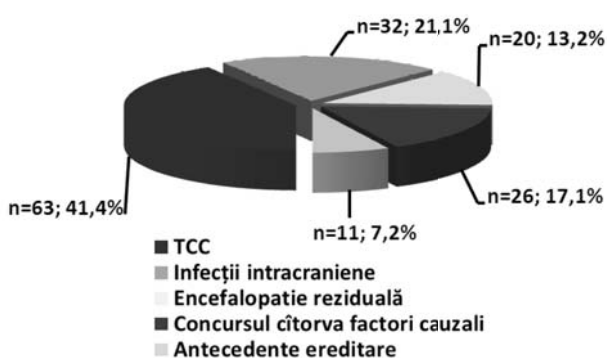


Fig.3. Cauzele epilepsiilor declanșate la copii (%).

În studiu dinamic am examinat variantele și tipurile de crize epileptice, prin care au evoluat cei 152 de copii din lotul general de investigare. Datele relevate pe parcurs sunt prezentate în figura 4.

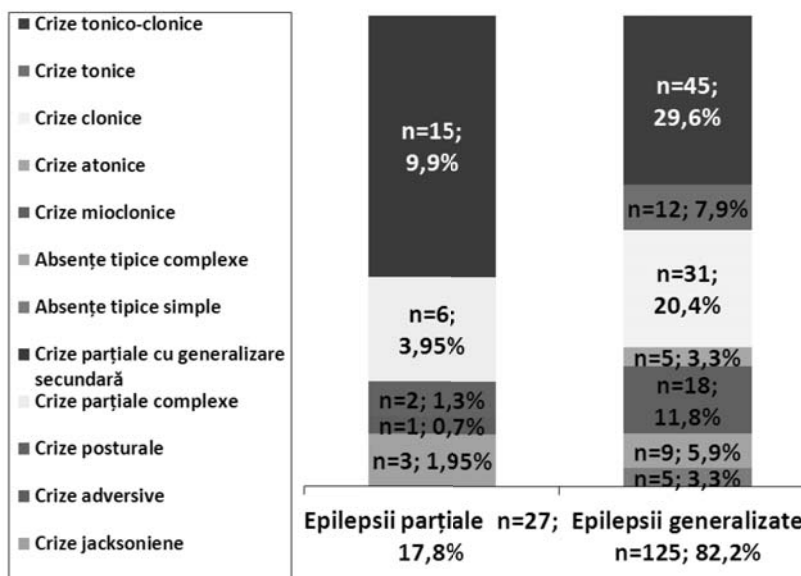


Fig. 4. Manifestările clinice ale epilepsiilor dezvoltate de copiii investigați.

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

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

Epilepsiile parțiale (focale) s-au atestat la 15 copii (9,87%), inclusiv crize parțiale secundar generalizate, crize parțiale complexe la 6 (3,95%) copii, crize par-

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

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

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

Din diagrama 5 observăm că 65 copii (78,3%) cu crize epileptice frecvente și retard psiho-motor, își desfășoară activitățile fizice preponderent la domiciliu, la fel ca și cei 18 copii (21,7%) cu epilepsie necomplicată de retard. Copiii ce suferă de epilepsii cu crize rare și necomplicate de retard psiho-motor în număr de 54 copii (78.3%) în marea lor majoritate își petrec activitățile fizice în afara domiciliului, 15 copii (21,7%) cu crize epileptice frecvente și retard psihomotor de asemenea au posibilitatea să și petreacă activitățile fizice în afara domiciliului.

Epilepsia secundară encefalopatiei reziduale la 20 copii (24,1%) s-a atestat la copiii ce își petrec activitățile fizice la domiciliu, 26 copii (31,3%) copii din grupul celor cu activitate fizică la domiciliu sufereau de epilepsie secundară provocată de câțiva factori cauzali, 18 copii (21,7%) de epilepsie secundară infecției intracraniene, 4 copii (4,8%) epilepsie idiopatică.

Din grupul copiilor cu activitate fizică în afara domiciliului cel mai frecvent s-a depistat epilepsia secundară traumei craniocerebrale 32 copii (46,4%), 18 copii (26,1%) sufereau de epilepsie secundară infecției intracraniene, 14 copii (20,3%) de epilepsie secundară provocată de factori cauzali multipli, 5 copii (7,2%) de epilepsie idiopatică.

Un moment important este stabilirea corelației dintre tratamentul antiepileptic și activitățile fizice și sociale.

Din cei 69 copii care au o activitate fizică și socială variată în afara domiciliului, 62 copii (89,9%) primesc tratament cu depakină, 4 copii (5,8%) se tratează cu carbamazepină, 2 copii (2,9%) cu clonazepam, 1 copil (1,4%) urmează tratament cu fenobarbital. Din grupul celor 83 copii ce au o activitate fizică și socială preponderent la domiciliu, 29 copii (34,9%) se tratează cu carbamazepină, 26 copii (31,3%) cu fenobarbital, 22 copii (26,5%) urmează clonazepam, 6 copii (7,3%) tratament cu depakină.

Concluzii

1. Complexitatea și calitatea activității fizice, specificul comportamentului, nivelul abilităților cognitive și al

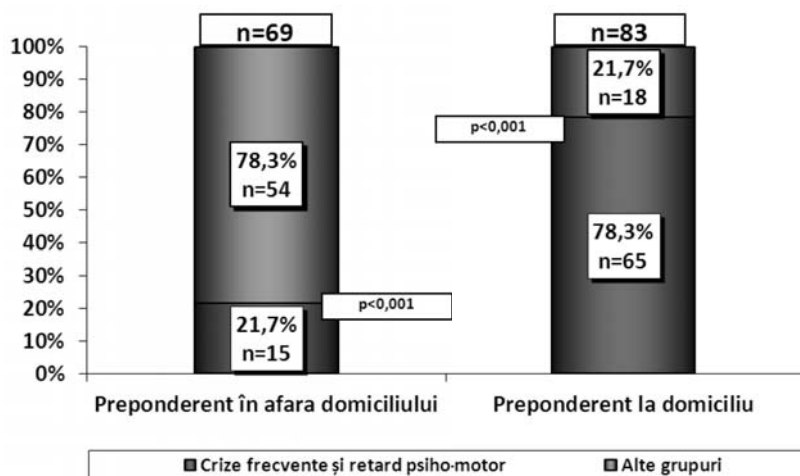


Fig. 5. Activitatea fizică a copiilor investigați (abs.,%).

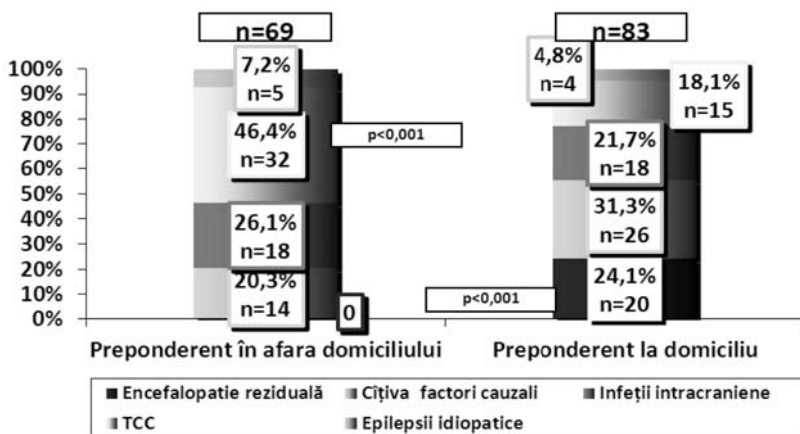


Fig. 6. Dependența activității fizice a copiilor cu epilepsiei de etiologia bolii (abs.,%).

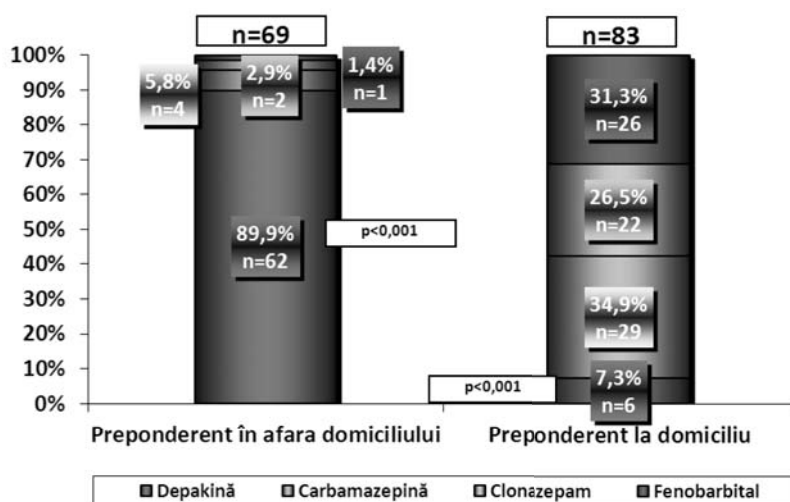


Fig. 7. Influența tratamentului antiepileptic asupra activității fizice și sociale(abs.,%).

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

Bibliografie

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

2. Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. Medico-social aspects of risk factors impairing quality of life in patients with epilepsy. // *J. Nevrol. Psihiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2002. 102 (9): P. 45-9.;

3. Cansu A. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. In: *Seizure*, 2007, vol. 16, p. 338-344.

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

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

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

7. Gaitatzis A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. In: *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1613–1622.

8. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P.L., et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: Theoretical model for clinicians and researchers. Part I: The role of epilepsy and co-morbidity // *Qual Life Res.* – 2006. – Vol. 15, №7. – P. 1161–1171.

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

10. McEwan M., Espie C., Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy // *Seizure*. – 2004. – Vol. 13, №1. – P. 3–14.

© Angela Cracea, Silvia Foca, Ninel Revenco

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

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

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

SUMMARY

A CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

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

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ
ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

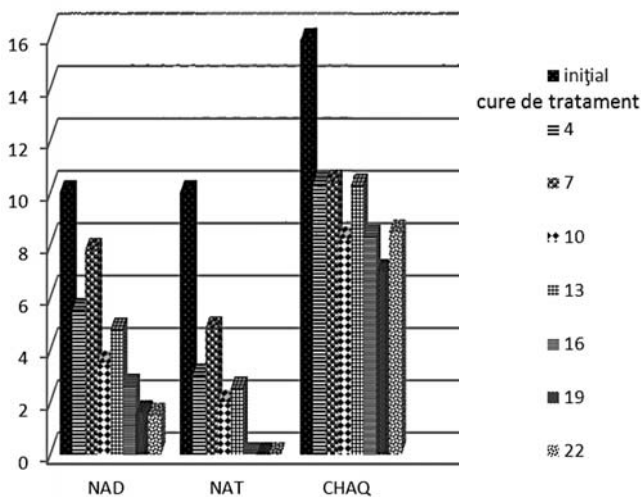


Fig. 1. Dinamica valorilor NAD, NAT și CHAQ pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

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

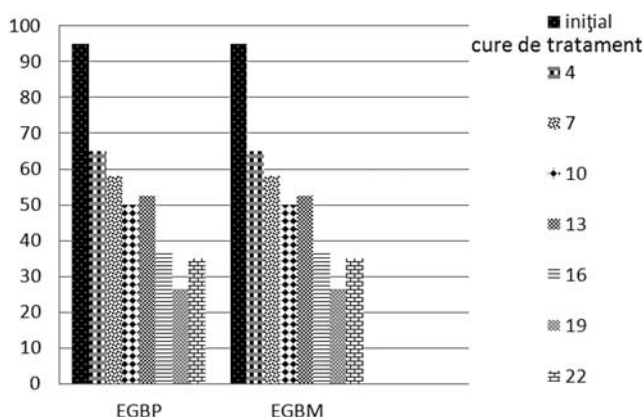


Fig. 2. Dinamica valorilor EGBP și EGBM pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

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

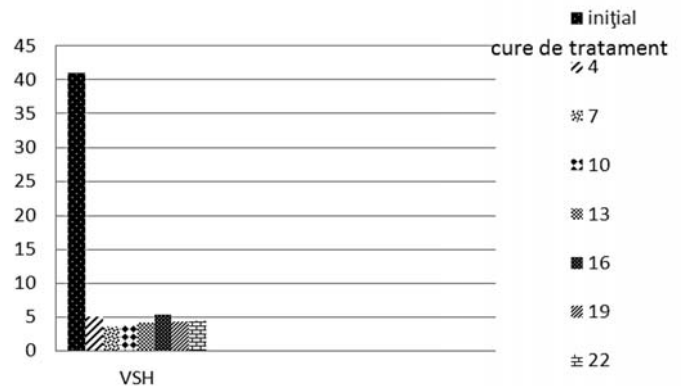


Fig. 3. Dinamica valorilor VSH pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

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

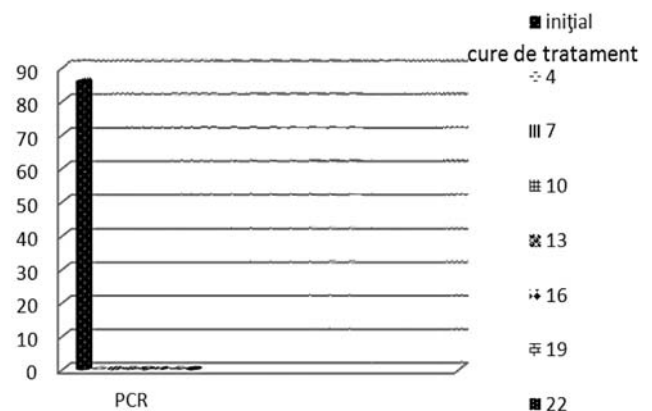


Fig. 4. Dinamica valorilor PCR pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab.

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

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

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

Concluzii

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

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

Bibliografie

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

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

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

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

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

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

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

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

Ciuntu Angela
**NIVELUL MOLECULELOR DE SEMNALIZARE CELULARĂ ÎN URINĂ
LA COPII CU GLOMERULONEFRITĂ**

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

SUMMARY

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

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

УРОВЕНЬ КЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В МОЧЕ ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

В исследование были включены 60 детей с первичным гломерулонефритом (ГН), в том числе, 25 детей с нефритическим синдромом, 20 детей с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) и 15 детей с стероид резистентным нефротическим синдромом (СРНС), исследованных на различных клинико-эволютивных стадиях развития заболевания. Контрольная группа составила 20 практически здоровых детей. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня всех изученных клеточных сигнальных молекул (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) в периоде клинических проявлений заболевания играющий важную роль в механизме иммунопатогенеза протеинурии при НС. Определение мочевых концентраций клеточных сигнальных молекул может быть полезным в качестве неинвазивного метода оценки активности заболевания и контроля за развитием заболевания у детей с различными вариантами ГН, а также для разработки эффективных дифференцированных терапевтических стратегий у этих пациентов.

Cuvinte-cheie: glomerulonefrită, molecule de semnalizare celulară, biomarkeri, citokine, copii.

Introducere. Sindromul nefrotic idiopatic (SNI) este o boală multifactorială, caracterizată prin proteinurie, hipalbuminemie, edem și hiperlipidemie [8]. Pierderea urinară masivă a proteinelor serice poate provoca o stare de hipercoagulabilitate, dereglări de fluide, dezechilibre electrolitice și susceptibilitatea la infecții [10]. Rolul sistemului imunitar în SNI a fost demonstrat în studii clinice și experimentale [11]. Unele studii au arătat o asociere între diferite citokine și proteinurie, și au declarat că factorii de permeabilitate glomerulară pot fi responsabili pentru instalarea sindromului nefrotic (SN) la pacienți sau în modelele pe animale. Prin urmare, creșterea nivelului citokinelor IL-1, IL-12 și factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), prezintă importanță în inițierea și recurența SN [1].

IL-1 β joacă un rol important în inflamația acută, este sintetizată, în principal, de macrofagele activate (stimulate antigenic), de limfocitele B și celulele NK (natural killer), acționează nu numai asupra progresării glomerulonefritei, stimulând sinteza moleculelor de adeziune celulară (ICAM-1), dar participă și la formarea fibrozei interstițiului renal [3]. IL-1 β poate stimula creșterea sintezei eicosanoizilor. Acestea pot trece prin celulele endoteliale, afectând podocitele încărcate negativ, care de obicei previn trecerea albuminei, determinând astfel neutralizarea lor și, respectiv, proteinuria. IL-6 determină atât inflamațiile acute, cât și cele cronice. Este sintetizată de celulele endoteliale și mezangiale ca răspuns la o varietate de agonști: Ag, mitogene, endotoxine, IL-1, TNF- α [2]. IL-8, cunoscut de asemenea sub numele de factor chemotactic neutrofil, induce o serie de răspunsuri fiziologice necesare pentru migrație și fagocitoză, cum ar fi creșterea intracelulară de Ca²⁺, exocitoza (de exemplu, eliberarea de histamină) și explozia respiratorie și, de asemenea este un promotor puternic al angiogenezei [4].

Factorul de necroză tumorală α (TNF- α) este o citokină pleiotropă cu proprietăți proinflamatorii și imunoreglatoare în maladiile renale. În rinichii normali, TNF- α de obicei nu a fost detectat. Cu toate acestea, expresia TNF- α a fost demonstrată în celulele endote-

liale, mezangiale și epiteliale glomerulare precum și în celulele tubulare după stimulare în timpul inflamației, fapt documentat în studii *in vitro* și *in vivo*[9].

Lipsește informații complexe privind modificările acestor citokine în variantele clinico-evolutive ale glomerulonefritei (GN).

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației de molecule de semnalizare celulară la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material și metode. Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 60 copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 25 copii cu sindromul nefrotic, 20 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR). Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN s-a bazat pe criteriile clinico-paraclinice și explorări biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportului proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) și hipalbuminemiei (<2,5 g/dl)[7].

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

Rezultate. Vârsta medie a pacienților cu glomerulonefrită acută (GNA) sindrom nefrotic a constituit 9,1 \pm 0,36 ani, a celor cu GNA sindrom nefrotic 6,52 \pm 0,66 ani. Evaluarea clinică a pacienților cu GNA sindrom nefrotic în perioada manifestărilor clinice a

semnalat prezența edemelor de diferit grad localizate pe față, abdomen, gambe, sindrom algic abdominal, hipertensiunea arterială crescută, urina de culoarea „spălăturii de carne”, oligoanurie, vomă, febră 38° pe parcursul a 3-4 zile. Manifestările clinice la copiii cu SN în perioada debutului maladiei au fost determinate de edeme generalizate, până la anasarcă, hipoproteinemie până la 53,30±1,27 g/l, hiperlipidemie până la 9,20±1,13 g/l, proteinurie până la 5,5±0,66 g/l.

Luând în considerare multiplele informații de specialitate cu privire la rolul moleculelor de semnalizare celulară în patogenia GN, în cadrul studiului actual am evaluat modificările concentrației citokinelor proinflamatorii: interleukina 1β (IL-1β), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factorul necrozei tumorale α (TNF-α) la diferite etape clinic-evolutive ale maladiei.

Datele despre nivelul moleculelor de semnalizare celulară în urină la copiii cu glomerulonefrită sunt redate în tabelul 1. La pacienții cu GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-1β în urină a crescut de 1,4 ori (până la 15,9±5,93 pg/mM creatinină), față de grupul de control (11,4±0,45 pg/

mM creatinină), normalizându-se practic în perioada de remisiune. Totodată, s-au înregistrat valori medii mai mari ale concentrației IL-1β în urină la pacienții cu SNSR comparativ cu SNSS. În perioada remisiunii în GNA sindrom nefritic nivelul IL-1β în urină practic a atins valorile de control. Nivelul crescut de IL-1β determinat în studiu este semnificativ prin rolul său major în mecanismul imunopatogenic al proteinuriei.

Datele expuse în tabelul 1 arată că în GNA sindrom nefritic, în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-6 în urină a crescut de 2,1 ori (până la 19,6±1,04 pg/mM creatinină), comparativ cu valorile de control (9,5±0,41 pg/mM creatinină). De notat că pacienții cu SNSR au prezentat valori medii ale IL-6 în urină mult mai mari, comparativ cu cei cu SNSS. Astfel, nivelul IL-6 în urină a crescut de 4,2 ori (până la 39,7±2,20 pg/mM creatinină) în SNSR, perioada de debut, pe când în SNSS a crescut de 3 ori (până la 28,7±1,51 pg/mM creatinină), față de 9,5±0,41 pg/mM creatinină în grupul de control. În perioada remisiunii nivelul IL-6 în urină practic se normalizează în GNA sindrom nefritic, dar se majorează de 6,4 ori în SNSS.

Tabelul 1.

Nivelul interleukinelor urinare la copiii cu glomerulonefrită (pg/mM creatinină)

Loturile de studiu	IL-1β		IL-6	
	acutizare	remisie	acutizare	remisie
GNA sindrom nefritic	15,9±5,93	13,8±1,60 $p_1 > 0,5$	19,6±1,04***	12,78±1,12* $p_1 < 0,05$
GNA sindrom nefrotic SS	21,9±1,57***	15,3±0,84** $p_1 < 0,01$	28,7±1,51***	60,4±2,87*** $p_1 < 0,001$
GNA sindrom nefrotic SR	31,64±2,94*** $p_2 > 0,05$	-	39,7±2,20*** $p_2 < 0,01$	-
Grupul de control	11,4±0,45		9,5±0,41	

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

Tabelul 2.

Nivelul interleukinelor urinare la copiii cu glomerulonefrită (pg/mM creatinină)

Loturile de studiu	IL-8		TNF-α	
	acutizare	remisie	acutizare	remisie
GNA sindrom nefritic	38,1±4,73	28,3±5,02 $p_1 < 0,5$	52,4±3,77***	33,4±4,39 $p_1 < 0,01$
GNA sindrom nefrotic SS	130,7±14,28***	86,0±8,94*** $p_1 < 0,05$	95,8±9,85***	59,9±7,37*** $p_2 < 0,05$
GNA sindrom nefrotic SR	267,3±21,87*** $p_2 < 0,001$	-	135,2±7,83*** $p_2 < 0,01$	82,3±10,34 $p_1 < 0,01$
Grupul de control	28,1±3,71		33,3±2,91	

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

Rezultatele evaluării concentrației IL-8 în urină la copiii cu GN sunt prezentate în tabelul 2. S-a constatat

că în GNA sindrom nefritic în perioada manifestărilor clinice nivelul IL-8 în urină s-a majorat cu 36%,

dar aceste modificări s-au dovedit a fi fără relevanță statistică ($p > 0,05$). Totodată, în SNSR, perioada de debut s-a înregistrat un nivel crescut al IL-8 în urină ce depășea de 9,5 ori, iar în SNSS – de 4,6 ori valorile de control. În perioada remisiunii nivelul IL-8 în urină rămâne majorat în toate variantele clinice ale GN, comparativ cu grupul de control.

Din datele tabelului 2 rezultă că TNF- α în urină crește în toate loturile de pacienți. Nivelul TNF- α în urină a crescut mai pronunțat în SNSR perioada de debut, comparativ cu SNSS, iar în perioada remisiunii nivelul TNF- α în urină, deși scade ușor, rămâne la valori majorate în aceste grupuri de pacienți. Astfel, în studiul de față s-au determinat niveluri crescute ale moleculelor de semnalizare celulară – interleukinelor, moment semnificativ prin rolul lor major în mecanismul imunopatogenic al proteinuriei în SN.

Discuții. Rezultatele studiului nostru relevă importanța clinico-diagnostică a determinării concentrației moleculelor de semnalizare celulară în urină pentru depistarea precoce a afectării renale la copiii cu GN, notând o creștere semnificativă a concentrațiilor urinare ale acestora. Un important efect al creșterii IL-1 β în asocieră cu IL-6 este creșterea numărului leucocitelor provenite din două surse: măduva osoasă și leucocitele solitare atașate către celulele endoteliale. Valorile crescute ale numărului de leucocite poate indica că infiltrația monocitelor și macrofagelor este potențială sursă majoră a citokinelor inflamatorii, în special IL-1 β , IL-6, mai rar decât celulele glomerulare rezidente.

Expresii semnificativ crescute ale TNF- α au fost depistate în specițiile din biopsiile renale, iar concentrațiile ridicate ale acestei citokine au fost demonstrate în serurile și în urina pacienților cu diferite tipuri de GN. În modelele experimentale de nefrită nefrotică, administrarea exogenă a TNF- α a contribuit la exacerbarea injuriei glomerulare [5]. TNF- α stimulează eliberarea unor mediatori inflamatori, incluzând interleukina-1 β (IL-1 β), proteina chemoatractantă monocitară (MCP-1) și factorul de creștere tumorală TNF- β (TGF- β), principalii factori de reglementare ai sintezei de collagen [12].

Expresia IL-6 în urină și țesuturile renale a fost corelată cu proteinuria în SNSM la animale. De asemenea, nivelurile serice de IL-8 au fost mai mari în faza inițială a SN comparativ cu faza de remisiune la copiii cu SNSS, iar concentrațiile urinare ale IL-8 au fost corelate cu proteinuria la copii cu SN [6,13].

Concluzii. Determinarea concentrațiilor urinare ale moleculelor de semnalizare celulară poate fi utilă ca o metodă noninvazivă predictivă pentru estimarea activității maladiei și monitorizarea evoluției bolii la

copiii cu diferite variante ale GN, precum și pentru elaborarea unor strategii terapeutice eficiente și, eventual, diferențiate la acești pacienți.

Bibliografie

1. **Ana Cristina Simões e Silva, André Barreto Pereira, Mauro Martins Teixeira.** Chemokines as Potential Markers in Pediatric Renal Diseases. In: Disease Markers, 2014, Article ID 278715, p.9.
2. **Braun GS., Nagayama Y., Maruta Y et al.** IL-6 Trans-Signaling Drives Murine Crescentic GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):132-42.
3. **Charles L. Edelstein.** Biomarkers of Kidney Disease, Chapter 10 – Biomarkers in Glomerular Disease, 2011, p.367–383.
4. **Charo I.F., Ransohoff R.M.** Mechanisms of disease: the many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. In: *New England Journal of Medicine*, 2006; 354 (6):610–621.
5. **Ernandez T., Mayadas T.N.** Immunoregulatory role of TNF α in inflammatory kidney diseases. In: *Kidney Int.*, 2009;76(3), p.262-76.
6. **Kanai T., Yamagata T., Momoi MY.** Macrophage inflammatory protein-1 β and interleukin-8 associated with idiopathic steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int.* 2009;51:443–447.
7. **Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis., *Kidney Int Suppl.* 2012;2:139–274.
8. **Seong Heon Kim., Se Jin Park., Kyoung Hee Han et al.** Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr.*, 2016; 59(5): 205–211.
9. **Oh J., Kemper MJ.** Minimal change (steroid sensitive) nephrotic syndrome in children: new aspects on pathogenesis and treatment. *Minerva Pediatr.* 2012;64:197–204.
10. **Park SJ., Shin JI.** Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.*, 2011;54:322–328.
11. **Pereira Wde F., Brito-Melo GE., Guimarães FT et al.** The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. *Inflamm Res.*, 2014;63:1–12.
12. **Raveh D., Shemesh O., Ashkenazi YJ et al.** Tumor necrosis factor- α blocking agent as a treatment for nephrotic syndrome. In: *Pediatr Nephrol.*, 2004;19:1281-1284.
13. **Souto MF., Teixeira AL., Russo RC et al.** Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. *Pediatr Res.* 2008;64:637–642.

Corina Cazan^{1,2}, Mihai Leonida Neamțu^{1,2}, Luminița Dobrotă^{1,2}, Bogdan Neamțu^{1,2}
REFLUXUL GASTROESOFAGIAN LA COPIL – CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI PRINCIPII DE TERAPIE

¹Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină

²CEFORATEN – Clinica Pediatrie Sibiu, România

SUMMARY

GASTROESOPHAGEAL REFLUX CHILD - DIAGNOSTIC CRITERIA AND PRINCIPLES OF THERAPY

Keywords: gastroesophageal reflux, diagnostic, clinical practice recommendations.

Gastroesophageal reflux is defined as the passage of stomach contents into the esophagus with or without accompanied regurgitation and vomiting. The distinction between this physiologic gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease (GERD) in infancy and childhood is determined by the number and severity of reflux episodes and most importantly by the presence of reflux-related complications, including failure to thrive, erosive esophagitis, esophageal stricture and chronic respiratory disease. The causes and risk factors for gastroesophageal reflux in children are frequently multifactorial. Children who are at high risk of having GERD are those who are neurologically impaired. The diagnoses of gastroesophageal reflux and GERD are based primarily on the history and physical examination. Diagnostic tests, such pH monitoring, endoscopy, radiologic studies, multiple intraluminal impedance are reserved for atypical symptoms, warning signs, complications, to exclude other diagnoses or treatment failure. Non-invasive diagnostic methods include electrogastrographic and ultrasonographic quantification techniques. Non-pharmacological therapy in infants include body position changes, lower-volume feedings, thickening agents and antiregurgitant formula. Lifestyle changes to treat reflux in children and adolescents include sleeping position changes, avoiding smoking, alcohol and late evening meals. Histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors are the principal medical therapies for GERD. Surgical treatment should be considered only when medical therapy is unsuccessful. In light of the new developments, the aim of this article was to discuss the epidemiology, pathogenesis, clinical features, current diagnosis, therapeutic strategy and clinical practice recommendations in the gastroesophageal reflux disease in children.

REZUMAT

Cuvinte cheie: reflux gastroesofagian, diagnostic, recomandări de practică clinică.

Refluxul gastroesofagian este definit ca pasajul involuntar al conținutului gastric în esofag acompaniat sau nu de regurgitație și vărsături. Distincția între refluxul gastroesofagian fiziologic și boala de reflux gastroesofagian la sugar și copil este determinată de numărul și severitatea episoadelor de reflux și mai important de prezența complicațiilor legate de reflux care includ creștere inadecvată, esofagita erozivă, stenoza esofagiană și manifestări respiratorii recurente. Cauzele și implicarea factorilor de risc în refluxul gastroesofagian la copil sunt frecvent multifactoriali. Pacienții cu afecțiuni neurologice au risc major pentru reflux gastroesofagian. Diagnosticul în boala de reflux gastroesofagian este bazat prioritar pe simptomatologie și datele examenului clinic. Testele de diagnostic, pH-metrie, impedanța intraluminală, endoscopie, studii de imagistică, sunt rezervate cazurilor cu simptomatologie atipică, semne de alarmă, complicații, lipsa răspunsului la terapie și excluderea altor diagnostice. Metodele neinvazive de diagnostic includ tehnici de electrogastrografie și ultrasonografie. Măsurile nonfarmacologice la sugar includ terapia posturală, volum redus pe masă și formula cu agenți de îngroșare. Modificarea stilului de viață este măsura de primă intenție la copil și adolescent. Terapia farmacologică de primă linie recomandă antagoniști de receptori H2 și inhibitori de pompă de protoni. Intervenția chirurgicală este rezervată cazurilor cu eșec la terapia farmacologică. În relație cu cele mai recente referințe bibliografice, articolul prezintă date de epidemiologie, etiopatogenie, date clinice, metode de diagnostic, strategie terapeutică și recomandări de practică clinic medicală în boala de reflux gastroesofagian la copil.

Refluxul gastroesofagian (RGE) este definit ca pasajul involuntar al conținutului gastric în esofag, frecvent la nivelul esofagului distal. Regurgitația este pasajul conținutului gastric la nivel oro-faringean.
(12)

Epidemiologie. Refluxul gastroesofagian, ca eveniment comun fiziologic, survine la sugar sănătos cu incidență maximă în intervalul de vârstă 1-4 luni. În prima săptămână de viață până la 85% dintre sugari prezintă reflux și regurgitații, iar la vârsta de 3-4 luni

incidența este de 60-70% cu reducere progresivă în relație cu poziția verticală și introducerea alimentelor solide. La vârsta de 12-14 luni un procent de 5% continuă să prezinte episoade de regurgitații. Remisia spontană survine până la vârsta de 18 luni. Persistența simptomelor după vârsta de 18 luni sugerează reflux gastroesofagian cronic cu risc crescut pe termen lung și dificultăți de alimentare [10,11]. **Distincția între refluxul gastroesofagian fiziologic și refluxul patologic** la vârsta de sugar și copil nu are ca element esențial numărul și severitatea episoadelor de reflux, ci decisive pentru diagnostic sunt complicațiile legate de reflux care includ falimentul creșterii, esofagita erozivă, stricturi esofagiene și afecțiunile respiratorii cronice. **Clasificarea acceptată pentru refluxul gastroesofagian include:** **1. Refluxul gastroesofagian fiziologic sau funcțional** în absența factorilor predispozanți la la sugari cu dezvoltare și creștere ponderală în parametrii normali pentru vârstă; **2. Boala de reflux gastroesofagian** definită prin raportarea complicațiilor care necesită evaluare diagnostică și aplicarea terapiei; **3. Refluxul gastroesofagian secundar** cu referire la condiții care predispun la reflux exemplificate prin astmul bronșic, afecțiune indusă sau exacerbată de reflux. **Cauzele și factorii de risc pentru reflux gastroesofagian** la sugar și copil sunt cu implicare multifactorială. Factorii anatomici care predispun la reflux gastroesofagian sunt: unghiul His, descris de esofag și axa stomacului, obtuz la nou-născut, descrește la sugar, este parte a mecanismului anti-reflux; hernia hiatală determină ascensiunea sfincterului esofagian inferior (SEI) în cavitatea toracică unde presiunea scăzută intratoracică facilitează refluxul; rezistența la evacuarea gastrică (gastropareza, stenoza pilorică) crește presiunea intragastrică care induce reflux gastroesofagian. Alți factori care predispun la reflux gastroesofagian: relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior, alimentația fluidă și creșterea volumului intragastric, poziția în decubit dorsal, evacuarea gastrică întârziată și reducerea efectului de clearance pentru refluxul acid la nivelul esofagului, afecțiuni neurologice (sindroame ereditare, genetice, sindrom Down, paralizia cerebrală, tetrapareza spastică, distrofia musculară, epilepsie, autism) cu prevalența crescută a refluxului la pacienți cu dizabilități și retard de dezvoltare, creșterea presiunii intraabdominale cu laxitatea sfincterului esofagian inferior, obezitatea ca factor de risc major, dismotilitatea antrală și evacuarea gastrică întârziată de cauză funcțională, alimente cu potențial alergenice, obiceiuri alimentare (cantitate crescută pe masă, mese nocturne, poziție în decubit dorsal postprandial), medicamente (benzodiazepine, teofilina, metilxantine, antihistaminice) care reduc tonusul sfincterului esofagian inferior, consum de alcool, nicotină [10].

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), consecință a persistenței refluxului, este definită prin pre-

zența simptomatologiei și a complicațiilor care includ esofagita de reflux cu stenoza esofagiană, metaplazia esofagiană Barrett și adenocarcinomul. Ultimele entități sunt rar descrise la vârsta pediatrică, dar sunt raportate la grupa de risc – pacienți cu suferință neurologică, atrezie de esofag cu intervenție chirurgicală și boala de reflux cronică recidivantă [3].

Factorii cu potențial de risc acceptați și documentați implicați în producerea bolii de reflux gastro-esofagian: compoziția materialului refluat în acid gastric, pepsină, enzime pancreatice și bilă; anomalii anatomice structurale ale joncțiunii gastro-esofagiene - hernia hiatală; relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior; incompetența mecanismelor anti-reflux și depășirea mecanismelor de apărare mucosală care determină expunerea prelungită la refluat acid/nonacid sau alcalin cu afectarea clearance-ului esofagian, elemente care induc leziuni la nivelul mucoasei esofagiene și apariția simptomatologiei, ingestia de medicamente și substanțe iritante: antiinflamatorii nesteroidiene, antihistaminice, antibiotice care reduc tonusul sfincterului esofagian inferior, afectează motilitatea esofagiană și gastrică; evacuarea gastrică întârziată; factori genetici și hipersensibilitatea viscerală [10]. **Factorul genetic familial** este recunoscut prin implicarea în refluxul gastroesofagian. Gemenii monoziگوٹی au rata de concordanță crescută pentru boala de reflux în raport cu gemenii dizigoți. Gena susceptibilă pentru populația pediatrică și adultă, collagen tip III alpha1 (COL3A1) este în relație directă cu boala de reflux gastroesofagian. Recent, proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) are expresie mucosală de 7-10 ori mai înaltă la pacienți cu boală de reflux și esofagită erozivă. Expresia mucosală PAR-2 se corelează pozitiv cu interleukina 8 (IL-8) și modificările histo-morfologice din boala de reflux [3].

În boala de reflux gastroesofagian **simptomatologia se clasifică distinct prin manifestări esofagiene și extraesofagiene. Manifestările esofagiene** corelabile cu boala de reflux gastroesofagian care survin la sugar și copil până la vârsta de 8 ani și la pacienți care nu au abilitatea de a descrie simptomatologia sunt: regurgitații frecvente, vărsături, refuzul alimentației, anorexia, creșterea în greutate inadecvată, iritabilitate și plâns inexplicabile, tulburări de somn, durerea abdominală. La copil și adolescent cu abilitatea de a raporta simptomatologia se descrie sindromul esofagian tipic: durere retrosternală și/sau epigastrică, pirozis, odinofagie, vărsături, hematemeză [3]. **Manifestările extraesofagiene** predictive pentru boala de reflux gastroesofagian la vârsta de sugar sunt: evenimente amenințătoare de viață, bradicardia și apnea. Manifestările respiratorii în relație cu boala de reflux gastroesofagian sunt: astmul bronșic, fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, tusea cronică, pneumonia recurentă, wheezing persistent, stridor, laringita recurentă, faringita recurentă,

otita seroasă medie, sinuzita. Sindromul Sandifer include manifestări specifice pentru boala de reflux gastroesofagian: distonia posturală cervicală și cefalică, torticolis, hiperextensie și opistotonus. Evaluarea neurologică exclude alte entități diagnostice, iar răspunsul la terapia anti-reflux permite încadrarea diagnostică [3]. Istoricul familial, simptomatologia tipică și examenul clinic sunt suficiente pentru încadrarea diagnostică în boala de reflux gastro-esofagian la copil și adolescent. La sugar și copil mic simptomatologia nespecifică și complexă crează confuzie și probleme de diagnostic în relație cu alte entități: alergია la proteinele laptelui de vacă, alergია la soia, infecții și/sau afecțiuni neurologice. Alergia la proteinele laptelui de vacă și boala de reflux gastroesofagian sunt entități care pot coexista. Recomandările dietetice pentru formula specială cu proteine extensiv hidrolizate sau formula pe bază de aminoacizi pentru 2-4 săptămâni pot orienta diagnosticul în favoarea alergiei la proteinele laptelui de vacă [3].

Refluxul extraesofagian (REE) – entitate clinică descrisă recent ca flux retrograd al conținutului gastric din esofag la nivelul căilor respiratorii superioare și inferioare, orofaringe și naso-faringe. Refluatul conține acid, pepsină, bilă și enzime pancreatice. Boala de reflux extraesofagian (BREE) este o afecțiune recunoscută în pediatrie în ultimii ani și definită prin manifestări respiratorii. BREE include și refluxul laringo-faringian (RLF) noțiune adoptată din 2002 de The American Academy of Otolaryngology. **Mecanismele fiziopatologice prin care RGE precipită simptomatologia respiratorie:** esofagul și căile respiratorii traheobronșice au origine embrionară comună și aceeași inervație autonomă vagală; refluatul gastroesofagian, prin conținutul său iritant eferențele vagale de la nivelul esofagului și induce, prin reflex vagal, bronhospasm și laringospasm; microaspirația conținutului gastric în trahee determină creșterea rezistenței în căile respiratorii; microaspirația induce manifestări respiratorii persistente/recurente; refluatul nonacid (pepsina, bilă) are un efect iritant mai important decât refluatul acid [2,4]. Manifestările respiratorii în BREE descrise la sugar și copil sunt: apneea, evenimente aparent amenințătoare de viață cu desaturare, stridor, laringomalacia, wheezing recurent sau persistent, sughit persistent, pneumonie recurentă. La vârsta de copil și adolescent manifestările respiratorii raportate sunt: tuse persistentă, disfonie, pneumonie recurentă, astm moderat persistent, rino-sinuzita, otita recurentă, tulburări de somn de tip neobstructiv, afte bucale, halena, sialoree, eroziuni dentare [2].

Boala de reflux gastroesofagian la grupa de vârstă pediatrică cu afecțiuni neurologice. La pacienții cu afecțiuni neurologice severe tulburările de motilitate gastrointestinală și problemele de nutriție obiectivate prin dificultăți de alimentare cu afecta-

rea statusului nutrițional sunt recent recunoscute ca parte integrantă a afectării neurologice. Până la 75% dintre pacienții neurologici prezintă simptomatologia bolii de reflux cu vărsături recurente, hematemeză, rumație, regurgitații frecvente cu risc major pentru complicații. Boala de reflux gastroesofagian este determinată de alterarea motilității gastrice cu evacuare gastrică încetinită și a motilității esofagiene cu relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. În grupa de risc pentru BRGE sunt pacienți cu afecțiuni neurologice cronice – epilepsie, paralizie cerebrală, sindroame genetice (sindrom Down, Cornelia de Lange), deformarea coloanei dorsale care asociază dismotilitate gastro-duodenală și disfuncție esofagiană. Sindromul de rumație este o entitate distinctă de refluxul gastroesofagian sau boala de reflux descris ca pasaj voluntar la nivelul cavității bucale a alimentelor recent înghițite urmat de masticăție și reînghițire. Sindromul de rumație este descris la pacienți cu afecțiuni neurologice și dificultăți de alimentare [8].

Protocolul de investigații paraclinice în BRGE, care are ca obiectiv evaluarea și încadrarea diagnostică, include:

1. Studiile de fiziologie și electrofiziologie utile pentru obiectivarea refluxului gastroesofagian. **Studiu de pH-metrie 24 ore** este metoda paraclinică predictivă cu valoare de criteriu standard de cuantificare a refluxului, cu sensibilitate de 96% și specificitate de 95%. Metoda aplică tehnica de măsurare a frecvenței și duratei episoadelor de reflux cu pH < 4 care survin pre și postprandial pe un interval de 24-48 ore. Sonda, poziționată asemenea sondei nazo-gastrice, cu 2 senzori de pH, (1) poziționat la 5 cm deasupra SEI, (2) în hipofaringe, este atașată la un computer portabil care înregistrează nivelul pH-ului în 24 ore de activitate normală. Datele înregistrate sunt colectate și analizate în program informatic pe componente standardizate: procentul din timpul de evaluare cu pH < 4, procentul de timp cu pH < 4 în decubit dorsal și poziție verticală, numărul episoadelor de reflux, numărul episoadelor de reflux cu durată ≥ 5 minute, cel mai lung episod de reflux exprimat în minute. Parametrii standard definesc scorul DeMeester cu punctaj final exprimat ca deviația standard de la media valorii normale. Diagnosticul de reflux gastro-esofagian este confirmat de scorul DeMeester > 14,72 sau unul dintre următoarele criterii: pH < 4 pentru mai mult de 5,5% din timpul total de examinare, pH < 4 pentru mai mult de 8,3% din timpul total în poziție verticală, pH < 4 pentru mai mult de 3% din timpul total în decubit dorsal [13,14]. **Impedanța intraluminală esofagiană cu canale multiple (MII)** este metodă relativ recentă care permite detectarea refluatului acid și non-acid prin măsurarea fluxului retrograd în esofag deși pentru vârsta pediatrică nu sunt parametrii standardizați. Evenimentele de reflux non acid sunt responsabile de

4/5 din manifestările de reflux la sugar și copil și explică insensibilitatea pH-metrie și eficiența relativă a medicației antireflux. Echipamentul și software-ul sunt costisitoare, iar interpretarea necesită experiență [13,14].

2. Studiile de imagistică. Examinarea imagistică eso-gastro-duodenală cu contrast nu este recomandată ca investigație de primă linie. Acuratețea diagnostică este apreciată la 60%. Recomandarea este de interes major pentru evidențierea sau excluderea anomaliilor anatomice – mal rotație, volvulus, hernie hiatală, stenoze esofagiene, achalazia, stenoza pilorică, stenoza duodenală. Endoscopia digestivă – esofagoscopie cu biopsie evidențiază gradul de severitate al esofagitei de reflux, stenoza esofagiană, complicație a esofagitei de reflux și esofagul Barrett. Scintigrafia gastrică cu ingestia unei mese sau formulă marcată cu Technetiu⁹⁹ evaluează numărul episoadelor de RGE postprandial, aspirația pulmonară, evacuarea gastrică întârziată la copii cu BRGE [14].

3. Metode neinvazive de diagnostic în reflux gastroesofagian. Diagnosticul precoce și decizia terapeutică sunt elemente esențiale pentru reducerea riscului potențialelor complicații în BRGE – esofagita severă, stenoza esofagiană și sindromul de aspirație. Metodele de evaluare care certifică diagnosticul – pH-metria esofagiană, manometria esofagiană, scintigrafia joncțiunii eso-gastrice sunt tehnici invazive care necesită echipamente costisitoare, disponibile în centre medicale specializate. Metodele neinvazive utile pentru diagnosticul de reflux gastroesofagian sunt electrogastrograma și ultrasonografia. **Electrogastrograma (EGG).** Aplicația clinică a EGG la pacientul pediatric este de interes în ultima decadă în relație cu progresele tehnice în domeniul echipamentelor de înregistrare și a programelor fiabile de analiză a semnalelor. EGG este metoda neinvazivă de înregistrare a activității mioelectrice gastrice prin intermediul electrozilor cutanați și captură a semnalelor transmise de pacemaker-ul gastric. Echipamentele de înregistrare avansată – EGG multicanal (EGG-M), permit măsurarea activității electrice de transmisie și oferă indicatori obiectivi de activitate mioelectrică gastrică la 2 nivele: activitate electrică de răspuns – potențiale de vârf, inițiate la nivelul mucoasei gastrice asociate contracției musculare care se reflectă în peristaltica gastrică și activitate electrică de control – unde lente care au originea în celule musculare, nu se asociază contracției și sunt generate de celule pacemaker, celule interstițiale Cajal, de la nivelul mării curburi și antral/prepiloric [7]. Activitatea mioelectrică gastrică oscilează în bandă îngustă de frecvență de 3 cicluri/minut. Deviația de la frecvența normală se referă la unde cu frecvență înaltă – tahiaritmie gastrică în bandă de frecvență 3,75-9,00 cicluri/minut și unde cu frecvență joasă – bradiaritmie gastrică în bandă de frecvență 1,00-2,25 cicluri/minut.

Disritmia gastrică înregistrată electrogastrografic se corelează cu hipomotilitate antrală, incoordonare antro-piloro-duodenală și evacuare gastrică prelungită asociate refluxului gastroesofagian. Evacuarea gastrică prelungită pentru lichide/solide are rol esențial în fiziopatologia refluxului gastroesofagian prin distensia gastrică proximală și creșterea presiunii intragastric care determină relaxarea tranzitorie și frecvență a SEI cu refluarea conținutului gastric în esofag. Parametrii electrogastrogramei înregistrată postprandial sunt predictibili pentru evacuarea gastrică prelungită cu acuratețe semnificativă [15]. **Ultrasonografia (US).** Tehnică neinvazivă de evaluare a RGE, ultrasonografia oferă informații care nu sunt disponibile prin alte tehnici, evidențiază pasajul conținutului gastric în esofag inclusiv refluatul nonacid, apreciază dilatarea segmentului distal esofagian, măsoară și apreciază lungimea esofagului abdominal, descrie poziția SEI în raport cu diafragma, apreciază și măsoară unghiul His gastro-esofagian. US în timp real cu echipamente performante oferă date de morfologie și funcționalitate gastrică prin aprecierea în dinamică a motilității gastrice, rata și timpul de evacuare gastrică, fluxul transpiloric. Ultrasonografia este acceptată ca examinare imagistică de primă intenție la sugar și copil < 2 ani cu manifestări sugestive pentru RGE. Recomandarea este justificată de faptul că US permite corelația clinică directă a simptomelor – plâns, tuse, vărsături, regurgitație, cu evidențierea coloanei de refluat, apreciază frecvența și durata episoadelor de reflux și permite monitorizarea eficientă după inițierea terapiei dietetice și/sau a terapiei farmacologice [5,9].

4. Metode de diagnostic complementare în BREE. Laringoscopia și bronhoscopia permit evidențierea REE în relație cu laringita de reflux descrisă ca edem glotic posterior cu hipervascularizație și edem aritenoid. Examinarea include prelevarea biopsiei pentru examen histopatologic. Indicele macrofagic lipid-laden (IMLL) în lavajul bronhoalveolar este un marker important pentru microaspirația pulmonară corelată cu refluxul gastro-esofagian nonacid. Sindromul de aspirație secundar refluxului nonacid induce: pneumonia acută, pneumonia recurentă, bronșiectazia, astm bronșic, sindromul morții subite. IMLL în corelație cu pH-metrie și Impedanța intraluminală multicanal (IIM) susțin diagnosticul de RGE acid și nonacid responsabil de sindromul de aspirație la copil [2,4].

Managementul terapeutic în refluxul gastroesofagian și boala de reflux gastroesofagian.

1. Terapia nonfarmacologică include măsuri conservatoare, recomandări de dietă și modificarea stilului de viață. Obiectivele terapiei nonfarmacologice sunt remisia simptomelor, prevenția complicațiilor, remisia complicațiilor și ameliorarea calității vieții. În dietă, la vârsta de sugar și copil se recomandă for-

mula comercială îngroșată (Formula AR) care are următoarele caracteristici: reduce frecvența regurgitațiilor și a vărsăturilor, ameliorează indicele de reflux (timpul cu pH <4), aportul energetic, osmolaritatea, aportul proteic, de calciu și acizi grași sunt la necesarul nutrițional recomandat. Agentul de îngroșare este orez, amidon de porumb, făina de roșcove care nu necesită efort suplimentar pentru digestive, iar cantitatea pe masă nu este modificată. La sugar cu BREE și creștere ponderală inadecvată +/- pneumonie recurentă de aspirație se recomandă alimentație pe sondă naso-gastrică sau naso-jejunală. La pacienții neurologici, cu dificultăți de alimentare, se recomandă nutriție enterală prin administrarea continuă intragastric pe sondă nasogastrică, gastrostomă, jejunostomă [13]. Terapia posturală presupune poziție verticală imediat postprandial, timp de 30 minute. Poziția în decubit dorsal, la o înclinație de 30-45°, este cea mai eficientă în prevenirea vărsăturilor. Poziția ventrală postprandial, capul într-o parte și ridicat la 30-45°, se recomandă la sugar după vârsta de 6 luni, în condiții de veghe și supraveghere atentă. Decubit lateral drept 1 oră postprandial pentru evacuarea stomacului, apoi poziția în decubit lateral stâng și ridicarea capului este benefică pentru a reduce RGE. Se va evita poziția în decubit dorsal sau semișezândă și plasarea copilului în scaunul auto sau în poziție șezândă după mese, care ar exacerba refluxul, prin creșterea presiunii intraabdominale [13]. Dieta și modificarea stilului de viață la copil și adolescent presupun: prânzuri în cantitate redusă și gustări, ultima masă cu 2-3 ore înainte de culcare, evitarea alimentelor condimentate, alcool, grăsimi, citrice, ciocolată, cafea, băuturi carbogazoase, alimente de fast-food (reduc presiunea SEI și favorizează refluxul duodeno-gastric), evitarea fumatului activ și pasiv, aportul redus de carbohidrați determină scăderea în greutate la persoane supraponderale / obeze cu efect benefic pentru simptomatologia de reflux, evitarea consumului de alimente seara târziu cu precădere la persoane obeze, 2 ore postprandial nu se practică exerciții fizice, se recomandă evitarea stărilor emoționale, a stressului școlar, respectarea orelor de somn și încurajarea unui stil de viață sănătos cu practicarea sportului. Terapia posturală postprandial și în somn recomandă poziția în decubit lateral stâng [1,13]. Educarea părinților și a pacientului pentru acceptarea unui nou stil de viață este elementul esențial pentru programul terapeutic.

2. Terapia farmacologică recomandată la pacienții pediatrici cu reflux gastroesofagian are ca obiective reducerea numărului și duratei episoadelor de reflux, ameliorarea cearance-ului esofagian și reducerea timpului de evacuare gastrică. Tratatamentul farmacologic include medicație antiacidă și protectoare de mucoasă, inhibitori de receptori H₂, inhibitori de pompă de protoni (IPP) și medicație prokinetică [6,13]. **Inhibitorii de receptori H₂** au

recomandare limitată, induc tahiflaxie, nu se administrează timp îndelungat, iar eficiența este redusă în ameliorarea simptomelor RGE. Opțiunea terapeutică este pentru Ranitidina 5-10 mg/Kg/zi la interval de 12 ore, Cimetidina 10-20 mg/Kg/zi administrată la interval de 12 ore și Famotidina 0,5 mg/Kg/zi la interval de 12 ore [1,13]. **IPP** se recomandă ca cea mai eficientă terapie la copil cu BRGE. IPP mențin pH-ul >4 pentru o perioadă mai lungă, inhibă secreția acidă indusă de alimentație, efectul nu este diminuat în administrarea cronică, intervin în evacuarea gastrică și reduc volumul refluat. Terapia cu IPP se recomandă cu o durată de 2 săptămâni, dar poate fi prelungită la 4-6 săptămâni chiar 1-3 luni. Se recomandă Eso-meprazol în doză de 0,7-3,3 mg/Kg/zi sau 10 mg/zi la vârsta de 1-11 ani și 20 mg/zi peste 12 ani [1]. **Prokineticele** cresc presiunea SEI, accelerează clearance-ul esofagian și evacuarea conținutului gastric. Pentru medicația prokinetică studiile nu susțin eficiența în reducerea numărului și frecvenței episoadelor de reflux și nu sunt dovezi suficiente care justifică utilizarea de rutină. Recomandarea terapeutică include: Domperidon - derivat de benzimidazol, care blochează receptorii dopaminergici, se recomandă ca medicație prokinetică de primă linie în doză de 0,75-1 mg/Kg/zi la interval de 12 ore, administrat înainte de masă. Efectele secundare sunt rare comparativ cu preparatul metoclopramid; Bethanechol - antagonist colinergic, crește presiunea SEI, se recomandă în doză de 0,1-0,2 mg/Kg/zi la interval de 6-8 ore; Eritromicina - cu acțiune directă asupra receptorilor motilității, crește presiunea sfincterului esofagian inferior, se recomandă în doză de 1,5-12,5 mg/Kg/zi la interval de 6-8 ore; Metoclopramid - derivat de procainamidă acționează prin blocarea receptorilor dopaminei din plexul mienteric, stimulează eliberarea de acetilcolină din plexul mienteric, crește tonusul SEI, stimulează evacuarea gastrică, se administrează în doză de 0,5 mg/Kg/zi la interval de 8 ore, dar efectele secundare extrapiramidale limitează recomandarea la sugar și copil [1].

3. Terapia chirurgicală anti-reflux, rezervată cazurilor care nu răspund la terapia farmacologică, este alternativă pentru pacienții care prezintă complicații respiratorii amenințătoare de viață. Procedura este fundoplicatura Nissen care reface integritatea anatomică a SEI. Intervenția chirurgicală presupune și corectarea anomaliilor anatomice preexistente [1].

Recomandări pentru practica clinică pediatrică.

1. Orientarea diagnostică în refluxul gastroesofagian și boala de reflux gastroesofagian este inițiată prin evaluarea simptomatologiei și a prezenței semnelor clinice la examenul fizic.

2. Ultrasonografia eso-gastrică este acceptată ca examinare imagistică de primă intenție la sugar și copil < 2 ani cu manifestări sugestive pentru RGE.

3. Măsurile conservative, nonfarmacologice: tera-

pia posturală, dieta cu formulă cu agent de îngroșare, schimbarea stilului de viață sunt de primă linie în strategia terapeutică.

4. Remisia simptomatologiei după 2-4 săptămâni de aplicare a măsurilor conservative recomandă continuarea strategiei.

5. Persistența simptomatologiei recomandă consult în specialitatea gastroenterologie pediatrică și inițierea terapiei farmacologice pentru 4 săptămâni urmat de continuarea terapiei pentru 8-12 săptămâni în cazul evoluției favorabile.

6. Absența răspunsului la terapia farmacologică recomandă reconsiderarea cazului, examinări complementare, alternative diagnostice.

7. Nu se recomandă antagoniști de receptor H2 sau agenți prokinetici în refluxul gastroesofagian fiziologic.

8. Nu se recomandă administrarea de rutină a IPP. Pe termen lung se recomandă IPP la doza minimă eficientă.

9. Observația clinică atentă, monitorizarea simptomatologiei și a semnelor sugestive de reflux gastroesofagian și extraesofagian sunt etape esențiale în strategia diagnostică și terapeutică.

10. Abordarea pacientului cu simptomatologie de reflux necesită acuratețe, experiență clinică și echipă multidisciplinară care include medic pediatru, medic în specialitatea gastroenterologie, pneumologie, imagistică și nutriție.

Bibliografie

- 1. Baird Drew C., D.J. Harker, A.S. Karmes, D.O. Carl R. Darnall.** Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children, American Family Physician Volume 92, Number 8, October 15, 2015
- 2. Bauman N.M.** Pediatric Extraesophageal Reflux Disease: A Diagnostic Dilemma, ENT Today, May 2008
- 3. Bharwani Sulaiman.** Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Children: From Infancy to Adolescence, Journal of Medical Sciences 4(1): 25-39, 2011

4. Cavalcanti de Albuquerque Ratier, Pizzichini E., Pizzichini M. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? Jornal Brasileiro de Pneumologia, vol.37 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2011

5. Chukwuka U.A. et al. Sonographic quantification of basal gastric antral area, gastric motility and gastric emptying time of liquid meal in healthy subjects – A pilot study, International Journal of Medicine and Medical Sciences, vol. 5, pp 221-225, 2013

6. Duncan D.R., Rosen R.L. Current Insights into the Pharmacologic and Nonpharmacologic Management of Gastroesophageal Reflux in Infants, NeoReviews, Volume 17/4, April 2016

7. Murakami H., Matsumoto H. Current status of multichannel electrogastrography and examples of its use, Journal of Smooth Muscle Research 49:78-88, 2013

8. Quitadamo P., Thapar N., Staiano A., Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children, Eur J Paediatr Neurol. 20(6):810-815, 2016

9. Savino A., Cecamore C., Matronola M.F., Verrotti A. et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children, *Pediatr Radiol*, Springer Verlag 2012

10. Schwarz S.M. Pediatric Gastroesophageal Reflux, Medscape, Updated: Mar 28, 2016

11. Sullivan J.S., Sundaram S.S. Gastroesophageal Reflux, Pediatrics in Review, Volume 33 / Issue 6, June 2012

12. Vandenplas Y., C.D. Rudolph, E. Hassall. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 49:498–547, 2009

13. Vandenplas Y., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 49(4):498-547, 2009

14. Wong K.K.Y., LIU X. Gastro-esophageal reflux disease in children, Hong Kong Medical Journal, vol. 18 n. 5, p. 421-428, 2012

15. Yin J., Chen J. Electrogastrography: Methodology, Validation and Applications, J Neurogastroenterol Motil 19(1): 5-17, 2013

Cornelia Calcîi¹, Ninel Revenco², Svetlana Hadjiu¹
EPILEPSIILE COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

EPILEPSY IN YOUNG CHILDREN: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Keywords: epilepsy, incidence, prevalence

Introduction. *Epilepsy is one of the most severe neurological childhood diseases. Every year the number of children diagnosed with epilepsy increases. Therefore detailed knowledge of the development and incidence and prevalence indicators, also of risk factors will contribute to the improvement of health care services provided to the population.*

Material and methods. *For our study we used data from the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova. Information gathered included statistics period (from 2007 to 2011).*

Results. *The highest levels of the epilepsy prevalence were noted in 2011, accounting for 20.1 per 10,000. In the period of five years from 2007 through 2010 the disease prevalence reached the level of 15.4 per 10,000, 14.9 per 10,000, 17.6 per 10,000, and 19.9 per 10,000. In 2008 there was noted a decrease with 3.1% compared to the level registered in 2007. In the next years there was an increase with 18.1% in 2009, 13.0% in 2010 and 1.4% in 2011. Epilepsy incidence indicator reached the level of 3.6 per 10,000 in 2007, 2.8 per 10,000 in 2008, 3.6 per 10,000 in 2009, 4.0 per 10,000 in 2010, and 3.6 per 10,000 in 2011. The highest incidence was observed in 2010, when 301 children were diagnosed with epilepsy, that accounts 4.0 per 10,000 population.*

Conclusions. *The data available on prognosis suggest an increase of epilepsy incidence by 2018 up to 4.4 per 10,000, and the prevalence level by 2018 is estimated to be 27.3 per 10,000 population.*

РЕЗЮМЕ

ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые слова: эпилепсия, заболеваемость, распространенность.

Введение. *Эпилепсия является одним из наиболее тяжелых неврологических заболеваний детства. С каждым годом количество детей диагностируемых эпилепсией увеличивается. Поэтому подробные знания о развитии заболеваемости и распространенности показателей, а также о факторах риска будут способствовать улучшению медицинских услуг, оказываемых населению.*

Методы и материалы. *Для нашего исследования мы использовали данные полученные из Национального бюро статистики Республики Молдова. В собранную информацию, включены статистические данные, в период с 2007 по 2011.*

Результаты. *Самые высокие уровни распространенности эпилепсии были отмечены в 2011 году, что составляет 20,1 на 10000 человек. В течение ряда лет с 2007 по 2010 год уровень распространенности заболевания достиг 15,4 на 10000 человек, 14,9 на 10000 человек, 17,6 на 10000 человек, и 19,9 на 10000 человек. В 2008 году было отмечено снижение уровня распространенности заболевания на 3,1% по сравнению с уровнем зарегистрированным в 2007 году. В последующие годы произошло увеличение на 18,1% в 2009 году, 13,0% в 2010 году и 1,4% в 2011 году. Показатель заболеваемости эпилепсией достиг уровня в 3,6 на 10.000 в 2007 году, 2,8 на 10.000 в 2008 году, 3,6 на 10.000 в 2009 году, 4,0 на 10.000 в 2010 году и 3,6 на 10000 в 2011 году соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости наблюдался в 2010 году, когда с диагнозом - эпилепсия, был диагностирован 301 ребенок, что составляет 4,0 на 10000 населения.*

Выводы. *Имеющиеся данные о прогнозе указывают на увеличение уровня заболеваемости эпилепсией к 2018 году до 4,4 на 10000, а уровень распространенности к 2018 году исходя из данных, может достигнуть количества в 27,3 на 10000 населения.*

Introducere. Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cerebrale și se întâlnește la aproximativ 0.5% din populația tânără. În țara noastră sunt înregistrate în jur de 12 000 persoane ce suferă de epilepsie, dintre care în anul 2011, de exemplu, au fost înregistrați 1483 de copii cu diagnosticul stabilit de epilepsie (fără dereglări psihice), dintre care numai în mun. Chișinău se numărau 144 de copii cu această simptomatologie (Biroul Național de Statistică). Epilepsiile au un impact diferit asupra vieții copiilor și adolescenților, iar evoluția lor poate fi foarte diferită.

De aceea, cunoașterea detaliată a evoluției și a indicatorilor de incidență și prevalență, precum și a factorilor de risc va contribui la îmbunătățirea acordării asistenței medicale populației.

Material și metode Pentru studiul nostru am utilizat datele Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova. În baza lor am evaluat incidența și prevalența acestei maladii.

Rezultate și discuții. Valorile cele mai mari ale prevalenței au fost determinate în anul 2011, ea constituind 20,1 la 10 mii locuitori. În anii 2007-2011 valorile ei au fost respectiv de 15,4, 14,9, 17,6, 19,9 la 10 mii locuitori. Sporul absolut reflectă creșterea sau descreșterea absolută a valorilor individuale. Astfel, o valoare negativă, deci o descreștere a acestui indicator se atestă în anul 2008, el constituind -0,5. În anul 2009 se observă o creștere a valorii absolute cu 2,7, în 2010 - cu 2,3, în 2011 - cu 0,3. Ritmul sporului arată cu cât s-a modificat procentual (a crescut sau a scăzut) mărimea fenomenului într-o anumită perioadă de timp față de o perioadă de referință. Astfel, în anul 2008 avem o scădere procentuală cu 3,1 față de anul 2007. În următorii ani se observă o creștere procentuală cu, respectiv, 18,1 (2009), 13,0 (2010) și 1,4 (2011).

Ritmul de creștere este indicele care arată de câte ori (cât la sută) s-a modificat mărimea unui fenomen în timp. Valorile mai mari de 100% arată creșteri față de perioada de bază de comparație, iar valorile sub 100% arată o scădere. Astfel, în anul 2008 se observă o scădere a prevalenței față de anul 2007, iar în ceilalți ani se observă un ritm de creștere pozitiv.

Valoarea absolută a unui procent de spor arată mărimea absolută a modificării ce revine pe 1% din ritmul dinamicii. Astfel, valoarea procentuală a unui procent de spor în anii 2008, 2010, 2011 a constituit 0,2, iar în 2009 - 0,1.

Valorile incidenței au constituit în anul 2007 3,6 la 10 mii locuitori, în 2008- 2,8, în 2009 - 3,6, în 2010 - 4,0, în 2011 - 3,6 la 10 mii locuitori. Cea mai mare incidență s-a observat în anul 2010, când au fost înregistrați 301 copii, ceea ce reprezintă 4,0 la 10 mii locuitori.

Astfel, dacă analizăm sporul absolut observăm o valoare negativă a acestui indicator în anii 2008 și 2011, când el a constituit respectiv -0,8 și -0,4. În anul 2009 și 2010 sporul absolut a constituit respectiv 0,8

și 0,4. O valoare procentuală negativă a ritmului sporului a fost înregistrată în anii 2008 și 2011, când s-a cifrat la -22,1 și -9,4. Valoarea absolută a unui spor a constituit 0. Ritmul de creștere a incidenței a constituit în anul 2008 - 77,9, în 2009 - 130,5, în 2010 - 109,7, în 2011 - 90,6.

Datele furnizate de Biroul Național de Statistică privind incidența și prevalența epilepsiei au fost repartizate pe raioanele Republicii Moldova, fiind raportate la 10 mii locuitori. Astfel, pentru a analiza raioanele privind nivelul incidenței și prevalenței mai detaliat, am hotărât să comparăm valorile acestora între anii 2007 și 2011 și să observăm cum s-au modificat indicatorii absoluți. Valorile incidenței au fost divizate în 5 grupe (nivel foarte jos, jos, mediu, înalt și foarte înalt). În același mod au fost divizate și valorile prevalenței. Cea mai înaltă incidență se atestă în raioanele Dondușeni și Glodeni. O valoare mai înaltă a incidenței s-a înregistrat în raioanele Sângerei și Fălești.

Valorile incidenței rămân scăzute spre finele anului 2011 în raioanele de sud ale republicii: Comrat, Cantemir, Vulcănești. Raionul Dondușeni se numără printre regiunile cu un nivel înalt al incidenței. Schimbări ale acestor valori se observă pentru raioanele Sângerei și Fălești, care în anul 2007 au avut un nivel înalt al incidenței, iar în anul 2011 s-au plasat în grupul raioanelor cu incidență joasă. Raioanele Călărași și Ceadâr-Linga în anul 2007 s-au plasat în grupul cu incidență foarte joasă, iar în anul 2011 ele s-au situat în grupul raioanelor cu incidență înaltă. Este interesantă evoluția raioanelor Soroca și Râșcani privind incidența prin epilepsie: de la valorile foarte joase din anul 2007 până la valorile foarte înalte în 2011. La celelalte raioane nu se observă modificări majore la acest capitol.

Astfel, în anul 2007 se observă un nivel jos al prevalenței în raioanele Comrat, Taraclia, Cantemir și un nivel înalt în raioanele Dondușeni, Telenești și Glodeni. În anul 2011 se menține un nivel jos al prevalenței epilepsiei în raioanele Comrat și Taraclia și se atestă indici înalți ai prevalenței pentru raioanele Glodeni, Telenești și Dondușeni. Raionul Ocnița de la un nivel mediu în 2007 a fost trecut la un nivel înalt în anul 2011. Cât privește evoluția în timp a celorlalte raioane nu se observă schimbări semnificative.

Astfel, bazându-ne pe datele obținute din anualele statistice, putem reprezenta grafic valorile reale ale incidenței și valorile prognozate ale epilepsiei la copii. Către anul 2018 se observă o creștere a incidenței acesteia, datorită posibilităților de diagnostic mai avansate, comparativ cu anii precedenți (atât din punct de vedere clinic, cât și imagistic, prin înregistrarea activității bioelectrice a creierului prin video EEG monitoring). Datele sunt în creștere cu referire și la prevalența a epilepsiilor la copiii de vârstă fragedă.

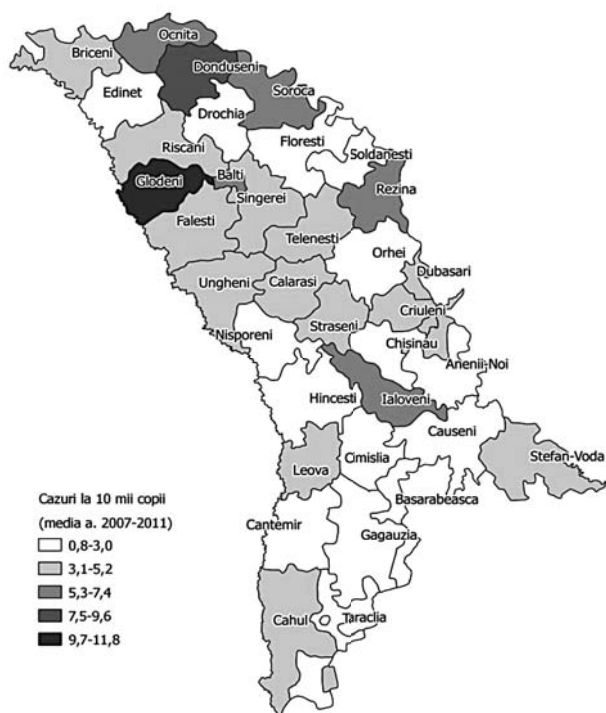


Fig.1. Valorile medii ale incidența epilepsiei în raioanele Republicii Moldova

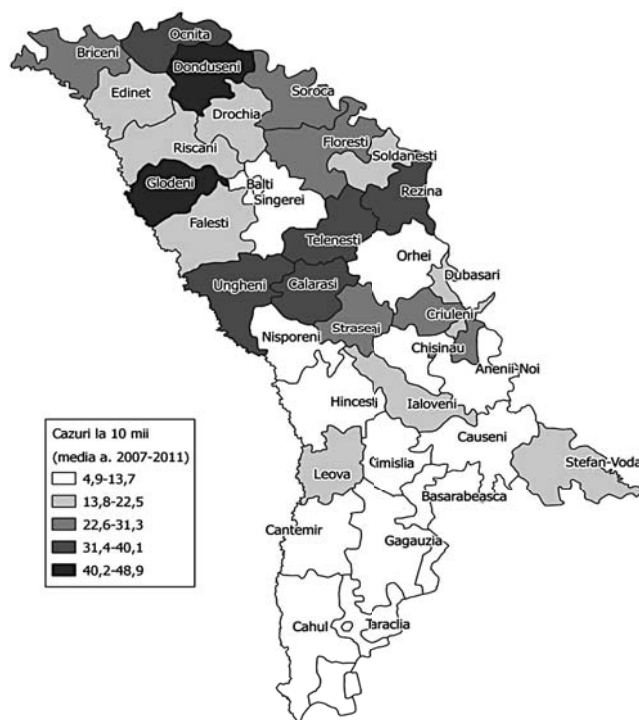


Fig.2. Valorile medii ale prevalenței epilepsiei la copii

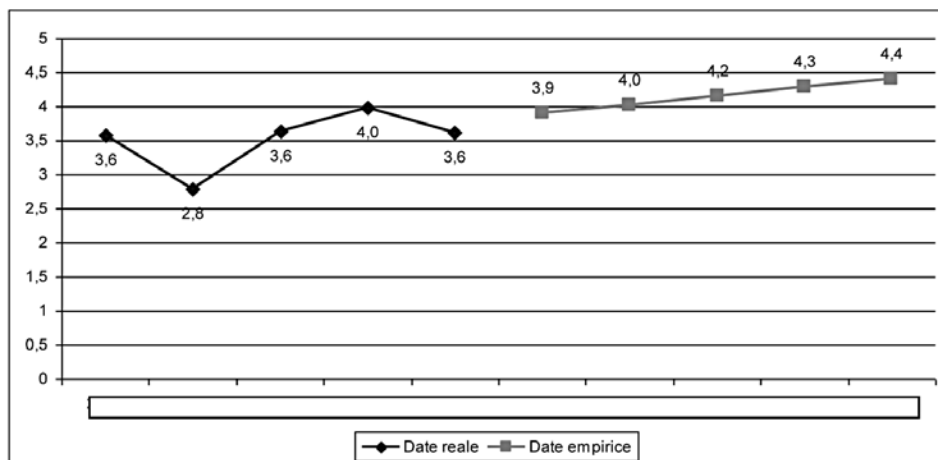


Fig.3. Datele reale și datele prognozate ale valorilor incidenței epilepsiei la copii

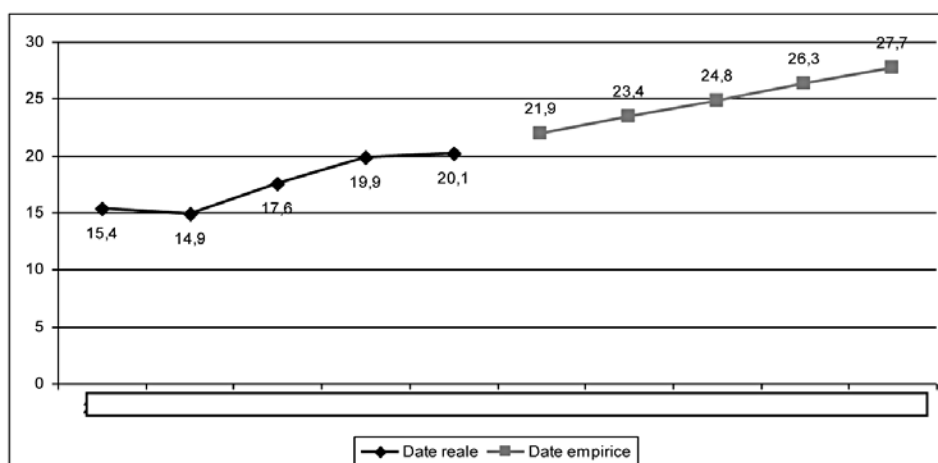


Fig.4. Datele reale și estimările prevalenței epilepsiei în anul 2018

Către anul 2018 se observă o tendință de creștere a prevalenței epilepsiilor.

Comparația în grupele mari de vârstă a arătat că rata epilepsiei la nivel republican și raional la copii este de 2 ori mai mare decât la adulți, iar la nivel municipal – de 5 ori.

Concluzii: Incidența epilepsiei la copiii din Republica Moldova constituie 3,6 la 10 mii locuitori. Nivele de 2,5 ori mai înalte se înregistrează în raioanele Sângerei și Făleşti și de 3,2 ori mai înalte în raioanele Dondușeni și Glodeni. Către anul 2018 s-a prognozat o creștere a incidenței de până la 4,4 la 10 mii locuitori. Prevalența epilepsiei este de 20,6 la 10 mii locuitori. Nivele înalte (de 1,9 ori) și foarte înalte (de 2,4 ori mai mari) s-au înregistrat în raioanele de nord și de centru ale republicii. Valoarea estimată a prevalenței pentru 2018 constituie 27,3 la 10 mii locuitori.

Bibliografie:

1. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol*.2008;23:878-882.

2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253.

3. Hesdorffer DC, Tian H, Kishlay A, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, Kjartansson O. Socio-economic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. *Epilepsia* 2005;46(8):1297-1303.

4. Institutul Național de Statistică. Anuarul Statistic al României 2008. www.insse.ro

5. Rodenburg R, Meijer AM, et al. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav* 2005;6:488-503.

6. Valeta T. Parental needs of children with epileptic seizures and management issues. In Panayiotopoulos CP. *A practical guide to childhood epilepsies*, published by Medicinæ, 2006, p 196-201.

7. Wakamoto H, Nagao H, Masatoshi H, Takehiko M. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan, 2007, *Brain and Dev* 22:246-255

© Elena Dolapciu

Elena Dolapciu

EVALUAREA DEZVOLTĂRII FIZICE LA ADOLESCENȚI

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN DURING PUBERTY

Key words: adolescents, physical development, BMI, overweight, obesity

Purpose: assessment of physical development of children during puberty with particularities in overweight children.

Materials and methods. The study included 2700 children, of whom 1397 boys (50.4%) and 1373 girls (49.6%) aged between 10 and 16 (mean age 12.9 years \pm 1.8 years). The research included determining anthropometric indices (size, body weight, body mass index (BMI), percentage of body fat assessment by bioelectrical impedance, waist circumference, hip circumference, neck circumference and arm circumference). Excess body weight was found at children with BMI greater than the 85th percentile by age and sex.

Results. The evaluation and analysis of physical development indicators of children showed, that 117 children (4.2%) were underweight, and 434 children (15.6%) were overweight. 76 children were obese (2.7%), with a predominance of boys and on urban children. We noticed, that 80,4% of overweight children had high percentage of body fat. Children with increased body mass have higher values of waist circumference (13.2 cm boys and 10,6 cm girls compared with the average per group), hip circumference (11.7 cm boys and 11.4 cm girls), neck circumference (2.8 cm boys and 2.3 cm girls) and arm circumference (3.7 cm boys and 4.2 cm girls).

Conclusions. All children with malnutrition and overweight need medical supervision. Such indicators as the waist, hip, neck and arm circumferences are easily determined and can be used together with BMI to determine overweight in children.

Ключевые слова: подростки, физическое развитие, индекс массы тела (ИМТ), избыточный вес, ожирение

Одним из основных критериев здоровья детей является их физическое развитие, с морфофункциональными показателями, характеризующими гармоничность процесса роста. Актуальной проблемой, в том числе и для подростков, является проблема избыточного веса.

Цель: определение антропометрических показателей физического развития детей в подростковом периоде с выявлением особенностей у детей с избыточным весом.

Материалы и методы. Проведено обследование 2700 детей (1397 мальчиков (50,4%) и 1373 девочки (49,6%)) в возрасте 10-16 лет (средний возраст -12,9 ± 1,8 лет). Для решения задачи проводились измерения роста, веса, определялся процент общей жировой ткани (% ОЖТ) методом биоимпедансного анализа, проведены измерения окружностей талии, бедер, шеи и руки.

Результаты. Согласно ИМТ, у 19,9% детей наблюдаются отклонения в весе со значительным преобладанием детей с избыточным весом (15,6% и 4,2%). У 72 детей констатировано ожирение, преобладают мальчики и дети из городской среды. Среди детей с избыточным весом 80,4% детей имеют повышенные показатели % ОЖТ. Также у таких детей повышены показатели окружностей талии, бедер, руки и шеи, которые положительно коррелируют с массой тела и ИМТ.

Выводы: все дети с отклонениями в физическом развитии нуждаются в медицинском наблюдении. Такие показатели, как окружности талии, бедер, шеи и руки, легко определяются и могут быть использованы совместно с ИМТ для определения избыточного веса.

Unul din indicatorii de bază ai sănătății copiilor este dezvoltarea lor fizică, prin care înțelegem însușirile morfologice și funcționale ale organismului, ce caracterizează procesele creșterii și dezvoltării lui. Starea de sănătate a tinerei generații manifestă tendințe adverse și solicită atenția medicilor pediatri. O problemă actuală la nivel mondial este excesul ponderal la copii.

Conform datelor OMS, bazate pe studii efectuate în 144 țări (anul 2010) 43 milioane de copii preșcolari (dintre care 35 milioane din țările în curs de dezvoltare) erau supraponderali sau obezi și 92 milioane prezentau risc pentru exces de greutate [3]. Rezultatele preliminare ale Inițiativei OMS de Supraveghere a Obezității Copiilor în Europa (COSI), în care sunt implicate 15 țări europene, indică faptul că prevalența supraponderii la copii este: 19,3-49% la băieți și 18,4-42,5% la fete (inclusiv obezitate). Prevalența obezității era cu prinsă între 6-26,6% în rândul băieților și 4,6-17,3% în rândul fetelor [1].

O analiză sistemică recentă (anul 2013) a publicațiilor cu acest subiect (n=1769), evidențiază o prevalență la nivel mondial a supraponderabilității și obezității în țările dezvoltate de 23,8% la băieți și de 22,6% la fete, față de țările în curs de dezvoltare 12,9% la băieți și, respectiv, 13,4% - la fete [2].

Scopul studiului: evaluarea unor parametri ai dezvoltării fizice la copii în perioada de pubertate cu evidențierea particularităților lor la copiii supraponderali.

Material și metode. S-a efectuat un studiu prospectiv în instituții școlare din municipiul Chișinău și câteva raioane (Comrat, Cahul, Strășeni, Briceni) în perioada anilor 2013-2016. Au fost cercetați 2770 copii cu vârste cuprinse între 10 și 16 ani (vârsta medie

12,9 ± 1,8 ani). Din totalul de copii 1397 erau băieți (50,4%) și 1373 fete (49,6%). Evaluarea a inclus determinarea indicilor antropometrici (talie, masa corporală, indicele masei corporale, aprecierea procentului țesutului adipos, măsurarea circumferinței taliei, coapselor, a gâtului, brațului). Determinarea greutății corpului s-a efectuat dimineața pe nemâncate pe un cântar electronic TANITA cu posibilitatea determinării și procentului țesutului adipos total (%TAT) prin metoda impedanței bioelectrice. Talia a fost măsurată cu ajutorul taliometrului, circumferințele – cu banda centimetrică. Exces al masei corporale s-a considerat a fi un IMC mai mare de percentila 85, obezitate – IMC mai mare de percentila 95 ținând cont de vârstă și gen (OMS, 2010).

Rezultatele obținute. Din lotul copiilor studiați 1397 erau băieți (50,4%) și 1373 fete (49,6%). Vârsta copiilor investigați a cuprins perioada de 10-15 ani 11 luni 29 zile, vârsta medie 12,9 ani ± 1,8 ani, fără diferențe statistice între sexe. Valorile masei corporale pe grup total au variat între 19,3 și 120,4 kg (valoarea medie 47,9±12,3 kg). Valorile taliei au variat între 126 și 193 cm (valoarea medie pe grup 157,2±11,4 cm). Distribuția copiilor în funcție de masa corporală și a taliei conform vârstei și sexului este prezentată în tabelul 1. Saltul pubertar la fete se observă la 10-11 ani, la băieți – la 13 ani, astfel fetele la 10-12 ani sunt mai înalte decât băieții.

În urma evaluării datelor, am stabilit că 260 copii (9,4% din cazuri) au avut devieri majore de masă corporală. Au predominat copiii cu valori mai mari de per% 97 (225 copii sau 8,1% din cazuri), numărul de băieți fiind de două ori mai mare decât numărul de fete: 152 băieți și 73 fete respectiv.

Distribuția copiilor în funcție de talie și masa corporală

Vârsta, ani	Băieți		Fete	
	Masa corporală, M±m, kg	Talia, M±m, cm	Masa corporală, M±m, kg	Talia, M±m, cm
10	37,9 ± 8,9	143,7 ± 6,9	37,0 ± 8,5	144,2 ± 7,5
11	40,5 ± 9,5	148,3 ± 7,5	39,9 ± 8,8	149,8 ± 7,4
12	47,9 ± 9,8	154,7 ± 8,5	45,9 ± 10,2	156,2 ± 7,6
13	50,3 ± 10,2	161,6 ± 9,3	50,9 ± 9,2	159,9 ± 6,4
14	57,6 ± 12,3	168,9 ± 8,2	53,1 ± 7,6	161,4 ± 5,8
15	61,7 ± 11,2	172,9 ± 8,2	54,8 ± 6,5	169,1 ± 6,5
Total	48,8±11,4	158,3±12,9	47,0±10,9	155,9±9,4

Valori mai mici de per% 3 s-au constatat la 35 copii (1,3% din cazuri), cu o ușoară predominare a fetelor: 20 și 15 respectiv.

La fel, la 164 copii (5,9% din cazuri) s-au depistat dereglări majore prin dezvoltarea taliei, 76 copii (2,7% din cazuri) având talia mai mică de per%3 și 88 copii (3,2% din cazuri) talia mai mare de per%95. În ambele grupuri au predominat băieții: grupul cu talie mică a inclus 47 băieți (3,4%) și 29 fete (2,1%), iar cel cu talie mare includea 50 băieți (3,6%) și 38 fete (2,8%).

Stabilirea masei corporale și a taliei ne-au permis calcularea indicelui masei corporale (IMC). În funcție de IMC, normoponderali au fost 2219 copii (80,1%

din cazuri) și cu dereglări de IMC 551 copii (19,9% din cazuri). Din numărul de copii cu dereglări de IMC, subponderali au fost 117 (4,2% din cazuri) și supraponderali/obezi 434 copii (15,7% din cazuri). Astfel, numărul copiilor supraponderali și obezi a depășit numărul copiilor subponderali, ceea ce demonstrează ponderea mai mare a copiilor cu dereglări de nutriție în exces.

Copii obezi au fost 76 (2,7% din cazuri), prevalența stării supraponderale/obezității fiind mai mare la sexul masculin (17% la băieți vs 14,3% la fete). La ambele sexe am stabilit micșorarea numărului de copii cu exces de greutate în raport cu vârsta.

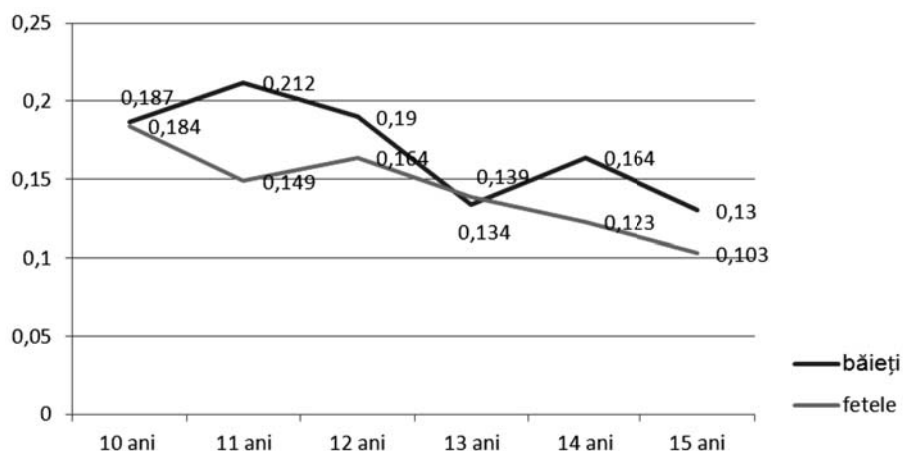


Fig. 1. Frecvența supraponderii la copii în funcție de gen și vârstă

Evaluarea % TAT. Valorile % TAT au variat de la 5,5% la 44%, valoarea medie pe grup fiind 21,3±6,2%. La fete acest % este fiziologic majorat comparativ cu băieții, valoarea medie la ele fiind de 23,0±3,3%, iar la băieți de 19,5 ± 6,1% (p<0,01). Cu creșterea, valorile % TAT se micșorează: astfel, la 10 ani valoarea medie este 23,2%, iar la 15 ani –18,7% (p<0,01), dar corelații veridice între vârstă, talie și %TAT nu au fost depistate la ambele sexe.

Copiii supraponderali au avut % TAT mai mare comparativ cu copiii normoponderali, valoarea medie la ei fiind de 29,1±6,1, iar la copiii normoponderali de 19,9±5,1 (p<0,01).

Determinarea TAT a evidențiat majorarea valorilor la 80,4% de copii supraponderali. La fetele corelația între IMC și % TAT este puternică (r=0,53, p<0,01), prin urmare IMC este un marker veridic al cantității țesutului adipos. La băieți această corelație este puțin mai slabă (r=0,42, p<0,01), ceea ce denotă majorarea greutății la ei preponderent pe contul masei musculare și celei osoase, dar în cazul prezenței supraponderii majorarea IMC, la fel, semnifică creșterea cantității țesutului adipos total.

Distribuția copiilor în funcție de % TAT conform genului și IMC

	Copii normoponderali						Copii supraponderali			
	% TAT micșorat		% TAT normal		% TAT majorat		% TAT normal		% TAT majorat	
	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%	n.abs	%
Băieți	31	2,7	929	80,2	199	17,2	43	18,1	195	81,9
Fete	78	6,6	1051	89,3	48	4,2	42	21,4	154	78,6
Total	109	4,7	1980	84,8	247	10,6	85	19,6	349	80,4

Evaluarea valorilor circumferinței taliei (CT). Valorile medii pe grup ale CT au fost 66,6 cm±8,0 cm, la băieți fiind mai mari față de fete (68,0 cm ± 8,5 cm și 65,2 cm ± 7,3 cm), ceea ce reflectă dimorfismul sexual.

Creșterea a CT cu vârsta s-a stabilit la ambele sexe. La copiii supraponderali/obezi valorile CT au fost mai mari față de copiii normoponderali la ambele sexe ($p < 0,01$). S-a depistat o corelație puternică între CT și masa corporală ($r = 0,8$), IMC ($r = 0,81$), % TAT ($r = 0,47$) la fete ($p < 0,001$); la băieți corelația între CT /%TAT este mai slabă ($r = 0,36$, $p = 0,028$). Astfel, valorile CT pot servi pentru diagnosticul obezității, însă pentru determinarea obezității abdominale acest criteriu nu este veridic, fiind dependent de modificările taliei și masei corporale.

Toți copiii normoponderali au prezentat valori CT mai mici de per% 90, totodată 31 dintre copiii supra-

ponderali au prezentat valori CT peste per% 90: 17 băieți (9%) și 14 fete (8,3%). Un număr de 55 copii obezi (72% din cazuri) au avut valorile CT peste per% 90, fapt ce demonstrează la ei repartizarea abdominală a țesutului adipos. Printre ei au predominat fetele (88,9%), iar 71,6% au constituit băieți obezi).

Evaluarea valorilor circumferinței coapselor (CC). Valorile CC la copii au variat de la 57 până la 127 cm. Valorile medii pe grup ale CC au fost 83,9 ±9,9 cm, la fete fiind mai mari (84,4 ±10,4 cm) față de băieți (83,3±10,4 cm), reflectând dimorfismul sexual ($p < 0,01$). A fost depistată o creștere a valorilor CC la ambele sexe în corespundere cu vârsta. A existat o corelație puternică pozitivă între CC și masa corporală ($r=0,82$), IMC ($r=0,73$), o diferență veridică între valorile CC la copiii normoponderali și supraponderali: în medie cu 11,7 cm la băieți și 11,4 cm la fete ($p < 0,01$).

Tabelul 3.

Distribuția copiilor în funcție de valorile circumferințelor corpului, vîrstă, gen și IMC

	Băieți			Fete		
	Normo-ponderali n=1104	Supra-ponderali n=238	Veridicitatea (p)	Normo-ponderale n=1115	Supra-ponderale n=196	Veridicitatea (p)
CT	65,6 ±5,8	79,8± 9,5	<0,01	63,8±5,5	75,5±7,4	<0,01
CC	81,6 ± 8,8	93,3± 11,5	<0,01	83,2± 8,7	94,6± 7,8	<0,01
CG	30,1 ± 2,2	32,9± 3,1	<0,05	28,9 ±2,3	31,2± 2,3	<0,05
CB	23,6 ± 1,8	27,3± 3,1	<0,01	22,1± 2,6	26,3± 2,6	<0,01

Evaluarea valorilor circumferinței gâtului (CG). Valorile CG au oscilat de la 17cm pînă la 41cm, valoarea medie 29,8 cm. La băieți valoarea medie (30,5cm) era mai mare față de fetele (29,1 cm) ($p < 0,01$). Se observă o creștere a valorilor cu vârsta la ambele sexe, corelație puternică pozitivă între valorile CG și masa corporală ($r=0,72$), corelație moderată cu IMC ($r=0,57$), valorile CG fiind mai mari la copiii supraponderali față de cei normoponderali (32,0 cm și 29,5 cm).

Evaluarea valorilor circumferinței brațului. Acest indicator a oscilat de la 15 cm până la 39 cm, valoarea medie 22,9±2,3 cm. La băieți valorile medii erau mai mari față de fete. Se observă o creștere a valorilor cu vârsta la ambele sexe, o corelație puternică pozitivă cu IMC ($r=0,77$), cu masa corporală ($r=0,78$), corelație moderată cu %TAT ($r=0,3$, $p < 0,01$). Astfel, valorile CT au fost mai mari la copiii supraponderali față de

cei normoponderali (22,3 și 26,9 cm) fiind cu 3,7 cm mai mari la băieți și cu 4,2 cm la fete ($p < 0,01$).

Concluzii:

1. Studiul pentru aprecierea dezvoltării fizice la adolescenți a demonstrat că fiecare al 5-lea copil din cei investigați este diagnosticat cu dereglări de IMC cu predominarea copiilor supraponderali: 15,7% supraponderali comparativ cu 4,2% subponderali.

3. Printre copiii supraponderali predomină băieții (17% vs 14,3% fete) și copiii din mediul urban (18,4% vs 12% din mediul rural).

4. La copiii supraponderali se atestă majorarea % TAT, valorilor circumferințelor taliei, coapselor, gâtului, brațului comparativ cu copiii normoponderali. Fiind determinate ușor, aceste date pot fi utilizate în calitate de criterii suplimentare pentru aprecierea excesului masei corporale la copii.

5. Toți copiii cu dereglări de nutriție necesită dia-

gnostic clinic aprofundat, inițierea măsurilor de corecție a modului de viață și tratament.

Bibliografie:

1. Analiza de situație. Ziua Europeană împotriva Obezității <http://insp.gov.ro/sites/cnepss/wp-content/uploads/2016/05/Analiza-de-situatie-pt-ZEIO-2016.pdf>

2. de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. In: Am J Clin Nutr, 2010, vol.92, p.1257–1264.

3. World Health Organisation Fact sheet N°311, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

© Elvira Iavorscaia, Olesia Nicu, Irina Taranet, Viorica Chirica, Elena Capestru, Ninel Revenco

Elvira Iavorscaia¹, Olesia Nicu², Irina Taranet³, Viorica Chirica¹, Elena Capestru¹, Ninel Revenco^{1,2}

LIPOMUL MEDIASTINAL LA COPII: CONSIDERAȚII CLINICE ȘI DIAGNOSTICE PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC

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

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

³Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”, Clinica Pediatrie

SUMMARY

MEDIASTINAL LIPOMA IN CHILDREN: CLINICAL AND DIAGNOSTICS CONSIDERATIONS ON THE EDGE OF A CASE.

Key words: mediastinum , lipoma, pediatrics

Intrathoracic lipomas are one of the least common tumours encountered in paediatric practice. Despite its rarity, intrathoracic lipomas can be clinically important and may lead to serious illness by virtue of their size and location. Because lipomas are soft and pliable, patients are usually asymptomatic. Most of the mediastinal lipomas are found incidentally on a routine chest X-ray investigation , obtained for another reason. But they may grow to enormous size and result in pressure symptoms. The authors present a clinical case of a child aged 4 years in which the basis of clinical and paraclinical methods established diagnosis of mediastinal lipoma.

РЕЗЮМЕ

ЛИПОМЫ СРЕДОСТЕНИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НА ОСНОВЕ ОДНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.

Ключевые слова: средостение, липома, педиатрия

Липомы средостения являются наименее распространенными из доброкачественных опухолей , которые встречаются в педиатрической практике. Несмотря на редкость, медиастинальные липомы клинически опасны, в зависимости от своего расположения и от размеров. Благодаря своей структуре, липомы средостения как правило проявляются бессимптомно. Наиболее часто они выявляются на рентгенологическом исследовании грудной клетки , проводимых с другой целью. Важность ранней диагностики липом связано с риском роста и сдавление соседних органов и структур. В работе авторами представлен клинический случай ребенка 4 лет, у которого на основании клинических и лабораторных данных была выявлена липома средостения.

Introducere. Lipoamele sunt tumorile benigne mezenchimale cel mai frecvent întâlnite, care seamănă histologic cu țesutul adipos matur, însă prezența capsulei fibroase ajută la diferențierea lor de simplele agregări grăsoase. [1]

Tumorile țesutului adipos în cavitatea toracică sunt

clasificate de John Politis în 5 grupuri, în funcție de localizare: parenchimotoase, mediastinale, endobronhiale, cardiace și pleurale. [4]

Tumorile benigne ale mediastinului sunt destul de rare în practica pediatrică.

Lipomul mediastinului este una dintre cele mai

rare tumori benigne și constituie 0,3% din toate tumorile mediastinale. [2] Într-un studiu efectuat de Jensen și colab. , care au evaluat 3502 de tumori intratoracice, au fost depistate doar trei cazuri de lipoame mediastinale.

Spre deosebire de lipoamele subcutanate , lipoamele mediastinale sunt, de obicei solitare. Cu toate acestea, există cazuri ocazionale de lipoame mediastinale multiple.[4] Acestea pot apărea în toate grupele de vârstă și implică ambele sexe în mod egal.

Factorul etiologic implicat în formarea lipomului este tulburare sistemică a metabolismului în țesutul adipos. Printre cauzele posibile se mai discută bolile hepatice, hipotiroidia, involuția timusului și procesele paraneoplastice.[5,6]

Majoritatea tumorilor mediastinale au o perioadă de latență clinică prelungită în cursul căreia pot fi descoperite prin examene radiologice întâmplătoare. Ulterior ele se manifestă prin disfuncția organelor și formațiunilor mediastinale comprimate sau prin prezența semnelor clinice de compresiune, de invazie a structurilor vecine. În general chisturile și tumorile benigne tind să deplaseze și să comprime organele canaliculare vecine, fără însă a le întrerupe funcția, cum fac de regulă tumorile maligne și anevrismele aortice. Cele mai frecvente simptome generate de compresiunea sau invazia organelor mediastinului sunt: tusea (60%), dureri în piept (30%), febră / frisoane (20%) și dispnee (16%). La copiii lipoame mediastinale sunt diagnosticate în cazul unui episod de infecție respiratorie acută prin efectuarea radiografiei cutiei toracice. [3,4]

Semnele radiografice majore care sugerează lipom mediastinal sunt reprezentate de deformarea mediastinală cu aspect simetric sau asimetric, prin prezența unor opacități cu localizare la nivelul sinusurilor cardiofrenice anterioare, în cazul leziunilor localizate, modificări de tipul unor opacități omogene, bine delimitate, de intensitate mediastinală și submediastinală, nespecifice; cu sau fără modificări infiltrative pneumonice în ariile pulmonare, dar nici unul din aceste simptome nu este definitoriu pentru stabilirea diagnosticului cert. Cea mai sigură metodă noninvasivă în stabilirea diagnosticului lipoamelor mediastinale este tomografia computerizată (CT), care permite a identifica în mod clar țesutul adipos. El se caracterizează printr-o rată scăzută de absorbție a razelor X, având densitate de la -30 până la -110 HU. CT rămâne metoda cea mai informativă în diagnosticul preoperator al lipoamelor mediastinale. [2,3] Lipomul mediastinal nu trebuie confundat cu lipomatoza mediastinală, care este caracterizată prin acumularea de grăsime depistată la pacienți cu sindromul Cushing sau în timpul administrării exogene de corticosteroizi.

Luând în considerare tabloul clinic asimptomatic al lipoamelor mediastinale și faptul că ele sunt destul de rare în practica pediatrică, dar au un risc înalt

pentru viața pacienților, vă prezentăm un caz clinic rezolvat de noi.

Prezentare de caz clinic.

Copilul A , în vârstă de 4 ani și 6 luni, a fost internat în IMSP SCMC „V. Ignatenco” cu următoarele acuze: febră 39,3 °C, tuse semiproductivă, alterarea stării generale, cu semne de sindrom toxiinfecțios (apatie, anorexie, greță) și semne de insuficiență respiratorie (tahipnee, dispnee).

Din istoricul bolii : copilul se consideră bolnav de 5 zile, cu debut acut, care se manifesta prin semne catarale și febră (39°C) persistentă. La domiciliu a urmat tratament antipiretic cu Paracetamol. În următoarele zile starea generală a copilului este cu agravare (febra persistă, apare tusea semiproductivă, semnele sindromului toxiinfecțios devin mai pronunțate). În legătură cu faptul progresării tabloului clinic, copilul se adresează la IMSP SCM „V. Ignatenco” și se internează în secția de Pneumologie pentru diagnostic și tratament.

Studiul antecedentelor eredocolaterale și personale fiziologice oferă informațiile următoare : copilul este născut din I sarcină, care a evoluat normal, până la termen de 40 de săptămâni, naștere naturală, fără complicații. Indicii fizici ai copilului la naștere au fost: m=3500 g, t=51 cm. A fost vaccinat conform calendarului. Anamneza patologică : copilul nu se consideră ca frecvent bolnav. În supravegherea medicilor specialiști nu se află. Anamneza alergologică,eredocolaterală, epidemiologică : neagravată.

Dezvoltarea fizică a copilului este armonioasă, corespunde vârstei calendaristice. M=16 kg, corespunde percentilei 28 %, t=110 cm, corespunde percentilei 75%, constituția normostenică.

Datele examenului clinic obiectiv au relevat următoarele modificări: tegumentele palide, calde. Limba saburală. Istmul faringian hiperemiatic, granulat, cu amigdalele hipertrofiat de gr I-II. Respirația nazală dificilă, rinoree seroasă. Palpator, freacă vocal accentuat, percutor submatitate pe stânga. Tabloul auscultativ pulmonar relevă respirație aspră bilaterală, raluri sibilante difuze și crepitante pe stânga, FR -34 r/min. SpO₂ = 94%. Tabloul auscultativ precordial a notat o atenuare sonoră a zgomotelor cardiace, cu FCC -132 b/min.

Examele paraclinice au evidențiat următoarele modificări: hemograma : Hb -112 g/l, eritrocite - 4,49*10¹² g/l, leucocite - 14,0*10⁹ g/l, nesegmentate - 6%, segmentate - 34%, eozinofile - 2%, limfocite - 46%, monocite - 12%, VSH -19mm/oră. Analiza generală a urinei: densitatea 1020, reacția acidă, proteine negative, corpi cetonici pozitiv (+++), epiteliu 0 -1c/v, leucocite 1 -2 c/v. Frotiu din n/faringe : Br. Cataralis 10⁶. Radiografia cutiei toracice: Pe stânga focare pneumonice confluențe în partea medie-bazală. Formațiune de volum a mediastinului pe stânga. (Limfom?)

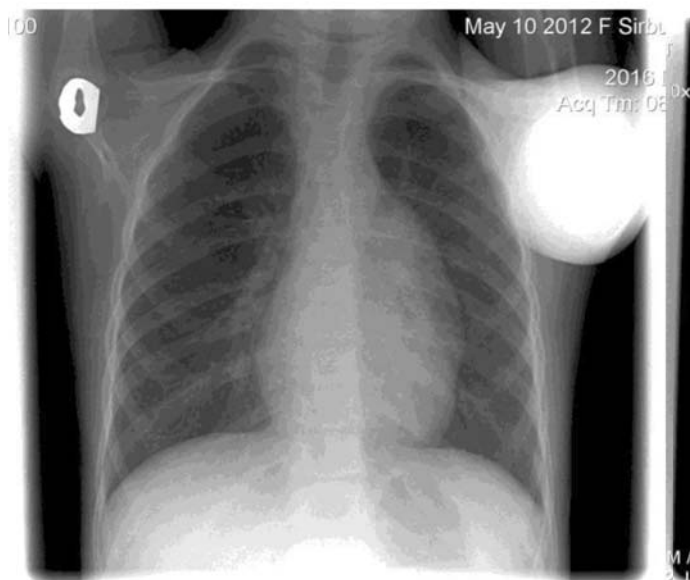


Fig.1. Radiografia cutiei toracice (proiecție frontală):
Formațiune de volum a mediastinului anterior
superior din stânga.



Fig.2. Radiografia cutiei toracice (proiecție sagitală):
Formațiune de volum a mediastinului anterior
superior din stânga.

ECG: ritm sinusal, regulat, AE verticală. EcoCG: Cavitățile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS este normală. PVM grI (fiziologic). Insuficiența valvei pulmonare grI (fiziologic). Insuficiența valvei tricuspide grI (fiziologic). Copilul a fost consultat de medicul ORL cu confirmarea Amigdalitei acute catarale de etiologia Br. cataralis.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic s-a efectuat CT pulmonar, unde se vizualizează o formațiune de volum în mediastinul anterior, superior – mediu, pe stânga. Dimensiuni aproximative: 5*3 cm în plan axial și 8 cm în plan coronarian. Formațiunea prezintă un contur clar, neregulat (ușor lobulat). Structura internă este neomogenă, preponderent lipidică, cu densitate variată de la (-10HU) la (-100HU). La nivelul formațiunii pericardul nu este diferențiat. Se observă o extensie a formațiunii superior posterior de vena brahiocefalică stângă, între trunchiul brahiocefalic și vena jugulară internă stângă 20*10 mm.

Concluzia CT: Formațiune de volum a mediastinului anterior mediu-superior. Aspect tomografic pentru lipom. Diagnostic diferențial cu liposarcomul și lipomul intrapericardial bine diferențiat.

S-a efectuat consultația medicul chirurg pediatru pentru aprecierea metodei de tratament. Luând în considerare vârsta pacientului, datele obiective și datele din investigații paraclinice (aspectul, localizarea, dimensiunile formațiunii de volum în mediastin) s-a decis de a monitoriza și evalua în dinamică formațiunea de volum.

În secție copilul a urmat tratament antibacterian și tratament simptomatic, pentru rezolvarea procesului inflamator în plămâni.



Fig.3. Tomografie computerizată (proiecție axială):
Formațiune de volum a mediastinului anterior
superior din stânga.

Copilul se externează în stare satisfăcătoare cu monitorizarea în dinamică a formațiunii de volum, cu următorul diagnostic clinic: Formațiune de volum a mediastinului anterior superior din stânga. Lipom posibil. Bronhopneumonie pe stânga, evoluție acută, complicată cu IR gr I. Amigdalită acută catarală de etiologie Br.cataralis.

Discuții: Cazul clinic expus confirmă opinia că majoritatea lipoamelor mediastinale sunt asimptomatice clinic (sunt descoperiri radiologice spontane). În pofida faptului că lipoamele mediastinale sunt rare în pediatrie, este necesar un nivel înalt de suspiciune pentru diagnosticul precoce și elaborarea la timp a tac-

ticii de conduită referitor la lipoamele mediastinale la copii. Asigurarea diagnosticului precoce și tratamentul sunt căile de obținere a succesului medical pentru reducerea mortalității, precum și pentru ameliorarea calității vieții pacienților.

Concluzie: Lipoamele mediastinale sunt cele mai rare formațiuni în practica pediatrică, din patologia mediastinului. Cel puțin jumătate dintre pacienții cu lipoame mediastinale sunt asimptomatice și leziunile sunt detectate cu ocazia efectuării unor radiografii pulmonare pentru alte scopuri. Evaluarea implică proceduri imagistice speciale, de regulă CT, care este investigația noninvazivă cea mai indicată în evaluarea patologiei mediastinale. Diagnosticul definitiv necesită examinări de țesuturi obținute prin biopsie. Există 2 metode principale de tratament: medicamentos și chirurgical. Tactica de tratament depinde de localizarea și dimensiunile lipomei.

Bibliografie

1. Kim YH, Reiner L. Ultrastructure of lipoma. *Cancer*. 1982; 50: 102-106.
2. Nishio S1, Oda M, Matsumoto I, Tamura M, Shimizu Y, Watanabe G. Primary anterior mediastinal huge lipoma: report of a case. *KyobuGeka*. 2010 May;63(5):426-9.
3. Park DR, Vallieres E: Tumors and cysts of the mediastinum. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, W.B Saunders Company 2005, an imprint of Elsevier, 4th edition, section P, chapter 71
4. Politis, J., Funahashi, A. Gehlsen, J.A., Decock, P. et al. Intrathoracic lipomas. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1979 : 77 (4), 550-556.
5. Beau V. Duwe, MD; Daniel H. Sterman, MD. Tumors of the Mediastinum* FCCP; and Ali I. Musani, MD, FCCP (CHEST 2005; 128:2893–2909)
6. Грона В.Н., Литовка В.К., Журило И.П., Латышов К.В. Опухоли и опухолеподобные образования у детей. — Донецк:Норд-Пресс, 2010. — 364 с.

© Emilia Rob, Luminița Dobrotă, Corina Cazan, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu

Emilia Rob¹, Luminița Dobrotă^{1,2}, Corina Cazan^{1,2}, Bogdan Neamțu^{1,2}, Mihai Leonida Neamțu¹
MICROBIOTA INTESTINALĂ LA COPILUL EUTROFIC VERSUS COPILUL OBEZ

¹ Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu

² CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

SUMMARY

THE GUT MICROBIOTA IN EUTROPHIC AND OBESE CHILDREN

Key words: precocious antibiotherapy, repeatedly cures, obesity.

It is presented a study which included obese patients who received different cures of broad-spectrum antibiotics in the few first years of life. It has been shown that the antibiotics administrated in the first year of life, and repeatedly, have an long-term and extremely influence on child weight.

Introducere. Studiile recente au demonstrat că antibioterapia cu spectru larg inițiată în primii doi ani de viață predispune la obezitate cu debut precoce (înaintea vârstei de 5 ani). Acest proces este datorat modificărilor din microbiota intestinală înainte de maturizarea completă a acesteia (apreciată a se definitiva în jurul vârstei de 4 ani). Interesul pentru această temă este amplificat de “escaladarea” antibioterapiei, concomitent cu creșterea vitezei obezității în România.

Material și metode de investigație. Un studiu efectuat în 2016 în Clinica Pediatrie Sibiu a cuprins

pacienți cu vârsta cuprinsă între 3-7 ani, internați pentru patologie curentă și ai căror aparținători ofereau date despre dietă și stil de viață, precum și un istoric complet al antibioterapiei administrate. Nu au fost incluși cei cu istoric familial de obezitate, cu istoric personal de patologie sau medicație cronică cu impact asupra controlului greutatei. Au fost studiați următorii parametri: greutatea și talia la momentul internării, vârsta la care a fost administrat primul antibiotic, numărul de cure de antibiotice și vârsta la care au fost administrate, date despre microbiota intestinală, date

despre metabolomice (colesterol, trigliceride, etc.). Supraponderea a fost interpretată ca o valoare a indicelui de masă corporală cuprinsă între percentilele 85 și 95, iar obezitatea peste percentila 95.

Rezultatele investigațiilor. Studiul a cuprins 546 pacienți: 108 (19,8 %) – grupul de obezi și 438 (80,2 %) – grupul control. În grupul de obezi, 48 pacienți aveau vârsta de 3 ani, 30 vârsta de 5 ani și 30 vârsta de 7 ani; 6 (5,5 %) pacienți (obezi) nu au primit niciodată antibiotice, iar 102 (94,5 %) au primit antibiotice în cure variate: 18 pacienți în primul an de viață, 54 în primii 2 ani de viață și 30 în primii 3 ani de viață sau peste această perioadă; 36 (35,2 %) pacienți au primit o singură cură de antibiotice, iar 66 (64,8 %) între 2-18 cure.

Discuții. Antibioterapia “per se” pare să nu influențeze greutatea înaintea vârstei de 7 ani (p 0,17). Oarecum contradictoriu, antibioterapia inițiată în primii 2 ani de viață influențează greutatea în jurul vârstei de 5 ani (p 0,04) și 7 ani (p 0,05), fără vreo influență asupra greutateii la vârsta de 3 ani (p 0,26).

În mod inexplicabil, antibioterapia inițiată în primul an de viață are o extrem de mare influență doar asupra greutateii din jurul vârstei de 7 ani (p 0,000**).

Curele multiple de antibiotice “per se” par să nu influențeze greutatea (p 0,15), ci doar în situația în care prima cură de antibiotice este inițiată în primul an de viață influența devine extremă (p 0,000**).

Cele mai recente date din literatura de specialitate atrag atenția asupra implicării microbiotei intestinale în controlul greutateii corporale, a homeostaziei energetice și inflamației, alterarea microbiotei predispunând la stocarea de energie, respectiv la obezitate. Pe de altă parte, probioticele și prebioticele modulează compoziția microbiotei intestinale, întreținând o greutate corporală normală.

Inocularea bacteriană inițială survine în momentul declanșării nașterii, încă din momentul parcurgerii filierei pelvi-genitale, proces perpetuat în timpul alăptării de către bacteriile din laptele matern și pielea sânelui și susținut de galactooligozaharidele din formulele de lapte. Se pare că bacteriile de la nivelul pielii părinților (*Staphylococcus aureus* coagulazonegativ) contribuie în mod esențial la colonizarea timpurie și de lungă durată a intestinului sugarului, inițiind inflamația de grad scăzut, cu rol în declanșarea obezității (mecanismul fiziopatologic major de producere a obezității). Același rol pare să îl joace și speciile de *Bifidobacterium*.

În final, în jurul vârstei de 4 ani, microbiota intestinală se maturizează complet, fiecare individ putând dezvolta o microbiotă unică, stabilă până la vârsta de adult (sănătos). Microbiota intestinală este compusă din trilioane de bacterii, aparținând în principal diviziilor *Firmicutes* și *Bacteroides*. Studiile au demonstrat la persoanele obeze modificări ale raportului *Firmicutes/Bacteroides*, cu predominanța

bacteriilor din divizia *Firmicutes*. Unele studii, folosind tehnica PCR cantitativă – qRT PCR (considerată “gold standard”), au demonstrat concentrații scăzute ale grupului *Bacteroides fragilis* și crescute ale *Lactobacillus spp.* și *Staphylococcus spp.* în materiile fecale ale copiilor obezi. Aceste modificări ale microbiotei intestinale au fost corelate pozitiv cu markerii inflamatori sanguini (proteina C reactivă). Modificările microbiotei intestinale pot induce obezitate prin implicarea mecanismului de secreție a hormonilor care reglează sațietatea: cel mai afectat este peptidul 1 glucagon-like, acesta fiind stimulat de prebiotice.

Concluzii. Curele de antibiotice cu spectru larg, multiple și inițiate precoce, au repercusiuni asupra greutateii copilului, printre alte cauze. Cu cât antibioticul este administrat mai precoce (la vârsta de sugar), cu atât obezitatea poate persista mai mult timp. Cu cât antibioticul este administrat mai timpuriu (în primul an de viață) și în mod repetat, influența asupra greutateii copilului devine extrem de semnificativă. Lipsa datelor biologice (despre microbiota intestinală și metabolomice) dovedește faptul că influența antibioterapiei (precoce) și obezitate nu este foarte bine cunoscută în practica curentă.

Bibliografie

1. **Bervoets L., Van Hoorenbeek K., Kortleven I., Van Noten C., Hens N., Vael C., Goossens H., Desager K.N., Vankerckhoven V.** Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog.* 2013;5 doi: 10.1186/1757-4749-5-10.
2. **Chaput J.P., Despres J.P., Bouchard C., Tremblay A.** Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers. *Int. J. Obes.* 2012;36:752–756. doi: 10.1038/ijo.2011.110.
3. **Forssten S.D., Korczynska M.Z., Zwijsen R.M., Noordman W.H., Madetoja M., Ouwehand A.C.** Changes in satiety hormone concentrations and feed intake in rats in response to lactic acid bacteria. *Appetite.* 2013;71:16–21. doi: 10.1016/j.appet.2013.06.093.
4. **Million M., Maraninchi M., Henry M., Armougom F., Richet H., Carrieri P.** Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)* 2012
5. **Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M.** The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: A randomized triple-masked controlled trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2013;64:687–693. doi: 10.3109/09637486.2013.775224.
6. **Vrieze A., Holleman F., Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M.** The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010, 53:606-613

Florin Cenușa¹, Viorelia Vioară¹, Rodica Selevestru¹, Liuba Neamțu¹,

Petru Martalog¹, Adrian Rotari¹, Svetlana Șciuca^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIILOR ATIPICE LA COPII

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii),

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

SUMMARY

THE CLINICO-PARACLINICAL PECULIARITIES OF ATYPICAL PNEUMONIAS IN CHILDREN

We have performed a retrospective analysis of 177 case reports of patients with the diagnosis of pneumonia who were admitted in the Pneumology Department of the Institute of Mother and Child. Atypical infection (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) was diagnosed using immunoferment analysis. We have observed preponderant affection of rural children comparatively to these urban, predominance of male sex in affection with chlamydiae and female sex in affection with mycoplasma and their association. The affection with chlamydiae in summer time and mycoplasma in winter and early age in the structure of atypical pneumonia morbidity predominated. The peculiarities of laboratory and instrumental changes, characteristic for this pathology, also were presented.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

В работе представлены результаты ретроспективного анализа 177 больных детей с пневмонией, которые были госпитализированы в отделении пульмонологии Института Матери и Ребенка. Атипичная инфекция (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) была диагностирована с помощью иммуноферментного анализа. Мы наблюдали преимущественное поражение сельских детей в сравнении с городскими, преобладание мужского пола при поражении хламидиями и женского при поражении микоплазмой и их ассоциацией. Преобладало поражение хламидиями в летнее время и микоплазмой в зимнее и раннего возраста в структуре заболеваемости атипичной пневмонией. Также были представлены особенности лабораторных и инструментальных изменений, характерные для данной патологии.

Actualitatea temei. În ultimii 10 ani la copii a crescut numărul cazurilor de pneumonii comunitare de etiologie atipică, care constituie 7-20% din numărul total de pneumonii cu factorul etiologic determinat, iar în rândurile copiilor ce frecventează instituțiile preșcolare și preuniversitare – până la 50% [4, 7]. Este stabilit impactul infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* și în grupul copiilor de vârstă mică, considerați ca agenți patogeni importanți (33,8%) în realizarea afecțiunilor inflamator-infecțioase bronhopulmonare inferioare la acești copii [6]. Lipsa semnelor clinice și radiologice patognomice ale acestei infecții face deseori dificil diagnosticul clinic. Depistarea agentului patogen argumentează administrarea tratamentului antibacterian rațional și prevenirea dezvoltării complicațiilor pulmonare și extrapulmonare.

Scopul lucrării. Studiarea particularităților clinico-paraclinice la copiii cu pneumonie comunitară atipică de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*.

Materiale și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor a 177 pacienți

cu pneumonie comunitară, internați în Clinica Pneumologie a IMSP IMC. Fișele de observație clinică ale pacienților cu pneumonie atipică au fost analizate conform unei anchete ce a permis aprecierea frecvenței pneumoniei atipice în funcție de vârsta copiilor și de mediul de trai. La evaluarea afectării pulmonare s-a ținut cont de localizare, severitatea maladiei, complicații. În scop diagnostic s-a efectuat hemoleucograma și radiografia toracică.

Copiii au fost examinați serologic la prezența infecțiilor atipice (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Aprecierea concentrațiilor IgM și IgG pentru fiecare infecție s-a realizat prin analize imunoenzimatic (ELISA).

Rezultatele au fost analizate utilizând programul *Microsoft Excel*.

Rezultate. Determinarea etiologiei în afecțiunile respiratorii continuă să fie o provocare, deoarece datele cercetărilor bacteriologice sunt obținute cu întârziere. Prin urmare, antibioterapia empirică este tactica terapeutică de inițiere în infecții bronhopulmonare la copii. Infecția cu agenți atipici comportă o varietate a

simptomatologiei respiratorii cu multiple aspecte clinice și dificultăți diagnostice.

Cercetarea efectuată retrospectiv a avut ca scop studierea infecției atipice în funcție de diferiți parametri. Pneumoniile cauzate de *Ch. pneumoniae* predomină în 56,1% cazuri la băieții din studiu versus 43,9% cazuri la fete. Infecția combinată a fost confirmată mai frecvent la fete (59,1% cazuri) comparativ cu băieții (40,9% cazuri). Aceeași tendință s-a constatat în infecția cu *M. pneumoniae* (fete – 58,8 % și băieți – 41,2% cazuri). După mediul de trai, în toate cazurile prevalează copiii din mediul rural - peste 70% cazuri.

Infecția atipică *Ch.pneumoniae*, *M.pneumoniae* solitară sau mixtă în cercetarea actuală a fost apreciată cu variații de 20-40% cazuri la copiii sub 3 ani și la preșcolari (tab. 1). La copiii cu vârsta cuprinsă între 7-18 ani frecvența infecției atipice este mult mai redusă. Conform recomandărilor protocolului clinic național al pneumoniilor comunitare la copii, tratamentul empiric cu macrolide este recomandat copiilor de 1-6 luni și mai mari de 5 ani [8]. Posibil infecția respiratorie atipică la copiii de 7 – 18 ani realizează o simptomatologie ce nu necesită tratament în condiții de staționar.

Tabelul 1.

Numărul copiilor cu pneumonie din fiecare categorie de vârstă

Vârsta	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia + Mycoplasma</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Sugari	30,4% (25 copii)	15,9% (7 copii)	29,4% (15 copii)
Antepreșcolar	39% (32 copii)	40,9% (18 copii)	35,3% (18 copii)
Preșcolar	20,7% (17 copii)	31,8% (14 copii)	23,5% (12 copii)
Școlar mic	7,3% (6 copii)	6,8% (3 copii)	5,8% (3 copii)
Școlar mare	2,4% (2 copii)	4,5% (2 copii)	5,8% (3 copii)

Particularitățile evoluției maladiei au stat la baza suspectării clinice a pneumoniilor atipice la copii din lotul studiat prin: persistența tusei uscate de la 5 zile până la 2 săptămâni, evidența la CMF cu afecțiuni repetate ale sistemului respirator (bronșite acute obstructive, bronhopneumonii), prezența wheezing-ului, sindromului bronhoobstructiv, sindromului febril cu temperatură subfebrilă sau febră prelungită în pofida tratamentului antibacterian cu antibiotice (peniciline semisintetice, cefalosporine) aplicat.

La toți copiii din studiu, indiferent de etiologia infecției atipice solitară sau mixtă, pneumonia comunitară a fost complicată cu sindromul bronhoobstructiv și sindromul insuficienței respiratorii acute de grad ușor sau moderat. Conform studiilor internaționale, în 30% cazuri infecția atipică poate fi trigger-ul wheezing-ului, fiind responsabilă și de exacerbările astmului bronșic la copil [2, 5].

O serie de complicații (pleurezie, atelectazie pulmonară, encefalopatie, dermatită) s-au produs la copii

cu vârsta de 1-8 ani, iar complicațiile gastrointestinale (afectarea secundară a pancreasului, hepatomegalie) au fost depistate la copiii de 1 - 6 ani.

Durata spitalizării în majoritatea cazurilor (fig. 1) este de la 5-10 zile, cu ameliorarea simptomatologiei și continuarea tratamentului ambulatoriu. S-a constatat însă că în infecția cu *M. pneumoniae* durata de spitalizare în cazul a 25% copii cu complicații pulmonare (pleurezie, component atelectatic) a fost egală cu 10 – 15 zile. Doar în 2,3% cazuri copiii evaluați au avut o durată de spitalizare mai mare de 15 zile.

Analiza rezultatelor hemoleucogramei a evidențiat leucocitoză și VSH crescută la mai mult de 63,2% cazuri, o deviere spre stânga cu granulocite neutrofile nesegmentate și segmentate crescute. La copiii cu infecția *M. pneumoniae* în 20% cazuri s-a constatat limfocitoză. În 36% din cazuri – reducerea hemoglobinei de grad ușor. Infecția atipică cu *Ch. Pneumoniae*, *M. pneumoniae* forma solitară sau mixtă la copiii cu pne-

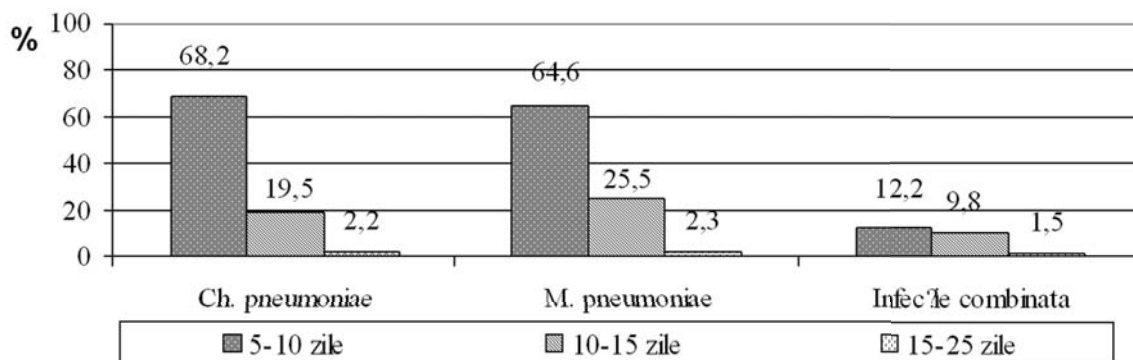


Fig.1. Durata simptomatologiei de la internarea copiilor cu pneumonie de etiologie atipică

umonie comunitară în 13% cazuri inițiază un răspuns imun cu eozinofilie lejeră.

Progresele în detectarea *Mycoplasma pneumoniae* prin utilizarea reacției de polimerizare în lanț – PCR (*Polymerase Chain Reaction*) pentru sinteza *in vitro* a ADN-ului microorganismului, prin reacții serologice și bacteriologice sau de cultură au făcut posibilă aprecierea impactului infecției ca un agent patogen uman. Cele mai multe infecții atipice în condiții clinice nu au un diagnostic microbiologic, deoarece lipsesc metode rapide, sensibile, specifice și la un preț rezonabil. Practic, testele serologice rămân cele mai accesibile

prin care infecțiile atipice sunt diagnosticate pe o scară largă [9].

În studiul nostru au fost analizate rezultatele serologice ale imunoglobulinelor M și G pentru infecțiile atipice cu valori pozitive în diferite combinații (tab. 2). Astfel, la 82 de copii (46,8% cazuri) s-a identificat infecția cu *Chlamydia pneumoniae*, la 44 de copii (24,8% cazuri) – infecția atipică mixtă cu *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, iar la 51 de copii (28,4% cazuri) – infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Tabelul 2.

Prezența răspunsului serologic anti-*Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* la copiii din studiu.

Agentul patogen	Suspiciune de infecție curentă (mai probabil infecție primară)	Seroprevalență (infecție în antecedente) și/sau purtător	Infecție curentă, infecție secundară și/sau seroprevalență
	Ig M (+), Ig G (-)	Ig M (-), Ig G (+)	Ig M (+), Ig G (+)
	%/abs	%/abs	%/abs
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (n=82 copii)	78% (64 copii)	3,6% (3 copii)	18,3% (15 copii)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> și <i>Chlamydia pneumoniae</i> (n=44 copii)	38,6% (17 copii)	31% (14 copii)	- 6,8% (3copii) toate pozitive - 22,7% (10 copii) IgM și IgG pozitiv la <i>Chlamydia</i> și IgM pozitiv la <i>Mycoplasma</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (n=51 copii)	58,8% (30 copii)	15,7 % (8 copii)	25,5% (13 copii)

Testele serologie cele mai des utilizate permit aprecierea concentrațiilor Ig A, M, G pentru infecția atipică și au o sensibilitate de 92% și o specificitate de 95%. Ele sunt mai sensibile decât cultura pentru detectarea infecției acute atipice și pot fi comparabile prin sensibilitate cu PCR, în cazul pacienților cu un sistem imunitar funcțional [9].

Determinarea combinată a anticorpilor specifici IgG, IgM și IgA facilitează diagnosticul serologic al infecției. În reinfecție anticorpilor IgM sunt adesea negativi [1]. Prezența doar a anticorpilor IgG în ser sugerează că infecția a avut loc în trecut. Nivelul crescut de IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae*, analizat separat, poate fi interpretat ca dovadă a infecției acute, deoarece acești anticorpi apar la o săptămână de la infecția

inițială și cu aproximativ două săptămâni înainte de apariția anticorpilor IgG. La copii prezența IgM este considerată semnificativă pentru infecția acută sau curentă, comparativ cu adulții la care infecția acută se poate realiza doar prin IgG pozitivă [3].

Simptomatologia la copiii din studiu a fost variată, incluzând semne de afectare a căilor respiratorii inferioare cu diferită localizare și arie de afectare bronhopulmonară.

La copiii infectați cu *M. pneumoniae*, ca și la cei infectați cu *Ch. pneumoniae*, predomină afectarea pulmonului drept (fig. 2), probabil din cauza particularităților anatomice ale arborelui bronșic care determină o drenare mai dificilă în unele sectoare ale pulmonului. La copiii cu infecție atipică mixtă se atestă

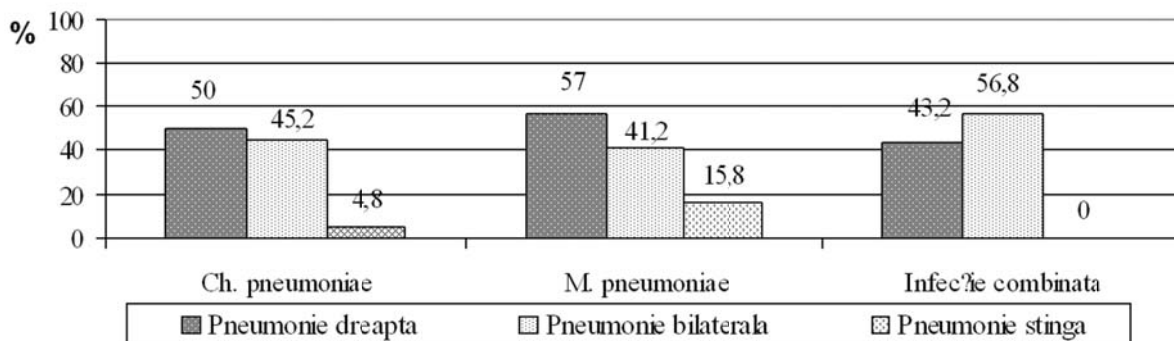


Fig.2 Frecvența proceselor inflamator-infecțioase pulmonare în funcție de localizare

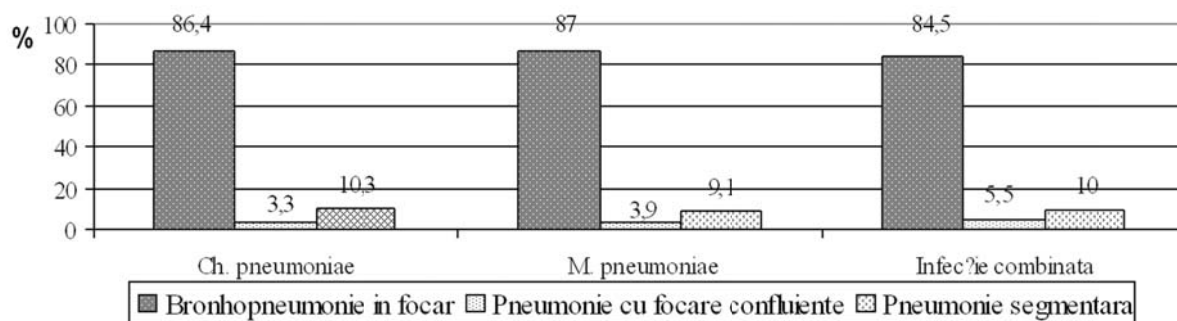


Fig.3 Variante clinico-morfologice ale pneumoniilor comunitare cu infecție atipică

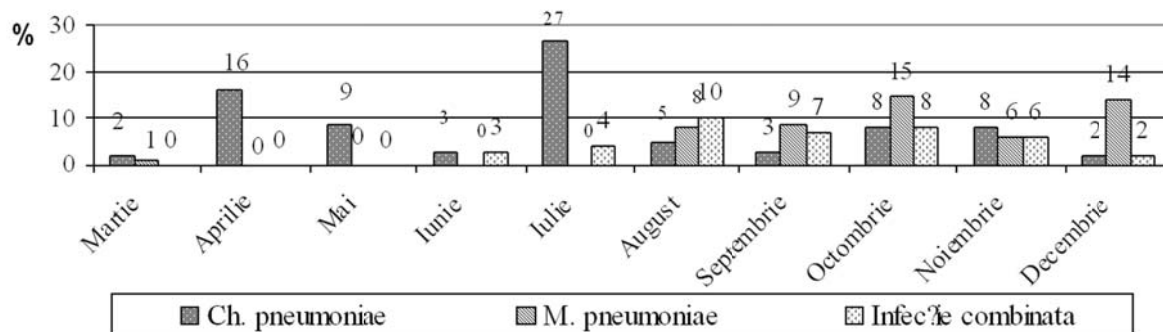


Fig.4 Frecvența infecției atipice la copiii cu pneumonie pe parcursul anului

mai des afectarea bilaterală pulmonară, asociată cu o simptomatologie mai severă și în 34% cazuri cu complicații. Astfel, la acești copii vindecarea este mai îndelungată.

În toate variantele etiologice ale infecției atipice predomină bronhopneumoniile în focar, celelalte forme prezentând cazuri unice (fig. 3).

Infecția cu *Ch. pneumoniae* dezvoltă pneumonii la copii mai frecvent în lunile aprilie-iulie, iar în lunile octombrie-decembrie – *M. pneumoniae*. Infecția atipică mixtă predomină la copiii cu pneumonii în lunile august – octombrie (fig. 4).

Impactul infecției respiratorii atipice asupra morbidității pediatrice este prezentată în sursele de literatură prin rezultate controversate în funcție de vârstă, manifestări clinice și paraclinice.

Concluzii. Tabloul clinic, modificările radiologice în pneumonia cu *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* sunt orientative, nespecifice, fapt ce nu permite un diagnostic în termene optime. Infecția de etiologie atipică curentă este confirmată prin IgM pozitive, IgG pozitive sau negative, clinic se manifestă preponderent prin pneumonii lobulare, fiind depistată pe tot parcursul anului.

Bibliografie

1. Betty A. Forbes, et all. Cell Wall-Deficient

Bacteria: Mycoplasma and Ureaplasma. In Diagnostic Microbiology. USA, 11ed. 2002; 47: 525-529

2. Johnston S. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae a role in asthma pathogenesis? In: Am. J. of Resp. Crit. Care Med. 2005, (172), p. 1078-1089

3. Matti E. et all. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children. J. Clin. Microbiol. 1998 Nov; 36(11): 3155-3159

4. Michael Harris, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. J. Thorax. 2011. Vol. 66. Supp. 2. P. 1-23

5. Mihalca Man Sorina. Aspecte clinice ale wheezingului recurent la copil. În: Conexiuni medicale 2008, 10 (3-4): p.8-11

6. Nariai A., M. pneumoniae infection in hospitalized children with acute pneumonia under the Mycoplasma epidemic. Kansenshogaku Zasshi. 2004;78(6):496-502

7. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. J Trop Pediatr 2006; 52:173e8.56

8. Șciuca S., Neamțu L. Pneumonia comunitară la copil. Protocol clinic național, Chișinău, 2016, 40 p

9. Surender Kashyap, Malay Sarkar. Mycoplasma pneumoniae: Clinical features and management. Lung. India. 2010. 27(2): 75-85

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

**ARITMIILE CARDIACE LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ȘI
SEMNE FENOTIPICE DE DISPLAZIE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV**

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

(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

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

SUMMARY

ARRHYTHMIAS IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Key words: arrhythmias, mitral valve prolapse, children.

Background: *studying of peculiarities of the arrhythmias in children with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia.*

Material and methods: *The carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral valve prolapse I and II degree and signs of connective tissue dysplasia, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of clinical, hemodynamic indicators and peculiarities of the arrhythmias in children with connective tissue dysplasia.*

Results: *Results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse with connective tissue dysplasia is accompanied by various clinical symptoms with prevalence of heart pains in 90,0 % and palpitations in 83,75 % cases. The analysis of results of an echocardiography has revealed prevalence of mitral valve prolapse, I degree in 95,62 % cases. Results of ECG Holter monitoring 24 hours have established: sinus tachycardia at 72,50 % of children ($p < 0,01$), supraventricular premature contraction at 86,25 % ($p < 0,001$) and ventricular premature contraction at 18,75% ($p < 0,05$) of children with mitral valve prolapse and connective tissue dysplasia .*

Conclusions: *Mitral valve prolapse is a pathologic anatomic and physiologic abnormality of the mitral valve apparatus affecting mitral leaflet motion. Mitral valve prolapse find out in children with frequency from 2 % to 16 % of cases, more often at the age from 7 till 15 years with prevalence at girls in a parity (boys, girls 1:2). The principal physical finding is a midsystolic click, which frequently is followed by a late systolic murmur. Although echocardiography is the most useful mode for identifying mitral valve prolapse. Results of ECG Holter monitoring 24 hours have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied with presence of arrhythmias: supraventricular and ventricular premature contraction.*

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КРАПАНА И ФЕНОТИПИЧНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ключевые слова: нарушения ритма, пролапс митрального клапана, дети

Проведенное исследование включило 190 детей, в возрасте от 7 до 18 лет: I группа 160 (84,2%) детей с пролапсом митрального клапана (ПМК) I и II степени и признаками дисплазии соединительной ткани, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет, с изучением особенностей нарушения ритма. Результаты исследования выявили, что ПМК с признаками дисплазии соединительной ткани характеризовался преобладанием болей в сердце (90,0%) и сердцебиениями в 83,75% случаях. Анализ заключений эхокардиографии обнаружил ПМК I степени в 95,62% случаях. Данные ЭКГ Холтер мониторинга 24 часа установили: синусовую тахикардию у 72,50% детей ($p < 0,01$), наджелудочковые экстрасистолы у 86,25% ($p < 0,001$) и желудочковые экстрасистолы у 18,75% ($p < 0,05$) детей. ПМК является патологическим и физиологическим нарушением аппарата митрального клапана, с поражением движения его створок. Встречается у детей с частотой от 2% до 16% случаях, чаще в возрасте с 7 до 15 лет, с преобладанием у девочек (2:1). Главным аускультативным признаком является средний систолический клик, часто сопровождаемый поздним систолическим шумом. Эхокардиография является основной в диагностике пролапса митрального клапана.

Результаты исследования выявили наличие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и признаками дисплазии соединительной ткани.

Introducere. Prevalența în populația generală a prolapsului de valvă mitrală se estimează a fi 1-2.5% [3,5,6]. Un studiu de cohortă *Framingham* (2008) a detectat o prevalență a acestei patologii de 2,4% [4]. Prevalența la copii a PVM constituie 1-2%, cu specificare la adolescenți 5-15%, 278 pacienți operați cu regurgitare mitrală au prezentat asistarea PVM în 43% cazuri [5].

Incidența PVM la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de examinare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiografie) [1,7]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani, iar la vârste sub 10 ani se determină în proporții egale la băieții și fetițe [8]. Tabloul clinic este variat și poate fi prezentat de dureri precordiale în 10% cazuri, palpitații în 7,4%, sincope vasovagale 0,9%, dereglări scheletice în 2/3 cazuri [5].

Scopul studiului. Evaluarea particularităților dereglărilor de ritm la copiii cu prolaps de valvă mitrală și semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, dintre care 160 (84,2%) cu PVM gradele I și II cu semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) și 30 (15,79%) copii sănătoși. Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de 13,32±0,23 ani, pentru copiii din lotul martor vârsta medie a fost 12,2±0,72 ani (limita de vârstă cuprinsă între 7 și 18 ani), diferența statistică fiind nesemnificativă ($p>0,05$). Pentru compararea rezultatelor obținute în urma acestui bloc de cercetări specifice, pacienții cu PVM și semne de displazie a țesutului conjunctiv au fost divizați după vârstă la momentul examinării și apartenența de sex. Copiii din lotul de bază au fost divizați în trei grupuri în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluși copii cu vârstele cuprinse între 7-10 ani – 33 (20,62%) copii, în grupul II copii între 11-14 ani – 52 (32,50%) copii și grupul III a fost constituit din pacienți aflați în

perioada de pubertate tardivă cu vârsta 15-18 ani – 75 (46,88%) copii. După apartenența de sex, lotul pacienților cu PVM și TFC a inclus 86 fete (53,75%) și 74 băieți (46,25%). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [2]. Clasificarea PVM s-a efectuat în modul următor: gradul I – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atrium stâng de la 2-3 mm până la 6,0 mm; gradul II – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atrium stâng de la 6,0 mm până la 9,0 mm; gradul III – deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atrium stâng mai mare de 9,0 mm [10].

Copiii incluși în studiu au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, ECG, ecocardiografia și monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore.

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a inclus determinarea duratei monitorizării ECG medii; a frecvenței cardiace medii (FCC), maxime și minime; a ritmului cardiac; episoadelor de tahicardie și bradicardie sinuzală; prezenței pauzelor relative; evenimentelor supraventriculare și ventriculare; evaluarea segmentului S-T.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a realizat prin metode standard de statistică variațională, semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii ce reprezintă loturile investigate s-a estimat conform criteriului *T-Student*. Statistic concludente s-au considerat diferențele $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$.

Discuții. În conformitate cu obiectivele studiului inițiat, noi ne-am propus să particularizăm manifestările clinice ale PVM cu semne fenotipice la copii. Acuzele și semnele clinice prezente la pacienți au fost divizate în: fenomene generale, cardiovasculare și vegetative. Informația colectată cu referire la acest bloc de manifestări sugestive a fost redată în tabelul 1. Copiii din lotul martor au fost anchetați activ conform chestionarului elaborat.

Tabelul 1

Prevalența manifestărilor clinice

Semnele clinice atestate	Lot I (PVM și semne fenotipice), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ^2	Veridicitatea (p)
Emotivitate	146 (91,25)	13 (43,33)	42,48	<0,001
Dureri precordiale	144 (90,0)	10 (33,33)	48,49	<0,001
Palpitații	134 (83,75)	6 (20)	52,95	<0,001
Cefalee	82 (51,25)	5 (16,67)	12,17	<0,001
Oboseală	80 (50,0)	8 (26,67)	5,53	<0,05
Vertijuri	51 (31,87)	4 (13,33)	4,22	<0,05
Accese de tahicardie	32 (20,0)	2 (6,67)	3,06	>0,05
Toleranță scăzută la efort	24 (15,0)	0	5,15	<0,05
Slăbiciune	24 (15,0)	1 (3,33)	3,01	>0,05
Dereglarea somnului	21 (13,13)	1 (3,33)	2,37	>0,05
Dispnee	15 (9,38)	0	3,05	>0,05
Sincope vasovagale	15 (9,38)	3 (10,0)	0,012	>0,05

Datele din tabel relevă că astfel de semne au prezentat pacienții din ambele loturi, emotivitatea predomină la 91,25% copii din lotul de bază vs 43,33% copii din lotul martor ($p < 0,001$). Prezența durerilor precordiale a fost mai semnificativă pentru pacienții cu PVM și semne fenotipice, estimată în 90,0% cazuri, vs 33,33% copii din lotul martor ($p < 0,001$). Predominarea palpitațiilor a fost caracteristică copiilor cu PVM și semne fenotipice în 83,75% cazuri vs 20,0% cazuri din lotul martor ($p < 0,001$). Cefaleea s-a apreciat la 51,25%, față de 16,67% printre copiii lotului de bază ($p < 0,01$). Oboseala a fost exprimată la copiii cu PVM și semne fenotipice – invocată de 50,0% vs lotul martor – 26,67% ($p < 0,05$). Vertijurile au fost prezentate la 31,87% copii din lotul de bază, comparativ cu 13,33% copii atestați în lotul martor ($p < 0,05$). Accese de tahicardie au fost depistate mai frecvent la copiii cu PVM și semne fenotipice în 32 (20,0%) vs 2 (6,67%) copii din lotul martor. Toleranța scăzută la efort a fost prezentă la pacienții diagnosticați cu PVM și semne fenotipice în 15,0% cazuri ($p < 0,05$). Referitor la slăbiciune am remarcat distribuția ei în lotul de bază și lotul martor, fiind atestată în 15,0% și respectiv

3,33% cazuri, diferența statistică fiind ne semnificativă ($p > 0,05$). Dereglarea somnului s-a depistat la 13,13% copii față de 3,33% la copiii lotului de bază ($p > 0,05$). De dispnee sufereau din lotul de bază 9,38% copii vs nici un caz la copiii lotului martor ($p > 0,05$). Sincopel sunt prezente la pacienții cu PVM și semne fenotipice la 9,38% vs 10,0% copii din lotul martor, diferența statistică fiind ne semnificativă ($p > 0,05$).

În virtutea datelor obținute, putem aprecia că tabloul clinic la copiii cu PVM și semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv este determinat de prezența durerilor precordiale, palpitațiilor, emotivității, toleranței scăzute la efort, vertijurilor, cefaleei și oboselii.

Un factor determinant al prolapsului de valvă mitrală îl constituie particularitățile de dezvoltare ale structurilor de collagen. Din aceste motive noi am studiat mai detaliat semnele clinice ale displaziei țesutului conjunctiv la copiii cu PVM.

Analiza semnelor de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu PVM a demonstrat prezența următoarelor semne (tab. 2).

Tabelul 2

Semnele de displazie a țesutului conjunctiv

Semnele	Lot I (PVM și semne fenotipice), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ^2	Veridicitatea (p)
Constituție astenică	107 (66,87)	8 (26,67)	17,09	<0,001
Nevi	94 (58,75)	7 (23,33)	12,73	<0,001
Ochi albaştri	93 (58,13)	13 (43,33)	2,24	>0,05
Dereglare de ținută	80 (50,0)	4 (13,33)	13,77	<0,001
Culoarea părului deschisă	78 (48,75)	9 (30,0)	3,57	>0,05
Sistemul muscular slab dezvoltat	64 (40,0)	2 (6,67)	12,38	<0,001
Longilinitate	56 (35,0)	5 (16,67)	3,85	<0,05
Hipermobilitate articulară	51 (31,87)	3 (10,0)	5,94	<0,01
Scolioză toracică	44 (27,5)	4 (13,33)	2,68	>0,05
Sindromul spinării drepte	14 (8,75)	0	2,83	>0,05
Torace plat	13 (8,13)	1 (3,33)	0,85	>0,05
Talpă plată	11 (6,87)	2 (6,67)	0,002	>0,05
Cutie toracică în formă de pâlnie	10 (6,25)	0	1,98	>0,05
Hipotonie musculară	8 (5,0)	0	1,56	>0,05
Miopie	8 (5,0)	1 (3,33)	0,16	>0,05
Arahnodactilie	2 (1,25)	0	0,38	>0,05
Craniu în turn	2 (1,25)	0	0,38	>0,05

Astfel, în lotul copiilor cu PVM și semne fenotipice, în comparație cu lotul martor, s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne de displazie a țesutului conjunctiv: constituție astenică la 115 (60,53%), nevi la 101 (53,16%) copii ($p < 0,001$), longilinitate la 61 (32,11%) pacienți ($p < 0,05$), semnul hipermobilității articulare a fost atestat la 51 (31,87%) copii ($p < 0,01$).

Nu s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne: ochi albaştri în 58,13%, culoa-

rea părului deschisă în 48,75%, scolioza toracică în 27,5%, sindromul spinării drepte în 8,75%, torace plat și talpă plată în 7,37% și 6,84% cazuri ($p > 0,05$). Semnele studiate: cutia toracică în formă de pâlnie, hipotonia musculară, arahnodactilia și craniu în turn pentru copiii cu PVM și semne fenotipice au avut valori ce nu prezentau diferențe statistic semnificative cu lotul martor ($p > 0,05$). Miopia este apreciată la 9 (4,74%) pacienți cu predominarea lotului de bază – 8 (5,0%) cu semnificație statistică ($p > 0,05$). În virtutea celor

atestate putem afirma că în caz de displazie a țesutului conjunctiv se determină constituție astenică, deseori asociată cu nevi, ochi albaștri, dereglare de ținută, culoare a părului deschisă, sistemul muscular slab dezvoltat, semne caracteristice pentru copiii cu PVM.

Analizând rezultatele ECO CG efectuată la toți copiii (n=190) investigați, am constatat că lotul de bază a inclus 160 copii cu PVM a cuspei anterioare, dintre care PVM gradul I – 153 (95,62%) copii și PVM gradul II – 7 (4,37%) copii, prolaps de valvă tricuspidă a cuspei anterioare gradul I a fost determinat la 1 (0,62%) copil.

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore s-a realizat la 190 copii: 160 (84,21%) pacienți cu PVM vs 30 (15,79%) copii sănătoși. Tahicardia sinuzală diurnă a fost determinată la 116 (72,50%) copii cu PVM și semne fenotipice vs 13 (43,33%) copii sănătoși (p<0,01). Tahicardiile supraventriculare au fost stabilite în lotul pacienților cu

PVM la 61 (44,38%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși (p<0,001). Tahicardiile supraventriculare paroxismale s-au diagnosticat la 10 (6,25%) cu PVM, cu predominarea în orele diurne la 8 (5,0%) copii (p>0,05).

Bradycardia sinuzală nocturnă a predominat la pacienții lotului de bază - 30 (18,75%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși, cu valorile medii cuprinse între 30-40 c/min. la 21 (13,13%) copii cu PVM vs 1 (3,33%) din lotul martor (p>0,05). Bradycardia sinuzală diurnă s-a atestat la copiii sănătoși în 4 (13,33%) cazuri vs 15 (9,38%) copii cu PVM, ceea ce explică prevalarea sportivilor examinați în lotul copiilor sănătoși.

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite la 142 copii din loturile de referință: 138 (86,25%) pacienți cu PVM vs 4 (13,33%) copii sănătoși (p<0,001). Caracteristica extrasistolelor supraventriculare este redată în tabelul 3.

Tabelul 3

Structura extrasistolelor supraventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	χ^2	Veridicitatea (p)
Extrasistole supraventriculare	138 (86,25%)	4 (13,33%)	71,14	<0,001
Extrasistole supraventriculare 50-100/24 ore	18 (11,25%)	0	3,61	>0,05
Extrasistole supraventriculare 100-1000/24 ore	82 (51,25%)	1 (3,33%)	22,78	<0,001
Extrasistole supraventriculare >1000/24 ore	38 (23,75%)	3 (10,34%)	2,59	>0,05

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite predominant la pacienții cu PVM, în 138 (86,25%) cazuri vs 4 (13,33%) cazuri (p<0,001), atestându-se preponderent extrasistole supraventriculare de la 100-1000/24 ore – 82 (51,25%) copii vs 1 (3,33%) copil sănătos (p<0,001), fiind urmate ca frecvență de extrasistole supraventriculare >1000/24 ore – 38 (23,75%) copii vs 3 (10,34%) copii sănătoși (p>0,05). Structura extrasistolelor supraventriculare la pacienții lotului de bază a fost: extrasistole izolate – 101 (73,19%) pacienți, în perechi – 27 (19,57%) pacienți, combinate – 10 (6,25%).

Extrasistole ventriculare s-au depistat la monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore în 31 (16,32%) cazuri din loturile de referință: 30 (18,75%) copii cu PVM și 1 (3,33%) copil sănătos, cu diferențe statistice semnificative (p<0,05). La pacienții lotului de bază au predominat extrasistole ventriculare gradul II *Lown* (bătăi premature ventriculare frecvente >30/oră) la 14 (8,75%) copii, fiind urmate de aritmii ventriculare gradul IV A (dublete ventriculare) la 8 (5,0%) copii. Aritmii ventriculare gradul I *Lown* (bătăi premature ventriculare ocazionale <30/oră și <1/minut) s-au atestat în 7 (4,37%) cazuri vs 1 (3,33%) copil sănătos (p>0,05) și aritmii ventriculare gradul IV B *Lown* (paroxism de extrasistole ventriculare > 3 cicluri) la 2 (1,25%) copii cu PVM (p>0,05).

Concluzii

1. Studiul manifestărilor clinice ale PVM cu semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv la co-

pii a relevat prezența durerilor precordiale la 90% și a palpitațiilor la 83,75% copii.

2. Analiza semnelor de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu prolaps de valvă mitrală a demonstrat prezența constituției astenice în 66,87% cazuri.

3. Rezultatele ecocardiografice au evidențiat predominarea prolapsului de valvă mitrală al cuspei anterioare de gradul I la 95,62% copii.

4. Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a precizat predominarea la copiii cu PVM și semne de displazie a țesutului conjunctiv a următoarelor dereglări de ritm: tahicardie sinuzală diurnă (72,50%) cazuri, extrasistole supraventriculare (86,25%) cazuri, preponderent extrasistole supraventriculare în număr de la 100-1000/24 ore la 51,25% copii.

Bibliografie

1. **Allen H.**, Gutgesell H., Clark E., Driscoll D. Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Pediatrics Book Collection – Purchase Edition 7th ed., 2008. 1680 p.

2. **Bonow R. et al.** ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)

se) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: J Am Coll Cardiol. 2006, vol. 48, p. 1–148

3. Boudoulas H., Wooley C. The Floppy mitral valve, mitral valve prolapse, and mitral valvular regurgitation. 2nd ed. Armonk, NY: Futura Publishing. 2000, 753 p.

4. Filho A. et al. Does the Association Between Mitral Valve Prolapse and Panic Disorder Really Exist? In: J Clin Psychiatry. 2008, vol. 10(1), p. 38–47.

5. Hepner AD, Ahmadi-Kashani M, Movahed MR. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. In: Int J Cardiol. 2007, vol. 123(1), p. 55-7.

6. Karavidas AI, Lazaros GA, Zampoulakis JD, et al. Prevalence of mitral valve prolapse and thick mitral valve in a non-selected outpatient population. In: Cardiology. 2002, vol. 98(3), p. 165-6.

7. Myung K. Park. Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed., Ed. Mosby, 2008, 560 p.

8. Poothirikovil V. Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. In: Cardiology. 2008, vol. 8, p. 1-11.

9. Suchon E. et al. Mitral valve prolapse associated with ostium secundum atrial septal defect—a functional disorder. In: Acta Cardiol. 2004, vol. 59(2), p. 237-8.

10. Мутафьян О. Детская кардиология. Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2009. 504 с.

© Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu

Luminița Dobrotă^{1,2}, Bogdan Neamțu^{1,2}, Mihai Leonida Neamțu¹
HIPOTIROIDISMUL TRANZITORIU
(HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL PRIMAR TRANZITORIU)
¹Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu,
²CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

SUMMARY

TRANSIENT HYPOTHYROIDISM (TRANSITIONAL PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM)

Keywords: transient congenital hypothyroidism, causes, diagnosis, treatment

The transient congenital hypothyroidism (TCH) represents one of the most frequent causes, the most varied clinically, and, obviously, the most controversial form of therapeutic point of view of congenital hypothyroidism in children.

The main causes of TCH are: iodine deficiency, transplacental passage of maternal TSH receptor blocking antibodies, fetal exposure to anti-thyroid drugs, maternal and neonatal iodine exposure. It is also included the hypothyroidism of preterm neonates, especially, those in critical condition.

The symptomatology is varied, depending of age of diagnosis. The prolonged neonatal jaundice is the main symptom which determines the visit to the doctor. The others symptoms are: umbilical hernia, enlarged fontanelas, constipation, macroglossia, hoarse crying.

The effects of thyroid hormones deprivation are reversible only if the hormonal substitution treatment is initiated before age of 6 weeks (the objectives of the neonatal screening). Some screening programs have implemented the second screening, at the time of returning to pediatrician, other programs it performs routinely at patients with high risk of delayed increase of thyrotropin. Even if the TCH treatment (of preterm neonates with TCH) still remains controversial and the most studies considered that several weeks-months an adequate period of treatment, in case of persistence of high level of thyrotropin, the hormonal substitution treatment should be continued up to age of 3 years, when the effects of thyroid hormones deprivation upon the nervous system are greatly reduced.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: hipotiroidismul congenital tranzitoriu, cauze, diagnostic, tratament.

Hipotiroidismul congenital tranzitoriu (HCT) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze, mai variate clinic și, evident, cea mai controversată formă din punct de vedere terapeutic ale hipotiroidismului congenital la copil.

Principalele cauze ale HCT sunt: deficitul de iod, transferul transplacentar de anticorpi blocați materni, expunerea fetală la medicația anti-tiroidiană, expunere maternă și neonatală la iod. Tot în această categorie este inclus hipotiroidismul nou-născutului prematur și, mai ales, aflat în stare critică.

Simptomatologia HCT este variată, în funcție de vârsta de diagnosticare. Icterul neonatal prelungit este principalul simptom care determină prezentarea la medic. Celelalte simptome sunt: hernia ombilicală și fontanelele lărgite, constipația, macroglosia, plânsul răgușit.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni (obiectivele screeningului neonatal). Unele programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul revenirii la specialistul pediatru, altele îl efectuează în mod obișnuit la pacienții cu risc crescut de creștere întârziată a tireotropinei. Chiar dacă tratamentul (prematurilor) HCT rămâne o controversă și cele mai multe studii consideră suficientă o perioadă de tratament de câteva săptămâni-luni, în situația în care valorile crescute ale tireotropinei persistă, tratamentul de substituție hormonală ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse.

Hipotiroidismul congenital este rezultatul deficienței de hormoni tiroidieni la naștere și reprezintă cea mai frecventă cauză de retard mental prevenibil.

Tireotropina (TSH), hormonul hipofizei anterioare, intervine în aproape toate etapele hormonogenezei tiroidiene, fiind cel mai fidel marker al disfuncției

tiroidiene primare: de cele mai multe ori o concentrație crescută a TSH reflectă un hipotiroidism primar, la fel cum o concentrație normală (în prezența unui nivel scăzut al tiroxinei – T_4) semnifică, cu unele excepții, un hipotiroidism secundar sau terțiar [11] (tabel 1).

Tabelul 1.

Diagnosticul hipotiroidismului congenital în funcție de valorile T_4 și TSH

Diagnostic	T_4	TSH
Hipotiroidism congenital primar	sub percentila 10 (< 5 microg/dL)	peste percentila 97 (> 20 microU/mL)
Hipotiroidism congenital primar subclinic	poate fi normal	crescut
Hipotiroidism secundar/terțiar	scăzut	normal

O clasificare mai amplă include atât etiologia, terminologia, cât și efectele deficienței tiroidiene asupra celorlalte organe și sisteme [6, 11, 12] (tabel 2).

Datele de fiziologie și fiziopatologie tiroidiană sunt esențiale pentru înțelegerea rolului hormonilor tiroidieni:

- în dezvoltarea mentală, în principal, a efectelor dramatice ale deficitului hormonal la făt și nou-născut,
- privitor la capacitatea mare de stocare și posibilitățile reduse de eliberare în periferie a hormonilor tiroidieni, în așa fel încât imbalanța între stocare și eliberare să explice reducerea diagnosticării (precoce) a hipotiroidismului congenital.

Hipotalamusul produce hormonul de eliberare tireotropă (TRH), care acționează asupra hipofizei ce eliberează TSH. Aceasta va stimula tiroida care va secreta hormonii tiroidieni (T_4 și triiodotironina – T_3), consecutiv combinării cu iodul în stare oxidată. Hormonii tiroidieni exercită un efect de feedback negativ asupra hipotalamusului și hipofizei, așa încât și cele mai mici modificări în concentrația serică a T_4 produc mari modificări (reglatorii) ale TSH. Efectele hormonilor tiroidieni sunt consecutive cuplării acestora cu receptorii tiroidieni ($TR_{\alpha 1}$, $TR_{\beta 1}$, $TR_{\beta 2}$ și $TR_{\beta 3}$), cuplare codată genetic, cu formarea unui complex transcripțional în care T_4 joacă

rolul unui prohormon, de stocare, iar T_3 va fi eliberat rapid în circulație prin deiodarea secvențială catalizată de un complex de enzime, în principal D_1 și D_2 (D_3 joacă rolul de principal inactivator atât pentru T_4 , cât și pentru T_3). În marea lor majoritate, hormonii tiroidieni circulă legați de transtiretină și albumină, în așa fel încât orice modificare în proteina de legare poate conduce la un diagnostic fals de boală tiroidiană [4].

O creștere dramatică, bruscă a TSH se produce la momentul nașterii (până la o concentrație de 60-70 mU/L), creștere ce determină o stimulare marcantă a funcției tiroidiene, respectiv a concentrației hormonilor tiroidieni. Acest fenomen a fost explicat, pe de o parte, prin hipotermia mediului ambiental extrauterin (ce determină creșterea TSH), pe de altă parte, printr-o activitate crescută a D_2 în țesutul adipos brun responsabil de termogeneză. În această etapă se eliberează și T_4 , stocat în foliculii tiroidieni într-o cantitate eficientă pentru 2 – 3 luni, ceea ce explică faptul că efectele clinice ale deficienței tiroidiene pot fi absente câteva luni după naștere [4]. De asemenea, aproximativ o treime din T_4 materni traversează placenta, având un rol important în dezvoltarea fetală, în special cea a creierului, înainte ca tiroida fetală să înceapă să sintetizeze propriii hormoni.

Clasificarea hipotiroidismului congenital

1. Hipotiroidismul primar

1.1. Disgenezia tiroidiană (dezvoltare anormală tiroidiană)	1.1.a. Ectopia tiroidiană, atireoza, hipoplazia și hemiogenezia tiroidiană	
	1.1.b. 2 % din disgeneziile tiroidiene asociază mutații genetice	TTF-2, factorul 2 de transcripție tiroidiană, care asociază atrezie choanală și despicatoră velo-palatină (gnatopalatoschizis)
		NKX2.1 (sau TFF-1), care asociază detresa respiratorie și ataxie sau coree benignă
		NKX2.5, cu expresie în țesutul cardiac, răspunzătoare de incidența crescută a maladiilor congenitale cardiace din hipotiroidismul congenital
		PAX-8, răspunzătoare de incidența crescută a malformațiilor genitourinare
1.2. Dismorfogeneza tiroidiană (disfuncționalitate a producției hormonilor tiroidieni), cu mutații genetice asociate	1.2.a. Defect în transportul de sodiu și iod	
	1.2.b. Defect în peroxidaza tiroidiană	Mutațiile DUOX ₂ (enzima dual-oxidaza 2) și DUOXA ₂ (factor de maturare al enzimei dual-oxidazei), cu defect în captarea iodului și organicarea tiroglobulinei
		Defect al proteinei transportoare de clor și iod - pendrina (răspunzătoare de sindromul Pendred)
		Defect al tireoglobulinei
	Defect al iodotirozinei deiodinată, prin genele DEHAL ₁ , SECISBP ₂ , ce împiedică conversia periferică de T ₃ și T ₄ .	
1.3. Rezistența la TSH, cu două mutații asociate	1.3.a. Defect de receptor pentru TSH	
	1.3.b. Mutație a proteinei G (guanina), răspunzătoare de pseudohipoparatiroidismul tip Ia	

2. Hipotiroidismul central

2.1. Deficiența izolată de TSH	Mutație genetică a subunității beta
2.2. Deficiența hormonului de eliberare tireotropă (TRH)	2.2.a. Sindromul PSI, de întrerupere a axului hipotalamo-hipofizar
	2.2.b. Leziuni hipotalamice - hamartom
2.3. Rezistența la TRH	Mutații genetice ale receptorului TRH
2.4. Deficiența factorilor de transcripție hipofizară	Mutații ale genelor HESX ₁ , LHX ₃ , LHX ₄ , PIT ₁ , PROP ₁ răspunzătoare de hipopituitarismul familial

3. Hipotiroidismul periferic, rezultat ca urmare a defectelor de transport, de metabolism și de acțiune la nivelul organelor-țintă a hormonilor tiroidieni.

3.1. Rezistența la hormonii tiroidieni	Mutație a receptorului beta tiroidian
3.2. Anomalii în transportul hormonilor tiroidieni	Sindromul Allan-Herndon-Dudley, având ca și cauză mutația genetică a MCT ₈ (monocarboxilaza 8 de transport), expresia clinică a unui hipotiroidism X-linkat, cu retard mental, tetraplegie și expresie biologică a T ₃ crescut, T ₄ scăzut și TSH normal.

4. Hipotiroidismul sindromatic

Sindromul Pendred (deficit de pendrină)	Asociază hipotiroidism, surditate, gusa
Sindromul Bamforth-Lazarus (mutația TTF-2)	Asociază hipotiroidism, despicatoră velo-palatină, par "tepos"
Displazia ectodermală	Asociază hipohidroza, hipotiroidism, dischinezie ciliară
Sindromul Kocher - Deber - Semilange	Asociază pseudohipertrofie musculară, hipotiroidism
Coreea benignă, hipotiroidism	
Coreoatetoză, hipotiroidism, detresă respiratorie neonatală (mutația NKX2.1/TTF-1)	
Obezitate, colită, hipotiroidism, retard de dezvoltare.	

5. Hipotiroidismul tranzitoriu

Deficitul de iod (la prematuri, în special)	Datorat dietei materne scăzute în iod
Transfer transplacentar de anticorpi blocați materni	Este blocat receptorul de TSH din glanda tiroidă a nou-născutului

Expunere fetală la medicație antitiroidiană	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere maternă la iod (amiodaronă, betadină etc.)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere neonatală la iod (la prematuri, în special)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Hemangiomatoza hepatică	
Mutații heterozigote ale DUOX ₂ sau DUOX ₁	

Tabelul 3.

Valorile normale ale hormonilor tiroidieni în funcție de vârstă

Vârsta	T ₄ liber (ng/dL)	T ₄ (μg/dL)	T ₃ liber (pg/dL)	T ₃ (ng/dL)	TSH (mUI/L)
1-4 zile	2,2-5,3	14,0-28,4	180-760	100-740	1,0-39,0
2-20 săptămâni	0,9-2,3	7,2-15,7	185-770	105-245	1,7-9,1
5-24 luni	0,8-1,8	7,2-15,7	215-720	105-269	0,8-8,2
2-7 ani	1,0-2,1	6,0-14,2	215-700	94-241	0,7-5,7
8-20 ani	0,8-1,9	4,7-12,4	230-650	80-210	0,7-5,7
21-45 ani	0,9-2,5	5,3-10,5	210-440	70-204	0,4-4,2
Cordonul ombilical	0,9-2,2	7,4-13,0		15-75	1,0-17,4

După perioada neonatală se constată o scădere lentă și progresivă a concentrațiilor serice ale T₄, T₃ și TSH. Dimensiunea glandei tiroide crește lent până la vârsta de 15 ani, când atinge dimensiunea de la adult [4] (tabel 3).

Precocitatea diagnosticului de hipotiroidism congenital depinde de cauză, de statusul matern și al nou-născutului.

Hipotiroidismul congenital permanent este diagnosticat grație programului de screening neonatal, manifestările clinice sunt severe și prezente încă de la naștere, tratamentul este inițiat imediat și va dura toată viața.

În **hipotiroidismul sindromatic** tratamentul și evoluția sunt influențate de amploarea anomaliilor genetice. Din fericire, este foarte rar, iar hipotiroidismul nu reprezintă, întotdeauna, trăsătura clinică esențială.

Cu toate eforturile depuse prin implementarea și modificările ulterioare ale programului de screening, managementul **hipotiroidismului tranzitoriu** este nesatisfăcător [3]. Dincolo de diferențele legate de etnie, vârsta gestațională, nașteri multiple sau vârsta mamei, prevalența hipotiroidismului tranzitoriu rămâne variabilă, iar manifestările clinice la naștere pot fi absente sau dintre cele mai severe. Absența datelor anamnestice despre statusul matern (zona de proveniență, afecțiune tiroidiană, medicație administrată) sau a statusului nou-născutului (expunere fetală, afecțiune gravă neonatală), expresia simptomatologică minimă îngreunează diagnosticul de hipotiroidism congenital tranzitoriu [4, 11].

Cea mai frecventă cauză de **hipotiroidism primar tranzitoriu** o reprezintă **deficitul de iod**, deficit care continuă să afecteze aproape 1 miliard de oameni. În zonele în care deficitul de iod este sever, hipotiroidis-

mul congenital se manifestă în cea mai profundă stare, cea de cretinism endemic, caracterizată prin retard mental sever, statură mică, mutism, surditate și o frecvență crescută a anomaliilor cardiace (defecte septale arteriale sau ventriculare).

Excesul de iod, prin expunere maternă sau neonatală la iod (medicamente – iodură de potasiu, amiodaronă, agenți radiologici de contrast – acid iopanoic, soluții antiseptice – povidone) reprezintă o cauză frecventă de hipotiroidism tranzitoriu, în special la prematuri. Mecanismul de producere nu este pe deplin cunoscut, dar se consideră că prematurii au o capacitate scăzută de depozitare a iodului și un clearance renal scăzut pentru iod, ca urmare a faptului că axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian este insuficient dezvoltat, iar capacitatea de hormonosinteză tiroidiană (în special, T₃) este mult diminuată.

Expunerea fetală la medicația antitiroidiană (propiltiouracil, metimazol, carbimazol etc.) poate produce hipotiroidism tranzitoriu chiar la doze normale. În situația în care aceste doze cresc pot produce mărirea de volum a glandei tiroide la făt. Atât hipotiroidismul, cât și gușa, se rezolvă odată cu clearance-ul medicației antitiroidiene, așa încât terapia de substituție hormonală este rareori necesară.

Transferul transplacentar de anticorpi blocați materni produce hipotiroidism prin blocarea receptorilor pentru TSH. Anticorpii materni inhibă atât legarea, cât și acțiunea TSH. În situația în care blocarea este suficient de puternică țesutul tiroidian nu poate fi identificat, iar nou-născuții pot fi eronat diagnosticați cu agenezie tiroidiană. În unele cazuri, în care mamele nu își recunosc patologia (hipo)tiroidiană, diagnosticul matern este stabilit odată cu hipotiroidismul nou-născutului. Afecțiunea maternă nu necesită tratament

permanent, cu toate că există o rată ridicată de recurență, dar copiii pot avea un deficit intelectual permanent în cazul în care hipotiroidismul feto-matern a fost prezent in utero.

Hemangiomatoza hepatică este o entitate foarte rară, hipotiroidismul fiind datorat producției crescute a enzimelor de deiodare.

Funcția tiroidiană este afectată la **nou-născutul prematur**, în primul rând din cauza imaturității axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Creșterea TSH imediat după naștere este de mai mică amploare, iar scăderea concentrației T_4 în următoarele săptămâni este mult mai dramatică, în concordanță cu greutatea la naștere și vârsta gestațională. În cele mai multe cazuri, T_4 total este mai afectat decât T_4 liber, ca o consecință a nivelului scăzut al proteinelor de legare. Cauzele scăderii (dramatice) postnatale a T_4 sunt complexe: prin depozite tiroidiene scăzute de iod, prin adaptarea scăzută la iodul exogen și, mai ales, ca efect al medicației la care este supus un **prematurn în stare critică** (dopamină, steroizi etc.). Odată cu rezolvarea afecțiunii critice, se produce o “redeșteptare” a axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian, cu revenirea la normal a concentrației hormonilor tiroidieni.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni, așa încât obiectivele screeningului neonatal sunt acelea de a detecta și trata hipotiroidismul congenital din prima lună de viață, uneori din prima oră de la confirmarea rezultatului.

Pentru hipotiroidismul congenital primar permanent, **screeningul neonatal** și-a atins obiectivele, afirmația nu este fezabilă însă și pentru cazurile de hipotiroidism congenital secundar sau terțiar sau pentru cazurile cu creștere întârziată a TSH [4].

Anumite programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul consultului la specialistul pediatru, la vârsta de 2-6 săptămâni. Follow-up-ul se adresează tuturor copiilor cu valoare foarte mică a T_4 (sub percentila 3) la două determinări sau cu valoare critică a T_4 la o singură determinare. Deși în urma celui de al doilea screening s-a constatat o suplimentare de 10 % a cazurilor de hipotiroidism congenital, acesta crește însă foarte mult costul de screening. Alte programe efectuează în mod obișnuit un al doilea screening doar la pacienții cu risc crescut de creștere întârziată a TSH (prematurni cu greutate foarte mică la naștere și cei din unitățile de terapie intensivă neonatală). În această situație se raportează o creștere de 14 ori a incidenței hipotiroidismului congenital prin diagnosticarea tuturor cazurilor de hipotiroxinemie secundară sindromului eutiroidian, a cazurilor cu risc crescut (anomalii cardiovasculare, sindrom Down, gemeni monoziagoți etc) [8, 9].

Pentru toate strategiile (determinare inițială de TSH, determinare inițială de T_4 sau ambele) există posibilitatea foarte reală a erorii umane, prin comunicare

inadecvată (coordonatori teritorial de program, specialiști neonatologi-endocrinologi -pediatri, medicină de familie), prin incapacitatea de a testa un nou-născut transferat între spitale, prin externarea timpurie a nou-născuților sănătoși.

Un alt factor care complică implementarea programelor de screening neonatal este modul în care este definită condiția de hipotiroidism congenital tranzitoriu, dacă ar trebui luată în considerare la o singură determinare, mai ales atunci când afecțiunea se remite în câteva săptămâni, cu sau fără terapie de substituție [1].

Creșterea întârziată a TSH, cu valori normale ale T_4 este cunoscută și sub termenul de hipotiroidism primar subclinic [5]. Termenul este impropriu, deoarece simptomatologia, chiar și nespecifică, devine prezentă la finele primei luni de viață.

Trăsăturile clasice ale hipotiroidismului congenital (macroglosie, plâns răgușit, mixedem, hernie ombilicală, hipotonie musculară, hipotermie, letargie) se dezvoltă în timp, iar amploarea acestora depinde de cauza, severitatea și durata hipotiroidismului.

În funcție de vârsta de diagnosticare, **simptomatologia** poate fi diversă [11]:

- în primele două săptămâni de viață, frecvențe sunt icterul neonatal (prelungit), edeme la nivelul pleoapelor, mâinilor și picioarelor, dificultăți de alimentație, hipotermie, abdomen proeminent, fontanele largite;
- la o lună de viață, dificultăți de alimentație, constipație, letargie;
- între 1-3 luni, hernie ombilicală, constipație, macroglosie, mixedem, plâns răgușit;
- între 6 luni și 3 ani, hipotrofie ponderală, trăsături grosolane ale feței, plâns răgușit, macroglosie, hernie ombilicală, pseudohipertrofie musculară.

Simptomatologia este specifică, icterul neonatal prelungit fiind principalul simptom care determină prezentarea la medic. După unele studii, hernia ombilicală și fontanele largite sunt cele mai frecvente semne (51 %), icterul prelungit fiind prezent doar în 28 % din cazuri.

Indiferent de amploarea simptomatologiei hipotiroidiene la naștere sau în primul an de viață, o parte din semne/simptome se pot “remite” spontan, așa încât, pe măsură ce cresc, 75-85 % din copii pot prezenta doar constipație sau retardul creșterii, cu risc crescut de hipotiroidism subclinic în mica copilărie.

Tratamentul de substituție hormonală în hipotiroidismul primar congenital tranzitoriu trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului, cu scopul protejării dezvoltării intelectuale. Dacă valorile crescute ale TSH persistă, tratamentul ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse [1, 7].

Obiectivele tratamentului [2] sunt:

- normalizarea TSH, în decurs de 1 lună;
- normalizarea T_4 , în decurs de 2 săptămâni;
- menținerea valorii TSH la limita inferioară a normalului, în primii 3 ani de viață;
- ajustarea dozei inițiale de L-tiroxină (10-15 micrograme/kgc) în funcție de valorile evolutive ale hormonilor tiroidieni pentru evitarea efectelor supradozării (craniostenoză prematură).

Părinții ar trebui consiliați prin materiale educaționale în ceea ce privește cauzele, importanța respectării terapiei și prognosticul excelent în cazul în care terapia este inițiată cât mai devreme posibil. Tableta de hormon tiroidian (preparatele lichide sunt instabile și, uneori, indisponibile) poate fi sfârșită și administrată cu apă, suc sau lapte matern și nu trebuie administrată cu substanțe care interferează cu absorbția lor (fier, formulă îmbogățită cu fier, soia, fibre etc) [1].

Evaluarea T_4 și TSH trebuie efectuată la fiecare 1-2 săptămâni, până când testele se normalizează, sau la fiecare 1-2 luni, în primul an de viață, la fiecare 2-3 luni, între 1-3 ani și la fiecare 3-12 luni până când creșterea este completă.

Chiar dacă tratamentul prematurilor cu hipotiroidism rămâne o controversă, sunt studii care demonstrează o creștere cu 18 puncte a scorului de dezvoltare "Bayley Mental" la subgrupul de nou-născuți tratați cu T_4 . Alte studii au dezvăluit rezultate îngrijorătoare pentru grupul de nou-născuți tratați cu T_4 în ceea ce privește reducerea cu 10 puncte a scorului mental, însă la un interval de 10 ani decalajul mental a dispărut [1, 9, 10].

Studiile mai vechi au demonstrat că nou-născuții afectați prezintă un coeficient intelectual mai mic cu 6-19 puncte, asociat cu tulburări neurosenzoriale, probleme neuropsihice și de atenție. Deși studiile inițiale utilizau o doză de 5-8 pg/kg pentru o perioadă de 4-5 săptămâni, ulterior s-a stabilit că o doză mai mare (10-15 pg/kgc), inițiată la o vârstă mai mică de 2 săptămâni nu mai permite un decalaj de dezvoltare intelectuală indiferent de severitatea hipotiroidismului congenital la naștere [4, 10].

În prezent, s-a ajuns la concluzia că nu contează dozele inițiale sunt mai mari sau nu, căci asocierea cu dificultățile de creștere și problemele comportamentale de atenție, în special la nou-născuții mai puțin grav afectați, rămâne controversată [7].

Ca și **concluzie finală**, trebuie implementată concepția conform căreia un screening neonatal negativ

nu exclude hipotiroidismul congenital (tranzitoriu) și că rămâne de competența medicului specialist pediatru diagnosticarea cazurilor "eșuate" la naștere.

Bibliografie

1. *** American Academy of Pediatrics: "Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism", Pediatrics 2006, 117, p. 2290-2303
2. *** Ghid pentru hipotiroidismul congenital, Screening neonatal și tratament. 08.11.2013/Ministerul Sănătății
3. **Bhavani Nisha**. Transient congenital hypothyroidism. Indian J EndocrinolMetab 2011 Jul; 15(Suppl2): S117-S120
4. **Brown S. Rosalind, Wilkins Lawson**. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics, June 2006, volume 117/issue 6
5. **Cooper D. S., Biondi B.** (2012). Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142-1154
6. **Grasberger H., Refetoff S.** Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dys-hormonogenesis. CurrOpinPediatr. 2011 Aug; 23(4):421-8. Review. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543982?dopt=Abstract>)
7. **Gruters A., Krude H.** Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct 18; 8(2):104-13
8. **Kappy M. S. et al.** Pediatric Practice Endocrinology, 2010, pg. 119
9. **Leger Juliane, Antonella Olivieri, Malcolm Donaldson, ș.a.** On behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-AGPE-APPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group – European Society of Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism, Horm Res Paediatr 2014;81:p. 80-103
10. **Najmi Seyed Badredin, Hashemipour Mahin, Maracy Mohammad Reza ș.a.** Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism. The effect of diagnostic and treatment variables. J Res Med Sci. 2013 May; 18(5); 395-399
11. **Rastogi V. Maynika, La Franchi H. Stephen.** Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010
12. **Williams F., Hume R.** The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroidism. Ann Clin Biochem, 2011, 48:7-22

Luminița Dobrotă^{1,2}, Bogdan Neamțu^{1,2}, Oana Popescu¹, Mihai Leonida Neamțu¹
**MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ȘI ASPECTE TERAPEUTICE
ÎN HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC LA COPII**

¹Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu,
²CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

SUMMARY

MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC ASPECTS IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON CHILDREN.

Key words: transient congenital hypothyroidism, transplacental passage of maternal thyrotropin receptor blocking antibodies, anemia

It is presented a 6 weeks old infant case, male, diagnosed with transient congenital hypothyroidism due to transplacental passage of maternal thyrotropin receptor blocking antibodies. The diagnosis was clinical sustained by prolonged jaundice – umbilical hernia – anemia triad, and biologic by the high and persistent level of the thyrotropin. It was opened for 3 years of the hormonal substitution treatment.

PEZUMAT

Cuvinte-cheie: hipotiroidism congenital tranzitoriu, transfer transplacental de anticorpi blocați materni, anemie

Este prezentat cazul unui sugar de sex masculin, în vârstă de 6 săptămâni, diagnosticat cu Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacental de anticorpi blocați materni. Diagnosticul a fost susținut clinic de triada: icter prelungit, hernie ombilicală, anemie, iar biologic de valoarea crescută (persistentă) a tireotropinei. S-a opinat pentru 3 ani de tratament hormonal substitutiv.

Introducere. Persistența unor valori crescute ale tireotropinei (TSH), cu valori normale ale tiroxinei (T₄) este cunoscută și sub termenul de hipotiroidism congenital primar subclinic. Simptomatologia, chiar și nespecifică, devine prezentă la finele primei luni de viață. Puține studii descriu anemia din tabloul clinic al hipotiroidismului congenital primar.

Material și metode de investigație. Se descrie cazul (prezentare de caz) unui sugar de sex masculin, în vârstă de 6 săptămâni, provenind din mediul rural, alimentat natural, ai cărui aparținători solicită un consult de specialitate pentru persistența, și chiar accentuarea, icterului “fiziologic” și constipație. Din istoricul personal reiese că simptomatologia este sesizată de către părinți începând cu vârsta de 3 săptămâni. În antecedentele familiale nu este cunoscută nicio patologie, deși, la prima “vedere”, la mamă se observă mărirea de volum a regiunii tiroidiene.

Rezultatele investigațiilor. Examenul clinic la prima consultație constată tegumente marmorate, hernie ombilicală, hiporeactivitate (aspect de “copil cuminte”). Investigațiile de laborator efectuate evidențiază: bilirubinemie totală 4,82 mg/dL; bilirubinemie indirectă 3,01 mg/dL; hemoglobină 7,2 g/dL; hematocrit 20,5%; T₄ 14,2 pmol/L (valori normale 10-23 pmol/L); TSH 11,3 μUI/mL (0,8-8,2 μUI/mL) – la momentul screeningului neonatal 3,71 μUI/mL; fro-

tiu de sânge periferic: hematii microcite, hipocrome, anizocitoză cu microcite și rare macrocite policromatofile și oxifile, leucocite normale numeric și morfologic, trombocite ușor crescute numeric, normale morfologic; reticulocite 20‰ (2-20 ‰); sideremie 15,2 μmol/L (4,8-19,5 μmol/L); feritină 270,75 ng/mL (200-600 ng/mL); electroforeza proteinelor serice: albumine 73,7%; alfa₁ 2,2%; alfa₂ 11,9%; beta 8,6%; gama 3,6%; anticorpi antitiroxidază 28,67 UI/mL (0-34 UI/mL), anticorpi tiroglobulină 18,04 UI/mL (0-115 UI/mL); ecografie abdominală fără modificări; ecografie cardiacă – foramen ovale patent. Nu s-a efectuat ecografia sau scintigrafia tiroidiană. Investigații efectuate mamei: TSH 11,3 μU/mL, anticorpi antitiroxidază 106,9 UI/mL, anticorpi tiroglobulină 150,5 UI/mL. Se suspectează diagnosticul de Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacental de anticorpi blocați materni.

În urma consultului endocrinologic a primit recomandare de tratament de substituție (Euthyrox), 12,5 μgrame/24 ore, doză unică, permanent și Acid folic, 5 mg/zi, doză unică, timp de 10 zile. S-a stabilit un plan de management terapeutic și evolutiv (tabel 1), astfel încât normalizarea TSH să se producă în decurs de o lună, valoarea TSH să se mențină la limita inferioară a normalului (în primii 3 ani de viață), iar doza inițială de Euthyrox să se ajusteze în funcție de valorile hor-

monilor tiroidieni pentru evitarea efectelor supradozării (craniostenoză prematură).

Discuții. Diagnosticul pozitiv a fost suspiciat încă de la prima consultație și confirmat ulterior prin investigațiile efectuate: Hipotiroidism congenital tranzitoriu prin transfer transplacentar de anticorpi blocați materni. Mama a fost diagnosticată cu Tiroidită Hashimoto, în stadiu de eutiroidie. Orice nou-născut/sugar mic care prezintă icter prelungit trebuie investigat endocrinologic (hormoni tiroidieni), mai ales dacă sunt prezente cel puțin două dintre simptomele specifice, chiar în formă atenuată (hernie ombilicală, constipație). Cu toate acestea, în practică s-a dovedit că procedura este realizată doar în proporție de 47 %. Istoricul personal al pacientului a evidențiat faptul că la naștere screeningul a fost negativ, că simptomatologia a debutat la 3 săptămâni și s-a intensificat suficient (la vârsta de 6 săptămâni) ca să determine părinții să se prezinte la medic. Faptul că testarea s-a dovedit pozitivă doar pentru TSH (T_4 normal) se explică prin starea de eutiroidie a mamei. Poate că valoarea minim crescută a TSH ar fi rămas nesancționată terapeutic dacă simptomele nu ar fi fost prezente în cronologia descrisă: simptomatologie ce debutează (se accentuează) la vârsta de 3 săptămâni când acțiunea hormoni-

lor tiroidieni materni încetează. Practica a demonstrat că un procent mare din simptomele “sugestive” și totuși neconsiderate ca atare se pot remite spontan după primul an de viață, crescând riscul hipotiroidismului subclinic în mica copilărie. Orice valoare (persistență) a TSH $> 10 \mu\text{UI/mL}$ necesită cel puțin reevaluarea. Adevărata provocare a fost încadrarea etiologică a anemiei, care, la un moment dat, a reprezentat cel mai important simptom. De formă moderată spre severă, cu elemente de deficit de fier – microcitoză, hipocromie (nespecifice vârstei), cu evoluție favorabilă după tratamentul de substituție hormonală, anemia a fost considerată ca fiind consecința eritropoiezei hipoproliferative adaptive din hipotiroidism. Asocierea anemiei cu icterul prelungit, persistența și lipsa de răspuns la tratamentul antianemic pot întârzia diagnosticul de hipotiroidism congenital prin confuzia cu anemia hemolitică, anemia aplastică etc.

Concluzii. Hipotiroidismul congenital în perioada de sugar trebuie suspectat la toate cazurile de anemie la care nu a fost decelată o cauză și, mai ales, în situația în care se evidențiază asocierea anemiei persistente cu icterul (prelungit) și hernia ombilicală. Situația crește probabilitatea diagnosticului de hipotiroidism congenital.

Tabelul 1.

Investigațiile efectuate pacientului (în evoluție)

Data efectuării investigației	T4 (pmol/L)	TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	BT (md/dL)	Hb (g/dL)
Prima consultație (ianuarie 2016)	14,20	11,30	4,82	7,2
Februarie 2016	-	3,40	4,50	9,0
Martie 2016	17,20	2,20	2,20	9,1
Aprilie 2016	19,90	3,10	-	9,9
Iulie 2016	17,48	5,00	-	11,9
Octombrie 2016	18,99	2,31	1,10	12,2
Noiembrie 2016	15,80	4,04	-	11,5

Bibliografie

1. ***Ghid pentru hipotiroidismul congenital, Screening neonatal și tratament. 08.11.2013/Ministerul Sănătății

2. **Onyiriuka A. N.** Primary congenital hypothyroidism complicated by persistent severe anaemia in early

infancy: a case report with a literature review. JEMDSA 2014;19(2):85-88

3. **Rastogi V. Maynika, La Franchi H. Stephen.** Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010

Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Ludmila Ețco^{1,2}, Nadejda Lupușor^{1,2}, Cornelia Călcîi^{1,2}, Nineli Revenco^{1,2}
DEREGLĂRILE NEUROLOGICE LA COPIII NĂSCUȚI PREMATUR
(SINTEZA DATELOR DIN LITERATURĂ)

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

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

SUMMARY

NEUROLOGICAL DISORDERS OF CHILDREN BORN PREMATURELY

Key-words: neurological disorders, prematurity, psychoneurological development, diagnosis, children.

In this bibliographic research are analyzed neurological disorders of children born prematurely. Premature birth remains one of the major problems in modern medicine because of the considerable influence of the infant mortality and morbidity indicators. In recent decades, the mortality of children born prematurely is in a gradual decline due to antenatal corticosteroid application and of performances of Centers of neonatal intensive care. However, in the context of infant morbidity, is observed the prevalence of long-term neurological sequelae. Premature birth is the main risk factor for developmental problems of the nervous system in children.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: неврологические расстройства, недоношенность, психо- неврологическое развитие, диагностика, ребёнок.

Данное библиографическое исследование поднимает вопрос неврологических расстройств у недоношенных детей. Преждевременные роды являются одной из важнейших проблем современной медицины, поскольку она влияет на заболеваемость и на показатели младенческой смертности. В последние десятилетия, смертность преждевременно рожденных детей постепенно снижается в связи с дородовой терапией кортикостероидами и с ростом качества результатов интенсивной терапии в неонатальных центрах. Однако, с точки зрения детской заболеваемости, наблюдается преобладание долгосрочных неврологических осложнений. Преждевременные роды являются основным фактором риска проблем в развитии нервной системы у детей.

Ocotirea sănătății neuropsihice a copiilor, și în special a celor născuți prematur, cere o atenție deosebită în condițiile actuale ale dezvoltării sistemului de servicii în domeniul sănătății. De cele mai multe ori, la acești copii, încă din perioadele precoce de dezvoltare ontogenetică, se constată prezența unor abateri neuropsihice stabile, care progresează treptat odată cu maturizarea, având consecințe grave pentru fiecare individ implicat. La copiii născuți prematur se constată un risc sporit pentru dereglări neurologice majore, cum ar fi deficiențele mentale de la stadiul moderat până la cel sever, dizabilitățile neuro-senzoriale, paralizia cerebrală și epilepsia. [7].

Datele literaturii de specialitate denotă că în etiologia dizabilităților neurologice și, în special, a paraliziei cerebrale intervin mai mulți factori care au o acțiune distructivă asupra dezvoltării creierului pe parcursul perioadelor ontogenetice timpurii. Principalul factor de risc al dereglărilor neurologice sunt nașterile premature (vârsta gestațională mai mică de 34 săptămâni) și greutatea foarte mică la naștere (mai puțin de

1500 g), cauze care sunt responsabile pentru circa 17-32% din cazurile de dereglări neurologice la copii [4].

Diagnosticul neurologic al copiilor cu prematuritate la un an vârstă corectată și, mai ales, cu dereglări neurologice minore și majore, constituie o modalitate obiectivă de punere în evidență a diagnosticării afecțiunilor neurologice însoțite de retard psihomotor și cognitiv-verbal, precum și a aprecierii rezultatelor procesului neuropsihologic de depistare timpurie a acestora, începând cu cele mai precoce stadii ontogenetice. Afecțiunile apărute la nivel de unitate mamă-placentă-făt sunt deseori urmate de patologii ale sistemului nervos central la făt (SNC). Ele se manifestă pe parcursul întregii vieți, influențând calitatea acesteia și sporind cheltuielile societății.

Nou-născuții prematuri, în special cei sub 34 săptămâni de gestație, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații neurologice, cum ar fi: disfuncții senzoriale, cognitive, hemoragii intraventriculare și paralizii cerebrale [3]. Etiologia afecțiunilor SNC este multifactorială și include complicații perinatale acu-

te sau cronice, hemodinamică instabilă postnatală și malformații fetale. O bună parte din patologia nervoasă enumerată, îi revine paraliziei cerebrale, la baza căreia stau evenimente hipoxico-ischemice intrapartum.

Pentru aproape întreaga perioadă a secolului XX, conceptul de leziune cerebrală a fost concentrat asupra paraliziei cerebrale premergătoare asfixiei intranatale. Doar în ultimii 20 de ani această părere s-a schimbat radical, fiind susținută de studii clinice și epidemiologice, care au demonstrat că 70-90% din paralițiile cerebrale nu sunt datorate evenimentelor intrapartum. Conform părerii oficiale a Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie, cercetările de bază în domeniul cauzelor și prevenirii afecțiunii perinatale fetale a SNC s-au focusat dramatic de la hipoxie-ischemie spre rolul primordial al infecției materne și răspunsului inflamator fetal [9]. În cazul unui făt prematur, datele epidemiologice sugerează că infecția intrauterină poate cauza afecțiune cerebrală la feții născuți mai frecvent până la termenul de 32 săptămâni. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) demonstrează că atât materia albă, cât și cea cenușie sunt vulnerabile. Afectarea substanței albe se reflectă la RMN ca semnale de intensitate sporită, difuză, care probabil indică o astroglioză difuză cu o pierdere ulterioară de oligodendrocite producătoare de mielină. Această stare patologică poate fi observată la aproximativ 80% din feții născuți înainte de termen. Necroza multifocală rezultantă schimbărilor chistice în materia albă, de ex.: leucomalacia periventriculară (LPV), este observată mai rar, fiind asociată, de regulă, cu paralizia cerebrală.

Paralizia cerebrală este una dintre problemele severe ce are un impact negativ asupra calității vieții pacientului, fiind cel mai răspândit handicap motor în copilărie, cu un cost pe durata de viață estimat de aproape 1 milion dolari pe persoană. Această patologie prezintă o tulburare nonprogresivă de mișcare și postură, fiind și una dintre principalele cauze de invaliditate în copilărie. Incidența acestei complicații este de 4-8% la copii cu masa mică la naștere și se dezvoltă la 2-3 copii din 1000 de nou-născuți prematuri. Nașterea prematură este un factor de risc major pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, vârsta gestațională fiind invers proporțională cu severitatea complicației [8].

În condițiile diagnosticării paraliziei cerebrale, dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. În literatura de specialitate există mai multe definiții ale paraliziei cerebrale infantile. Astfel, în ultima definiție a paraliziei cerebrale, propusă de International Workshop on Definition and Classification of Cerebral Palsy de la Bethesda, Maryland, din 11-13 iulie 2004, se consideră că această maladie este o patologie neurologică cronică, ce include un grup de tulburări neurologice neprogresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilității

și posturii, datorate unor cauze care acționează asupra sistemului nervos central (SNC) pre-, intra- sau post-natal [1].

Etiologia PC este determinată de mai mulți factori, care au o acțiune distructivă asupra creierului în dezvoltare. Factorii de risc pentru PC sunt nașterea prematură, asfixia în naștere, encefalopatia ischemico-hipoxică. La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive, cum ar fi glucoza. Odată ce aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogăți este compromisă, din cauza hipoxiei și ischemiei cerebrale, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostaziei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca^{2+} și Na^{+} . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă. În cazul unei severități pronunțate apare un edem citotoxic, ce poate fi urmat de liza imediată a celulei. Datele literaturii de specialitate relevă și alți factori adiționali, ce pot favoriza afectarea celulară. Unul din ei poate fi glutamatul (NMDA-receptorii neurotransmițătorului glutamat), ce se acumulează extracelular datorită suportului energetic redus, care posedă o acțiune neurotoxică sporită și duce la paralizie celulară [5].

Imaturitatea sistemului nervos la copiii de vârstă fragedă poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor prematuri. Stimularea timpurie a copiilor cu prematuritate este hotărâtoare din motivul plasticității enorme a creierului în primii ani de viață. Беляев С. А. (2010) susține că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă și antrenamentul, înlătură semnificația fatală a patologiei neurologice [11].

Dezvoltarea neuropsihică a copilului prematur, în viziunea specialiștilor de peste hotare, este definită din perspectiva mai multor teorii. Una dintre acestea este teoria biogenetică, potrivit căreia copilul este considerat o ființă biologică, iar ereditatea "o însușire biologică pe baza căreia se conservă și se transmit caracterele unei specii de la ascendenți la descendenți", ceea ce determină întreaga cale de dezvoltare a individului. Potrivit legii biogenetice, dezvoltarea psihicului copilului parcurge aceleași stadii de evoluție biologică și etape de dezvoltare cultural-istorică a omenirii. Ziegler D. (1997) descrie dezvoltarea copilului astfel: copilul, în primele luni de viață, se află în stadiul mamiferelor, în jumătatea a doua a primului an, în stadiul mamiferului superior – maimuță, apoi, în stadiile inițiale de dezvoltare ale ființelor umane [14].

În conformitate cu ipoteza emisă de Лурия А. Р. (1973), care se referă la mecanismele realizării funcțiilor psihice, dezvoltarea proceselor cognitive depinde și de factorii ereditari. Ideea se bazează pe faptul că fenotipul, considerat de А. Лурия ca funcție, rămâne neschimbat, se modifică mecanismele interne de

realizare a acestei funcții, iar împreună cu aceasta se schimbă relația ei cu mediul și ereditatea – idee importantă pentru psihogenetică [12]. Равич - Щербо И. В. (1999) a studiat problema originii individualității psihologice a copilului sănătos și a celui prematur. Reperele psihogenetice au fost studiate și de Малых С. Б. și Егорова М. С. (1998), care menționează că acestea sunt indicatori operaționali sau trăsături caracteristice, utilizate pentru a stabili starea normală a dezvoltării psihice a unui copil, avansul sau întârzierea dezvoltării acestuia. Studiind inteligența la copilul prematur, Пиаже Ж. (1969), Обухова Л. Ф. (1995) și alții folosesc trei noțiuni-cheie: acțiunea, reprezentarea (imaginea) și limbajul [13]. În opinia lor, în determinarea dezvoltării intelectului, rolul principal îl are interacțiunea dintre componenta genetică și factorii mediului, iar definită din perspectivă genetică, dezvoltarea psihoindividuală este un proces intern, care evoluează odată cu vârsta, în scopul unei adaptări din ce în ce mai bune.

J. Blackman (1997), Зиглер Д. (1994), К. Freier (1997) au încercat să caracterizeze particularitățile activităților de cunoaștere, nivelul motivațional, criteriile de diferențiere a tulburărilor neurologice și leziunile organice exogen determinate la copiii născuți prematur, însă aceste cercetări nu au permis elaborarea unor criterii unice de diagnostic [3].

Copiii născuți cu GMN (<2500 g) au o incidență de 6-8% de a dezvolta dereglări neurologice majore, cei născuți cu GFMN (<1500 g) au o incidență de 14-17%, iar cei cu GEMN (<1000 g) au o rată de 20-34%. Prin urmare, există o corelație între greutatea la naștere și severitatea handicapului neurologic: cu cât este mai mică greutatea la naștere cu atât gradul dereglărilor neurologice este mai mare. Aceeași relație invers proporțională este între vârsta gestațională și prevalența handicapului neurologic. Pentru comparație, dizabilitățile neurologice majore apar la 5% din nou-născuții la termen [6].

Natura leziunilor se schimbă la categoria de prematuri care supraviețuiesc și nu prezintă dereglări neurologice majore. Recunoașterea acestor manifestări poate fi realizată prin tehnici de evaluare psihoneurologică, program follow up și creșterea ratei de supraviețuire. Prevalența înaltă a dereglărilor neurologice minore are o tendință de creștere în special la copiii prematuri cu greutate mică la naștere și vârsta gestațională sub 32 s.g. [8].

Această categorie de dizabilități neurologice include următoarele:

- Deficit cognitiv și de învățare
- Intelect de limită până la retard mental ușor-moderat
- Tulburări cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD)
- Dereglări neuropsihologice specifice
- Tulburări de comportament.

Rata înaltă a dereglărilor neurologice se întâlnește la 50-70% din prematurii cu GFMN și născuți la termenul de 28-32 s.g., cu o corelație invers proporțională între greutatea la naștere și vârsta gestațională [4]. Copiii cu GFMN/GEMN și cei născuți prematur până la termenul de 32 s.g. prezintă un risc crescut pentru sechele neurologice. Dintre acești copii, 25-40% necesită educație în instituții speciale de învățământ, iar 60-70% au nevoie de programe speciale adaptate de instruire în școli. Dintre copiii născuți prematur la termenul de 34-36 săptămâni de gestație, 17% solicită un program special de instruire în școli, în comparație cu o rată de 2,3-8% dintre copiii născuți la termen. Mai mult decât atât, aceste probleme nu apar izolat, copiii afectați deseori au mai multe probleme concomitente care prezintă dificultăți de instruire.

Examinările variază în funcție de pacientul care ar trebui să fie evaluat, nivelurile și frecvențele examinărilor neurologice, precum și de testarea și rezultatele propriu-zise. Atunci când monitorizează pacienții în programul de supraveghere neurologică, specialiștii trebuie să ia în considerare atât greutatea la naștere, cât și vârsta gestațională. Clasificarea potrivit criteriului greutății la naștere poate duce la includerea copiilor care sunt la termen, dar a căror creștere a fost limitată din cauza unui mediu intrauterin nefavorabil.

Copiii prematuri au nevoie de evaluări neurologice, deoarece aceștia pot prezenta complicații ce implică SNC [2]. Nașterea prematură schimbă progresia temporo-spațială a structurilor cerebrale (de exemplu, de migrație, de organizare, de diferențiere și de mielinizare) și modifică arhitectura creierului. De asemenea, se dezvoltă diferite modificări postnatale vizuale, auditive, tactile și vestibular proprioceptive. SNC al fetoșilor și al nou-născuților din grupul de risc este frecvent expus acțiunii unor factori, precum: infecțiile materne, encefalopatiile hipoxico-ischemice, hemoragiile intraventriculare sau leucomalaciile periventriculare. Prematuritatea extremă (greutatea <1000 g sau vârsta gestațională mai mică de 28 s.g.), indiferent de alți factori exogeni și endogeni, crește riscul afecțiunilor SNC, inclusiv al hemoragiei intraventriculare de gradul III sau IV, leucomalaciei periventriculare și convulsiilor. Mai mult decât atât, diverse afecțiuni somatice și concomitente pot agrava riscul complicațiilor neurologice. Exemple de astfel de condiții sunt următoarele:

- Traumatismul extracranian și intracranian
- Tulburările respiratorii
- Infecțiile
- Encefalopatia hipoxico-ischemică
- Retardul în dezvoltarea intrauterină.

Totodată, măsurile de intervenție în condițiile specifice bolii (de exemplu, de reanimare, de ventilație prelungită, administrarea steroizilor postnatal) pot majora riscul apariției sechelelor neurologice la copiii prematuri [3].

Retardul psihomotor sever este o dereglare majoră de dezvoltare neurologică ce poate să apară la copilul prematur. În etiologia acestuia sunt implicați diferiți factori de risc. Problemele perinatale și deficitul psihoneurologic sunt într-o corelație directă. Mai frecvent, totuși, în primul an de viață, se constată tulburări tranzitorii de tonus muscular al prematurului. Incidența lor atinge apogeul la 7 luni vârstă corectată, cu o prevalență de 21-36%. De remarcat este faptul că acești copii au un risc crescut de dezvoltare a problemelor cognitive și motorii. Dintre acestea fac parte multiple dereglări minore de dezvoltare neurologică (de exemplu, disfuncțiile motorii minore, retardul cognitiv-verbal ușor, dereglările funcțiilor senzoriale sau integrative, dereglările vizuale, auditive, tulburările de comportament) [5]. Aceste dereglări cresc riscul IQ subnormal sau deficitului cognitiv și de învățare la copiii din grupul de risc.

Dereglările de motricitate reprezintă o categorie de tulburări care, în cazul indivizilor cu prematuritate, se caracterizează prin afectarea componentelor motrice sub diferite aspecte: neuromotor și psihomotor, manifestându-se clinic prin hipertonie sau hipotonie generalizată, tetrapareză spastică, hemipareză etc. (N. Wood, N. Marlow, K. Costeloe [10]). Din cauza ritmului mai lent de dezvoltare fizică și psihică, comparativ cu copiii născuți la termen, tulburările de motricitate la copiii cu prematuritate sunt considerate a fi manifestările cele mai frecvente și permanente. De exemplu, la copiii cu prematuritate de cele mai multe ori se constată o hipotonie generalizată, la fel, în cazul unor complicații neurologice precum hemoragia intraventriculară și leukomalacia periventriculară se determină o hipertonie generalizată, uneori asociată cu semnele PCI. În general, tulburările motorii la copiii cu prematuritate se caracterizează prin întârzierea și încetinirea ritmului de dezvoltare a funcțiilor locomotorii, tulburările motorii se pot manifesta prin diferite disfuncții statico-motorii, de la cele minimale la pronunțate. Insuficiența dezvoltării sferei motorii, în special, se manifestă prin tulburările mișcărilor musculaturii fine și exacte, ale gesturilor și mimicii [6].

Complicațiile dezvoltării sistemului nervos la prematuri:

1. Hemoragia intraventriculară (HIV), este determinată de ruperea vaselor sangvine din matricea germinativă insuficient dezvoltată [1]. Aceasta se dezvoltă cel mai frecvent la copiii prematuri sub 30 de săptămâni de gestație. Simptomele HIV variază de la formele asimptomatice până la manifestări severe: apnee, convulsii, hipotonii difuze, hiporeflexii.

2. Paralizia cerebrală este o patologie neurologică cronică, ce include un grup de tulburări neurologice neprogresive, caracterizate printr-un control neadecvat al motilității și posturii, datorate unor cauze care acționează asupra SNC pre-, intra- sau postnatal. Deși

paralizia cerebrală se constată și la copiii născuți la termen, ea este mai frecventă la cei prematuri [9].

3. Leucomalacia periventriculară (LPV) reprezintă necroza materiei albe în zonele din jurul ventriculelor. Cauza principală a LPV se consideră a fi schimbările în fluxul sangvin care produc leziuni în zona periventriculară, dar, uneori, apar ca o complicație a infecțiilor, hemoragiei intraventriculare. LPV se constată cel mai frecvent la copiii născuți la termene sub 32 săptămâni de gestație, mai ales dacă au comorbidități, cum ar fi sindromul detresei respiratorii sau enterocolita necrotizantă. Prematurii cu LPV dezvoltă deseori probleme neurologice, precum paralizia cerebrală sau alte complicații neurologice, care afectează dezvoltarea cognitiv-verbală [3].

4. Tulburările comportamentale din spectrul autismului este un termen generic pentru trei tipuri diferite de tulburări de dezvoltare care cauzează probleme de comunicare și socializare. Cele trei tulburări specifice sunt tulburări de autism, sindromul Asperger și tulburare de dezvoltare omniprezentă. Sindromul Asperger este o formă mai ușoară de tulburări de autism, în timp ce tulburarea de dezvoltare omniprezentă este un diagnostic realizat pentru sugari și copii care nu îndeplinesc criteriile pentru celelalte două tulburări. Simptomele acestor tulburări pot varia de la ușoare până la severe și includ evitarea contactului cu ochii, ecolalia, întârzieri în vorbire și limbaj și dificultăți în a accepta modificări minore. Potrivit unui studiu publicat în numărul din aprilie 2013 al Journal of Pediatrics, copiii prematuri sub 28 săptămâni de gestație sunt de opt ori mai susceptibili de a dezvolta o tulburare din spectrul autismului decât copiii născuți la termen [2].

5. Alte dereglări comportamentale și psihologice. Copiii născuți prematur mai frecvent pot dezvolta tulburări comportamentale și probleme psihologice, precum sindromul ADHD sau sindromul deficitului de atenție și hiperactivitate [5].

Concluzii.

Deși dizabilitățile majore sunt adesea identificate în timpul copilăriei, disfuncțiile neurologice cu o severitate ușoară devin mai evidente pe măsură ce copilul atinge vârsta școlară. Un aspect important în soluționarea acestei probleme subtile poate fi identificarea timpurie, în primul an de viață și în perioada copilăriei fragede, a dereglărilor neurologice minore la copiii prematuri. Este extrem de dificil de a determina în perioada copilăriei fragede dacă problemele neurologice sunt tranzitorii sau dacă acestea reflectă apariția unui handicap permanent. Aceste situații necesită o evaluare complexă și în dinamică în programul de supraveghere neurologică.

Ameliorarea dezvoltării copiilor prematuri cu probleme psihoneurologice depinde de eficiența măsurilor de informare, de culturalizarea în masă, atât a membrilor familiilor cu risc sporit cât și a populației în întregime. Părinții trebuie să cunoască impactul

asupra nașterii copiilor cu prematuritate al numeroșilor factori atât externi, precum cei de mediu, ecologici, socio-culturali, relațiile de consangvinitate, cât și al celor interni, precum vârsta înaintată, deprinderile nocive, inclusiv tabagismul, alcoolismul, drogurile, dependența de efectul unor medicamente etc. Informarea și educarea maselor largi și a unor persoane specifice care alcătuiesc grupuri de risc sporit reprezintă o valoroasă resursă de ameliorare a dezvoltării copiilor cu prematuritate.

Bibliografie

1. **Aylward GP.** Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J. Dev. Behav. Pediatr.* Dec. 2005. No. 26(6), p. 427-440.

2. **Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N.** Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* Nov. 1997. No. 38(8), p. 931-941.

3. **Blackman J. A.** Medical Aspects of Developmental Disabilities in Children Birth to Three. Gaithersburg; Maryland: Aspen Publishers, Inc., 1997. – 428 p.

4. **Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W.** Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2002. Issue 4. Art. No. CD001060.

5. **Freier K., Aylward G.** Developmental evaluation. Suggested Guidelines. National DEC Alliance. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). 1994. No. 330, p. 188-195.

6. **Hack M., Klein N.K., Taylor H.G.** Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child.* Spring 1995. No. 5(1), p. 176-196.

7. **Sprincean M., Ețco L., Curteanu A., Petrov V., Opalco I., Burlacu A., Paladi E.** Dereglările neurologice ale copiilor prematuri expuși neuroprotecției antenatale cu sulfat de magneziu. *Buletin de Perinatologie.* Chișinău, 2015, nr. 2 (66), p.21-26.

8. **Stratulat P., Curteanu A.** Nou-născutul și locul lui în îngrijirile perinatale: realizări curente și perspective pe viitor. *Buletin de Perinatologie.* Nr. 2, 2008, p. 5-11.

9. **Vohr B.R., Wright L.L., Dusick A.D. et al.** Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* June 2000. No. 105(6), p.1216-1226.

10. **Wood N.S., Marlow N., Costeloe K., Gibson A.T., Wilkinson A.R.** Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *New England Journal of Medicine* (Boston, MA). Aug. 2000. No. 343(6), p. 378-384.

11. **Беляев С.А.** Экспериментальная психология. Минск: Изд.-во МИУ, 2010, 168с.

12. **Лурья А. Р.** Основы нейропсихологии. Москва: Изд. Московского Ун-та, 1973. – 374 с.

13. **Пиаже Ж.** Избранные психологические труды. Москва: Просвещение, 1969. – 660 с.

14. **Хьелл Л., Зиглер Д.** Теории личности. Санкт-Петербург: Издательство Прогресс, 1997. – 312 с.

© Raluca Maria Costea, Mihai Leonida Neamțu, Bogdan Neamțu

Raluca Maria Costea^{1,2}, Mihai Leonida Neamțu^{1,3}, Bogdan Neamțu^{1,2}
**ANTIOXIDANȚII (RESVERATROLUL) - POSIBILE TERAPII ADJUVANTE
ÎN PROFILAXIA RECURENȚEI CONVULSIILOR FEBRILE**

¹ Centrul de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii, ² Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu,

³ Facultatea de Medicină, Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

SUMMARY

**ANTIOXIDANTS (RESVERATROL) - POSSIBLE ADJUVANT THERAPY
TO PREVENT RECURRENCE OF FEBRILE SEIZURES**

Keywords: oxidative stress, inflammation, febrile convulsions, epilepsy, antioxidants Resveratrol

Febrile Seizures (FS) are the most common epileptic type events in the pediatric age group. The risk of recurrence and their potential role in epileptogenesis entail the detection of the underlying mechanisms, thus identifying new therapeutic alternatives to the known antiepileptic prophylaxis. Recently increasing evidence justify the association

between oxidative and nitrosative mitochondrial stress and epilepsy or FS. The FS are placed in the context of a persistent inflammatory process and in specific cases (hippocampal sclerosis) even as a promoter of neuronal destruction and epileptogenesis. A review of the literature supports *in vivo* studies in animal models and in humans with seizures the potential role of antioxidant therapy in limiting lesions induced by free radicals. Thus, as a potent antioxidant, Resveratrol is emerging as a possible complementary therapy in preventing recurrent CF and epileptogenesis. But in the pediatric practice its role remains controversial and its applicability limited despite a significant number of *in vivo* animal studies, due to fewer studies with human subjects. The recording of both prooxidant and antioxidant effect of this polyphenol in comparative studies on different organ (in the context of dose-dependent effect, variable affinity of the specific membrane receptors to transresveratrol and different levels of transition metals) requires further research.

REZUMAT

Cuvinte cheie: stres oxidativ, inflamație, convulsii febrile, epilepsie, antioxidanți, Resveratrol

Convulsiile febrile (CF) reprezintă cele mai frecvente evenimente de tip epileptic la vârsta pediatrică. Riscul de recurență și potențialul rol în epileptogeneza al acestora motivează decelarea mecanismelor subiacente și astfel identificarea de noi terapii adjuvante profilaxiei antiepileptice cunoscute. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ și nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF, plasând CF în contextul unui proces inflamator persistent și în cazuri specifice (scleroza hipocampică) chiar de promotor al distrucției neuronale și al epileptogenezei. O trecere în revistă a literaturii de specialitate susține în studii *in vivo*, pe modele animale de criza dar și pe subiecți umani, potențialul terapiei antioxidante în limitarea leziunilor induse de radicalii liberi. Astfel, antioxidant potent, Resveratrolul se conturează ca posibilă terapie complementară în prevenția recurenței CF și în epileptogeneza. Rolul său rămâne însă controversat, aplicabilitatea terapiei cu Resveratrol fiind limitată în practica pediatrică în pofida unui număr semnificativ de studii *in vivo* pe animale, datorită numărului redus de studii cu subiecți umani. Consemnarea în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât și prooxidante ale acestui polifenol (în contextul efectului dependent de doză, timp, afinitate pentru transResveratrol a receptorilor membranari specifici și de nivelul variabil al metalelor de tranziție) impune continuarea cercetării.

Introducere:

Convulsiile febrile (CF), cele mai frecvente manifestări de tip epileptic la vârsta pediatrică, au devenit obiectul studiilor de cercetare vizând stabilirea unui protocol de diagnostic, terapie și monitorizare. Cele 2 definiții operaționale curente ale CF nu exclud afecțiuni neurologice preexistente și se diferențiază prin limita inferioară de vârstă acceptată (1 lună versus 3 luni). Factorii definitorii pentru CF sunt reprezentați de: febră, criză, vârstă.

Deși CF sunt în general benigne riscul de recurență și potențialul asocierii crizelor în afebrilitate motivează decelarea mecanismelor subiacente și astfel identificarea de terapii adjuvante terapeutice la profilaxia antiepileptică cunoscută.

Studiile actuale referitoare la mecanismele implicate în geneza CF le situează în contextul unui proces inflamator persistent sau al unui status inflamator particular precipitant. Deși mecanismele patogenice sunt doar parțial elucidate, se decelează un dezechilibru între neurotransmițătorii excitatori și inhibitori. Recent tot mai multe dovezi justifică asocierea dintre stresul oxidativ și nitrozativ mitocondrial, epilepsie sau CF. Stresul și disfuncția oxidativă mitocondrială se conturează și ca elemente de epileptogeneza, disfuncția oxidativă cu implicarea diferitelor componente celulare putând afecta excitabilitatea neuronală și augmenta susceptibilitatea la crize [4,10].

Material și metodă: Pornind de la mecanismele patogenetice (stres oxidativ) implicate în CF prezen-

tul articol face o analiză a datelor din literatura de specialitate cu scopul de: 1. a identifica noi **terapii adjuvante** în profilaxia recurențelor CF sau 2. a unor terapii alternative cu impact în limitarea epileptogenezei la pacienții cu risc de a dezvolta crize în afebrilitate (CF complexe, crize recurente, predispoziție genetică)

Astfel, am efectuat o metaanaliză cu ajutorul platformei Anelis (asupra bazelor de date: Embase, Medline, Pubmed, Scopus, Science Direct, Wiley și altele) luând în discuție toate studiile publicate *in vivo* (subiecți umani și model animal) până în ianuarie 2017 privind patogeneza CF. După evaluarea articolelor s-a efectuat o nouă consultare a bazelor de date vizând administrarea de antioxidanți în epilepsie și CF.

Rezultate și discuții:

1. Stresul oxidativ în patogeneza CF:

Studiile recente susțin implicarea stresului oxidativ în facilitarea CF. Astfel, Gunes et al. demonstrează pe un lot de 61 de pacienți (31 cu CF și 30 fără CF) o reducere a superoxid dismutazei, factor protector împotriva radicalilor liberi și o creștere a valorilor glutatation peroxidazei în primele 8 h ce succed evenimentului convulsiv în grupul cu CF. Într-un studiu caz-control asupra a 32 de pacienți cu CF și a 30 de subiecți control sănătoși, primele 8 h postcritic se corelează cu valori crescute ale indexului de oxidare și ale statusului oxidant total și o reducere a statusului antioxidant total, deci cu un stres

oxidativ semnificativ în grupul pacienților cu CF[2]. În antiteză se află rezultatele studiului lui Mahyar et al pe un lot de 43 de pacienți cu CF simple și 43 de subiecți control sănătoși care nu susțin rolul *glutathionperoxidazei serice*, componentă importantă a sistemului antioxidant, în patogeneza CF. Nu au fost decelate diferențe semnificative legate de compoziția loturilor de studiu în raport cu media de vârstă și sex. Variaza grupul de control, reprezentat de subiecți sănătoși sau subiecți cu afecțiuni febrile sau fără crize, criteriile de includere sau excludere (în raport cu tipul de criză). Nu a fost precizat statusul neurologic al pacienților sau prezența altor afecțiuni cronice [9].

Totodată studii pe modele animale susțin interacțiunea celor 2 sisteme endogene *oxigenaza nitrică (NOS)/oxid nitric (NO)* respectiv *hemoxigenaza(HO-1)/ monoxid de carbon (CO)* în reglarea disfuncției cerebrale în **CF recurente**. Expresia genică și proteică a NOS și HO-1 se asociază la soarecii cu CF recurente cu o creștere marcantă plasmatică a CO și ușoară a NO și apariția leziunilor cerebrale. Administrarea zinc-protoporfirinei (ZnPP-IX), inhibitor al HO-1, cu potențial de agravare a disfuncției neuronale, determină la soarecii cu CF recurențe o creștere a expresiei NOS și a producției endogene de NO. Administrarea L-NAME, un inhibitor al NOS, a ameliorat distrucția celulară în CF recurente la soareci, dar diminuează exprimarea HO-1 și formarea CO. Un alt studiu pe model animal consemnează modificări în ultrastructura neuronilor din hipocamp la nivel mitocondrial, alterarea formării vacuolelor, dilatarea reticulului endoplasmatic rugos în grupul cu CF recurente comparativ cu grupul de control sănătos. Nu au fost decelate pierderi neuronale la nivelul hipocampului în grupul cu CF recurente, comparativ cu grupul cu CF la care s-a administrat ZnPP-IX în care se remarcă reducerea numărului neuronilor în câmpurile CA(1) și CA(3) ($P < 0.01$). Utilizarea ZnPP-IX demonstrează că HO-1/CO endogene ar putea acționa ca factori protectori în distrucția neuronală indusă de CF.

Studiile recente sugerează implicarea oxidului și monoxidului carbonic în neurotoxicitatea secundară excesului de neurotransmițători excitatori. Totodată speciile de *radicali liberi de oxigen* împreună cu *peroxidaza lipidică* par a fi implicate în afecțiuni variate inclusiv epilepsie și CF, fiind promotoare ale distrucției celulare și apoptozei. În discuție se află și rolul hidrogensulfidului în patogeneza CF, studii recente certificând acțiunea neuromodulatoare în reglarea diferitelor funcții cerebrale. Unele studii sugerează implicarea acestuia în neurotoxicitatea cauzată de stimularea receptorilor NMDA de către aminoacizii excitatori. Alte studii demonstrează efectul reglator al *hidrogensulfidului* în recurența CF prin modularea funcției receptorilor GABA.

Studiile pe animale sugerează posibilul rol al *biomarkerilor-pirogenilor endogeni (de tip interleukină 1beta)* în CF și o posibilă legătură între febră și activitatea critică prin creșterea excitabilității neuronale. Interleukina 1beta poate modifica excitabilitatea neuronală prin: 1. Modularea directă a canalelor ionice sau 2. influențarea neurotransmiterii- excitatorii (NMDA, AMPA) sau inhibitorii (GABA). Il-1beta inhiba canalele de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 din hipocamp sau corticali. Zhou et al susțin ca Il-1 beta deprime activitatea canalelor de calciu de tip N(NCC) și amplitudinea canalelor de Na voltaj dependente, cu efect negativ asupra neurotransmisiei excitatorii. Studii contradictorii susțin promovarea excitabilității neuronale prin afectarea pragului potențialului de acțiune și activarea canalelor de Na voltaj dependente, inhibarea canalelor de K calciu induse activate de influxul de calciu prin intermediul receptorilor NMDA și a canalelor de calciu voltaj dependente în neuronii CA1 disociați mecanic din hipocamp. Totodată inhiba expresia receptorului AMPA și a fosforilării calciu și NMPA dependente a neuronilor din hipocamp. Reduce frecvența descărcărilor postsinaptice excitatorii AMPA-dependente., dar stimulează impulsurile electrice mediate prin receptorii NMDA prin activarea tirozinkinazei și fosforilarea subunității NR2A/B. Aceste rezultate contradictorii definesc rolul dual al Il-1beta (în inhibiție și neuroexcitație).

Studii preliminare pediatrice indică un posibil rol în patogeneza a activării cascadei de citokine, fără a fi însă identificată încă pe deplin semnificația clinică [6]. Într-un studiu pe un lot de 22 de pacienți cu CF, 81.8% cu CF complexe, și 22 de subiecți control sănătoși, Rasol și colaboratorii demonstrează potențialul polimorfismului genetic al interleukinei (IL)-1[beta]-511 C/T(citokina proinflamatorie) (rs16944) și a antagonistului receptorului de IL-1 (IL-1Ra) (citokina antiinflamatorie) ca și marker pentru susceptibilitatea la CF. *Polimorfismul genic* IL-1Ra homozigot I/I și gena CC IL-1[beta]-511 sunt asociate cu o susceptibilitate crescută pentru CF[13].

Deși certificat în nenumărate studii pe animale și subiecți umani cu epilepsie, se pare că potențialul de generare al stresului oxidativ diferă între CF și afebrile. Într-un studiu pe 21 de pacienți cu CF, 21 de pacienți cu convulsii în afebrilitate și 41 de pacienți reprezentând lotul de control (cu 2 subgrupuri: pacienți sănătoși și pacienți febrili dar fără crize) se determină nivelele catalazei și arginazei eritrocitare, ale malondialdehidei plasmatică și din LCR și ale oxidului nitric plasmatic și din LCR. În convulsii afebrile, nivelele mai ridicate de stres oxidativ ar putea afecta negativ prognosticul. Acest fenomen poate fi interpretat în sensul febrei ca un factor de protecție împotriva unei eventuale leziuni neurologice în timpul crizelor convulsive.

Ipozeza CF ca promotor al unui status inflamator persistent și implicarea stresului oxidativ în recurența crizelor cu declanșare febrilă și în epileptogeneza este susținută de anomalii structurale decelabile IRM asociate CF- injurie hipocampică acută, scleroză hipocampică la distanță și de asocierea cu o incidență crescută a epilepsiei de lob temporal dar și de studiile menționate anterior privind markeri plasmatici ai stresului oxidativ.

Identificarea de alternative terapeutice adaptate mecanismului patogenetic își poate dovedi utilitatea clinică în ameliorarea prognosticului CF, în special datorită studiilor recente ce identifică factorii implicați în epileptogeneza [7].

2. Terapii patogenetice - ANTIOXIDANȚI:

Stabilind ca obiectiv al tratamentelor farmacologice stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială, se pot contura în antioxidanți alternative sau adjuvante terapeutice. Antioxidanții nonenzimatici (vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 etc) își demonstrează în studii experimentale in vitro și in vivo, pe animale (în general model de epilepsie indusă de pilocarpina la soareci) și subiecți umani, capacitatea de atenuare a stresului oxidativ. În cazul epilepsiei aceasta este obiectivată prin reducerea frecvenței crizelor, a disfuncției cognitive asociate acestora, a severității leziunilor hipocampale și a markerilor de stres oxidativ/de inflamație [10]. Astfel, Hamid et al raportează că administrarea de vitamina E și C a produs o reducere semnificativă a valorilor malonaldehidei și o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a statusului total antioxidant, asociată cu o reducere mai mare de 70% a frecvenței convulsiilor. Studiul sugerează administrarea de vitamina E și C ca adjuvant la medicamente antiepileptice.

2.1 RESVERATROLUL:

Resveratrolul, stilbenoid - fitoalexin natural din clasa fenolilor, antioxidant potent reprezintă obiectul unor studii extensive atât in vitro și in vivo, predominant pe modele animale, recent și pe subiecți umani. Potrivit statisticilor, acesta este de 4-5 ori superior beta-carotenului, de 50 de ori vitaminei E și de 20 de ori vitaminei C. Se conturează ca una din posibilele alternative terapeutice la medicația antiepileptică și **neuroprotectoare** cunoscută [5].

Proprietăți și mecanisme de acțiune

Resveratrolul acționează prin mecanisme complexe: 1. modularea proliferării celulare și apoptozei, a angiogenezei, a stării redox, 2. suprimarea adipogenezei și stimularea lipolizei adipocitelor; 3. stimularea osteogenezei; 4. modularea de activitate mitocondrială, 5. modularea de căi pro - inflamatorii de semnalizare; 6. modularea de deteriorarea ADN-ului; 7. modularea de metabolism xenobiotice; 8. modularea de metabolism glutamat; 9. activitate estrogenică/ activitate antiestrogenică; 9. ameliorarea funcției endoteliale; 10. modularea autofagiei.

Au fost demonstrate în studii extensive efectele *antioxidante, antiinflamatorii, antiproliferative și antiangiogenice* [5,8,14].

Capacitatea sa de a inhiba formarea de radicali de oxigen liber poate proveni din inhibarea producției speciilor reactive de oxigen (ROS) de către fosfat adenoidinucleotid nicotinamidoxidaze (NOx) și prin inducerea enzimelor antioxidante sau a substraturilor acestora, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD), tioredoxina, HO - 1. Glutation peroxidaza-1 (GPx1) și catalaza. Studii multiple sugerează efectele neurologice variate ale Resveratrolului care ar putea contribui la rolul său antiepileptic: protecția neuronilor CA1 și CA3 din hipocamp; inhibarea activității neuronale în regiunea CA1, a eliberării neurotransmitatorilor excitatori, reducerea prin antioxidare a malondialdehidei cerebrale, reglarea secreției proteinei S100B din astrocite, a permeabilității barierei hematoencefalice, reglarea căii redox și a sistemului sirtuin, secundar modulând transcripția genică, inflamația și apoptoza [11].

Există însă și studii care contestă proprietățile antiinflamatorii și antioxidante ale Resveratrolului. Gliemann et al. raportează o inhibare de către Resveratrol a efectului benefic al exercițiului asupra funcției cardiovasculare la vârstnici. În studiul lui Fumikata et al pe modelul autoimun și viral animal de patologie demielinizantă Resveratrolul nu prezintă efect neuroprotector, ci chiar agravează inflamația.

Studii

Resveratrolul demonstrează activitate neuroprotectoare semnificativă in vitro și in vivo. In vivo, resveratrolul atenuază în mod semnificativ neurodegenerarea hipocampusului și deficitul cognitiv în modelul inductibil de soarece p25 transgenic de demența Alzheimer. Resveratrol, de asemenea, reduce daunele oxidative și păstrează dopamina striatală în modelul de sobolan 6-OHDA cu boala Parkinson. Activitatea sa antioxidantă explică efectul său neuroprotector și modulator asupra sirtuinelor și protein kinazelor.

Având în vedere rolul antiviral al Resveratrolului prin limitarea replicării virale în special a herpes simplex virusului 1 și 2, dar și a altor viruși, acest stilbenoid își poate dovedi valoarea în profilaxia CF având în vedere că etiologia virală predominantă în CF [1].

În ultimii 2 ani se remarcă un număr semnificativ de studii ce susțin efectul neuroprotector al resveratrolului în epilepsie [3,12,15]. Studii in vivo pe animale susțin efectul antiepileptic al acestui antioxidant prin reglarea expresiei receptorilor din hipocamp GluK2 și a subunității alfa1 a receptorilor GABA și se poate atribui parțial inducției inhibiției GABAergice și limitării acțiunii excitatorii a glutamatului. Mishra et al. demonstrează într-un studiu pe model animal cu status epileptic indus efectul de supresie a inflamației și a stresului oxidativ, conse-

cutiv cu limitarea neurodegenerării și a neurogenezei patologice a Resveratrolului. Administrarea imediat postcritic și în următoarele 4 zile a Resveratrolului previne distrucția neuronilor glutamatergici din hipocamp, limitează pierderea interneuronilor inhibitori ce exprimă parvalbumina, somatostatina și neuropeptid Y în girusul dințat, reduce neurogeneza aberanță prin rezervarea interneuronilor reelin, scade stresul oxidativ, normalizează expresia genelor responsive la stresul oxidativ și diminuează numărul celulelor microgliale activate.

Într-un studiu in vivo pe 50 de soareci asocierea Resveratrolului cu Diazepam în cuparea crizelor reduce semnificativ citokinele tisulare, oxidul nitric și metilmalondialdehida determinand o creștere semnificativă tisulară a activității superdismutazei și catalazei tisulare comparativ cu utilizarea doar a Diazepamului. Utilitatea practică rezidă în efectul potentator asupra acțiunii Diazepamului ce ar permite diminuarea reducerii dozelor și ale reacțiilor secundare ale acestuia.

Studiile pe subiecți umani sunt limitate vizând pacienți adulți sănătoși supuși unui efort fizic intens sau cu afecțiuni cardiovasculare, distrofie musculară Duchenne. În cadrul Spitalului de Pediatrie Sibiu în perioada octombrie 2013-iunie 2014 se efectuează un studiu pe o serie de 14 cazuri cu CF (subgrup în cazul unui lot de 96 de pacienți într-un studiu mai amplu) cărora se administrează sub forma unui compus natural fier și Resveratrol extras din semințe și coajă de strugure pe o perioadă de 3 săptămâni postcritic. Se remarcă comparativ cu lotul de control un interval crescut până la recurența (în medie cu 2.5 luni), cu reducere a duratei episodului critic. Nu au fost raportate reacții secundare în timpul administrării.

Dificultăți și limitări în utilizarea Resveratrolului în practica generală:

1. Biodisponibilitatea limitată a trans-Resveratrolului și necesitatea asigurării consistente a unei concentrații plasmatice ce și-a demonstrat eficiența în studiile pe animale Variabilitate mare interindividuală a absorbției gastrointestinale de Resveratrol, a concentrației plasmatice libere a acestuia și a profilului metabolitelor transResveratrolului, datorită metabolizării extensive de transResveratrol. Glicozilarea și sulfatarea transResveratrolului în timpul absorbției la nivelul intestinului subțire limitează concentrațiile plasmatice ale acestuia în cazul dozei orale standard.

2. Doza și concentrația de transResveratrol în sânge în studiile umane de multe ori inferioară dozelor utilizate în studii animale și pe culturi celulare. În studiile pe termen scurt, doze și intervalul de la 10 mg până la 2,0 g pe zi și-au demonstrat eficacitatea. În prezent nu există studii pe populație pediatrică.

3. Dovezi că unele dintre efectele fiziologice be-

nefice ale tratamentului cu transResveratrol necesită doze mari, deși unele studii au arătat efecte benefice și la doze mici; necesitatea evaluării extensive a potențialului pentru reacții adverse datorită posibilei apariții la dozele orale mari a efectelor secundare ușoare până la severe, În funcție de populația de pacienți. De exemplu, la doze mai mari de 2.500 mg au fost raportate tulburări gastrointestinale la persoanele sănătoase și exacerbarea ulcerului sau la doze peste 5g/zi toxicitate renală la pacienții cu mielom multiplu. Totuși, nu au fost observate efecte adverse în unica terapie în studiile pe termen scurt (75 mg pe zi timp de 12 săptămâni sau până la 1500 mg pe zi timp de 4 săptămâni) sau în două studii clinice (durata sub un an), care implică administrarea unei doze de 16 mg de resveratrol în combinație cu alti polifenoli din struguri.

4. Necesitatea dezvoltării de forme farmaceutice noi (matrice Resveratrol - excipienți pentru aport oral transmucoasă) pentru absorbție și concentrație maximă optime.

5. Absența dozei relevante pentru Resveratrol în funcție de afecțiunea tratată și a unei analize risc-beneficiu pentru populația vizată.

7. Existența în studii comparative pe organe atât a efectelor antioxidante cât și prooxidante ale acestui polifenol în contextul efectului dependent de doză, timp și al pragului diferit față de transResveratrol al diferitelor organe datorita receptorilor membranari specifici și nivelului variabil al metalelor de tranziție [16].

Concluzii:

Producția radicalilor liberi are rol în reglarea funcțiilor biologice, distrucției celulare și în patogeniza CF. Studii experimentale sugerează stresul oxidativ ca posibil mecanism implicat în epileptogeneza, cu rol în inducția și propagarea crizelor. Există dovezi pe modele animale de criză care sugerează terapia antioxidantă în limitarea leziunilor induse de radicalii liberi și Resveratrolul ca posibilă terapie complementară în prevenția recurenței CF și în epileptogeneza având în vedere potențialul CF de promoare al unui status inflamator cronic. O limitare semnificativă a utilizării Resveratrolului în practica pediatrică este determinată de penuria de studii umane pe populații specifice cu epilepsie.

Bibliografie

1. **Abba Y, Hassim H, Hamzah H, ș.a.**, "Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses," *Advances in Virology*, vol. 2015, Article ID 184241, 7 pages, 2015. doi:10.1155/2015/184241

2. **Abuhandan M, Calik M, Taskin A et al.** The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizure patients. *JPM* 63: 594; 2013

3. **Ahmed M Kabel.** Ameliorative Potential of Resveratrol on Experimentally-Induced Seizures. *Interna-*

tional Journal of Clinical and Experimental Neurology, 2014, Vol. 2, No. 2, 16-23.

4. Anu Rahal, Amit Kumar, Vivek Singh, ş.a. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay, Volume 2014 (2014), Article ID 761264, 19 pages

5. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Front Pharmacol. Resveratrol: French paradox revisited. 2012 Jul 17;3:141.doi:10.3389/fphar.2012.00141. ECollection 2012.

6. Elsaid S, Hafez M, Eldeen E S. Relation between IL-1 β and IL1-ra in Pathogenesis of Febrile Convulsions. The Egyptian Journal of Hospital Medicine (Oct. 2015) Vol. 61, Page 745-753745 Received: 15/09/2015 DOI :10.12816/0018773 Accepted: 30/09/2015

7. Feng B, Z. Chen Z: Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis 485. Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis. Neurosci. Bull. October, 2016, 32(5):481–492.

8. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, ş.a. J Clin Endocrinol Metab. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol.2010 Sep;95(9):E1-8. doi: 10.1210 / jc. 2010-0482. Epub 2010 Jun 9.

9. Mahyar, Abolfazl; Ayazi, Parviz; Dalirani, Reza; et al. Feasible Relation between Glutathione Peroxidase and Febrile Seizure. IRANIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY, Volume: 11, Issue: 1, Pages: 65-69, Published: WIN 2017

10. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. Antioxidants as a Preventive Treatment for Epileptic Process: A Review of the Current Status. Current Neuropharmacology. 2014;12(6):527-550. doi:10.2174/1570159X12666140923205715.

11. Meng XJ, Wang F, Li CK. Indian J Pharm Sci. 2014 Mar;76(2):125-31. Resveratrol is Neuroprotective and Improves Cognition in Pentylenetetrazole-kindling Model of Epilepsy in Rats.

12. Pereira Dias G, Cocks G, do Nascimento Bevilaqua M C, ş.a. “Resveratrol: A Potential Hippocampal Plasticity Enhancer,” Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2016, Article ID 9651236, 14 pages, 2016. doi:10.1155/2016/9651236

13. Rasol A, Hoiyda A; Samir I M; Ghaffar A, ş.a. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1[β]-511 gene polymorphisms among Egyptian children with febrile seizures. Comparative Clinical Pathology March 2014, Volume 23, Issue 2, pp 419–425.

14. Tomé Carneiro J, González M, Larrosa M, ş.a. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. 2013 Feb;27(1):37-48.doi: 10.1007/s10557-012-6427-8.?

15. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarriás A, ş.a. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. See comment in PubMed Commons below Curr Pharm Des. 2013;19(34):6064-93.

16. Smoliga JM, Vang O, Baur JA. Challenges of translating basic research into therapeutics: resveratrol as an example. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67:158–167pmid:21746739

17. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? J Bioenerg Biomembr. 2010 Dec;42(6):449-55. doi: 10.1007/s10863-010-9320-9.

Rodica Eremciuc¹, Olesea Grin², Ninel Revenco^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI SAPHO LA COPII - CAZ CLINIC

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

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

SUMMARY

SAPHO SYNDROME IN CHILDREN

Key words: SAPHO syndrome, children

Background: the SAPHO syndrome was defined as a distinct entity more than 20 years ago, its classification within rheumatologic pathologies, the mechanism and the methods of treatment remain a matter of debate.

Methods and materials: The present report presents a clinical case of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) in an adolescent male.

Results: At the onset of the disease the patient complained skin lesions since 1 year, the last 3 months associated with bone pain. Laboratory assays revealed slightly increased acute phase reactants. By X-ray and bone scintigraphy were revealed multiple bone lesions. Thus, a diagnosis of SAPHO syndrome was suspected. He responded very well to a combination therapy of nonsteroid anti-inflammatory drugs, antibiotics and retinoids. No relapse of joint pain was reported in 3 months follow up.

Conclusions: The present case highlights the importance of using multiple imaging modalities to precise the diagnosis of SAPHO and indicates that early treatment of SAPHO is extremely important for a positive outcome. Despite a good prognosis, involvement of multiple organ systems could complicate the disease course. Delayed diagnosis of SAPHO can lead to continuous pain affecting the quality of life and emotional consequences caused by disfiguring skin manifestations.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ SAPHO У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: синдром SAPHO, дети

Введение: Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) был определен в качестве самостоятельного диагноза более 20 лет назад, а его классификация в рамках ревматологических заболеваний, механизм и методы лечения остаются предметом дискуссий до сих пор.

Методы и материалы: В данном сообщении представлен клинический случай подростка мужского пола с синдромом SAPHO.

Результаты: Мальчик в возрасте 15 лет впервые обратился на консультацию ревматолога с жалобами на пустулезные высыпания в области лица и грудной клетки в течение 1 года, а в последние 3 месяца появились боли в области грудно-ключичного соединения и крестцового соединения справа.

В лабораторных исследованиях отмечалось незначительное увеличение острофазовых показателей (СОЭ, С реактивный белок). Рентгенологические методы выявили множественные повреждения – гипертрофия грудины и ключицы и остеит на сцинтиграфии. Таким образом, был заподозрен диагноз синдрома SAPHO.

На фоне лечения НПВП, антибиотиками и ретиноидами состояния пациента улучшилось.

Выводы: Данный случай подчеркивает важность использования нескольких методов исследования для точного диагноза и указывает на то, что раннее лечение SAPHO является чрезвычайно важным для положительного результата. Несмотря на хороший прогноз, вовлечение нескольких систем может осложнить течение заболевания, а поздняя диагностика SAPHO может повлиять на качество жизни.

Introducere. Sindromul SAPHO include următoarele simptome : sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită. [1] Pentru prima dată acronimul SAPHO a fost introdus de către medicul reumatolog francez Chamot în anul 1987.[2] Acest sindrom face

parte din grupul bolilor rare, cu prevalența estimată a fi <1/10,000. Conform unui studiu japonez, se constată sindromul SAPHO la aproximativ 4% dintre pacienții cu spondiloartropatii seronegative.[1,4] Datele epidemiologice rămân a fi incomplete întrucât erorile

diagnostice sunt condiționate de diversitatea înaltă a manifestărilor cutanate și musculoscheletice. [5] Sindromul SAPHO poate fi raportat la orice vârstă, însă cel mai des se atestă la copii și adultul tânăr.[2,5] Criteriile de diagnostic propuse în literatura de specialitate nu sunt unanim acceptate pentru utilizarea lor în practica pediatrică (tabel 1). [8, 10]

Material și metode. Pacientul A în vârstă de 15 ani a fost consultat în Clinica de Reumatologie prezentând un sindrom articular inflamator de aproximativ 3 luni. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale).

Rezultate. Pacientul primar se adresează la reumatolog cu acuze la un sindrom articular manifestat prin artralгии, tumefiere și hiperemie locală la nivelul articulațiilor sternoclaviculare bilaterale, artralгии fără tumefiere și fără limitarea mișcărilor în articulația umerilor, precum și dorsalgii. Anterior apariției manifestărilor osteoarticulare, copilul a prezentat o formă severă de acnee timp de 1 an, cu o evoluție progresivă pe fundal de tratament cu doxiciclină. Date anamnestice personale sau eredocolaterale sugestive nu au fost depistate.

Clinic, la inspecția tegumentelor se pun în evidență multiple erupții acneice localizate difuz la nivelul feței, trunchiului, membrilor superioare, pe alocuri fiind conglobate, cu formare de pustule. De asemenea, se constată elemente psoriatică la nivelul coatelor bilaterale. Manifestările osteoarticulare sunt caracterizate prin deformarea cu tumefiere a articulației sternoclaviculare bilaterale însoțită de sindrom algic constant, de intensitate moderată (SVAD 50 mm) cu exacerbare la palpare. De asemenea, se relevă hipertrofie osoasă la nivelul claviculei și sternului. Date clinice de afectare a organelor interne nu s-au depistat.

Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea rectanților de fază acută cu viteza de sedimentare a hematiilor de 24 mm/h și proteina C- reactivă de 12 μg/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru antistreptolizina O, factorul reumatoid, titrul ANA, antiADNdc, antiCCP și HLA B27. Rezultat negativ s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul erupțiilor acneice. Imagistic, examenul radiologic convențional relevă zone de hiperostoză sternoclaviculare bilaterale, iar prin scintigrafia scheletică se observă zone de captare patologică a PRF la același nivel, precum și în articulația sacroiliacă dreaptă. S-a inițiat tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, retinoizi cu administrare peros și antibioterapie (macrolide), cu ameliorare ulterioară a stării pacientului.

Discuții. Mecanismul patogenetic incomplet elucidat al sindromului SAPHO, stă la baza dificultăților de diagnostic – interpretarea și corelarea gamei variate de manifestări clinice, precum și validarea criteriilor de diagnostic. În literatura de specialitate sunt prezentate 3 mecanisme patogenetice: mimicria mole-

culară, depunerea de complexe imune și deteriorarea barierei imune. Mai mult, se presupune și potențialul rol al agenților infecțioși, în special *Propionibacterium acnes*. [1,9,10]

Evaluarea clinică minuțioasă este primordială pentru suspectarea sindromului SAPHO. [1,5,10] Manifestările cutanate și osteoarticulare pot surveni concomitent, însă de cele mai multe ori se constată consecutivitatea cronologică de apariție a lor, ceea ce explică durata îndelungată a bolii de la debutul ei și până în momentul stabilirii diagnosticului – fenomen constat și în cazul clinic expus (fig. 1,2). Componentul fundamental al sindromului rămâne a fi osteita, în asociere cu sau fără afectare cutanată. [1] Astfel, de cele mai multe ori pacienții prezintă afectare osteoarticulară – artralгии, tumefiere și limitarea mișcărilor în articulațiile implicate. La copii și adultul tânăr, cel mai frecvent este afectată regiunea sternoclaviculă (65%–90% dintre pacienți), însă pot fi modificări și la nivelul coloanei vertebrale (33%), pelvisului (13%–52%) și oaselor lungi (30%), cel mai rar fiind implicată mandibula – în mai puțin de 10% cazuri. [2] Sindromul articular este descris a fi insidios la debut, însă cu agravare progresivă până la exacerbarea sindromului algic în timpul mișcărilor sau la palpare. [5] Osteomielite multifocală cronică recurentă este specifică pentru sindromul SAPHO la copii, fiind considerată parte componentă a sindromului. [1] Un studiu descriptiv a 53 de cazuri evidențiază că afectarea cutanată survine în medie cu 2 ani înainte de debutul manifestărilor musculoscheletice în 70 % cazuri. Totodată, la copii se constată mai rar față de adulți. [5] La pacienții cu sindrom SAPHO cu afectare cutanată, într-un număr mare de cazuri a fost depistat *Propionibacterium acnes* în lichidul sinovial, însă rolul acestuia în patogenia bolii nu este complet elucidat. [7,10]

Diagnosticul de laborator nu este specific: poate fi constatată creșterea markerilor proinflamatori încă din etapele inițiale ale bolii, precum și a nivelului IgA [1,10] Conform unor studii imunologice, HLA



Fig.1. Acnee conglobată, pe alocuri cu formare de pustule la un pacient cu sindrom SAPHO

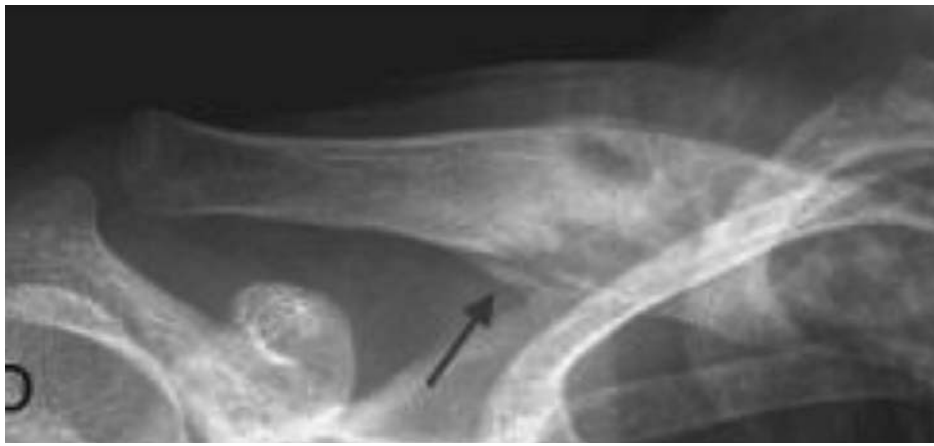


Fig. 2. Hiperostoza osoasă evidențiată prin radiografia articulației sternoclaviculare

B27 a fost evidențiat doar la 3 din 71 pacienți. Un alt studiu descriptiv efectuat pe 29 pacienți, resping ipoteza autoimună în patogeneza sindromului, evidențind absența anticorpilor antinucleari, antiCCP și a factorului reumatoid. [1,7,11]

Metodele imagistice de diagnostic sunt definitorii, oferind posibilitatea de a confirma osteita și hiperos-

toza. Examenul radiologic standard este de o sensibilitate scăzută, de elecție fiind recomandată computer tomografia.[2,9] Examinarea cu izotopi posedă sensibilitate mai înaltă, evidențind zonele de afectare asimptomatică. Totodată, se utilizează cu scop de monitorizare în dinamică a bolii și de precizare a gradului de activitate.[4,6,9]

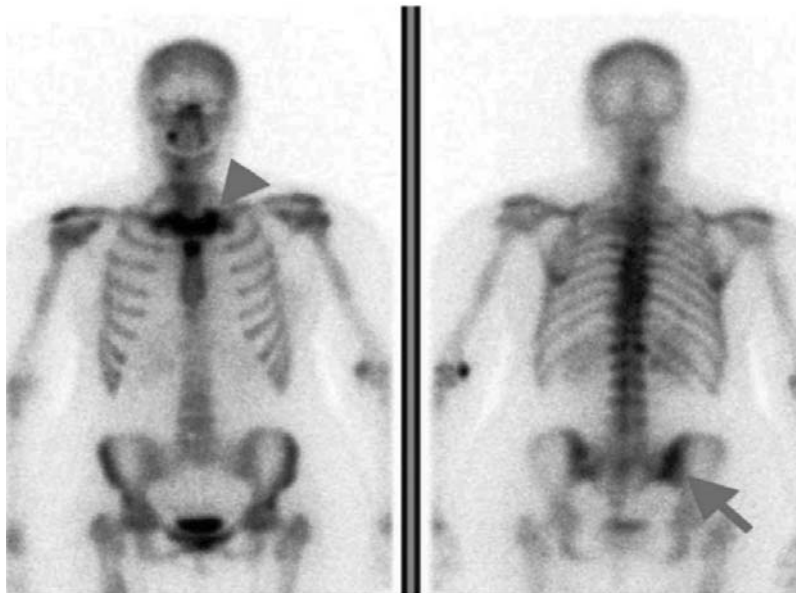


Fig.3. Captarea patologică a izotopilor în zonele afectate (sternoclaviculară sub formă de cap de bour și sacroiliacă) la scintigrafia osoasă, regim corp integru

Diagnosticul sindromului SAPHO se bazează pe istoricul bolii, manifestările clinice și confirmare imagistică (radiologic, scintigrafic și CT) - fig.2,3. [2,9] Primele criterii de diagnostic au fost elaborate în 1994 de către Kahn, însă actualmente pe o scară mai largă sunt utilizate criteriile de includere și excludere propuse de către Benhamou, 2003. [1,4,5,8] Diagnosticul poate fi stabilit în baza prezenței a cel puțin 1 din cele 4 criterii de includere (tabel 1).[1,5,8]

Factorii de prognostic ai evoluției cronice a bolii sunt sexul feminin, afectarea peretelui anterior al tora-

celui, artrita periferică, leziunile cutanate și creșterea reactanților de fază acută. [6] Conform studiilor, mai mult de 50% dintre pacienții cu sindromul SAPHO au o evoluție cronică, 35% - evoluție ondulantă cu exacerbări și remisiuni, iar 13% - evoluție limitată a bolii. [1]

Diagnosticul diferențial al sindromului SAPHO este de a exclude osteomielitele infecțioase, osteosarcoma, sarcoma Ewing, metastazele osoase, granulomul eozinofilic, maladia Paget, spondilodiscita infecțioasă, osteoartrita sternoclaviculară ș.a. La copii, este necesar de a fi exclusă și artrita idiopatică juvenilă. [5,11]

Criterii de diagnostic al sindromului SAPHO (Kahn, ACR, 2003)

Includere:	Excludere:
<ul style="list-style-type: none"> • Implicare osteoarticulară cu pustuloză palmo-plantară și psoriazis vulgar • Afectare osteoarticulară asociată acnee severe • Hiperostoză/ osteită aseptică izolată*(adulti) • Osteomielită cronică, recurentă, multifocală (copii) • Afectare osteoarticulară asociată BII 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteită infecțioasă • Afectarea tumorală osoasă • Leziuni noninflamatorii compresive al osului
*cu excepția P.acnes	

Actualmente, nu sunt elaborate și validate protocoale de tratament.[1,5,8] Opțiunile terapeutice sunt direcționate simptomatice pentru ameliorarea sindromului algic.[2] Drept preparate de primă linie sunt recomandate antiinflamatoarele non-steroidiene și analgeticele. Alte preparate – glucocorticosteroizii, DMARD, preparatele biologice anti-TNF α și anti-IL1, precum și bifosfonații manifestă efecte benefice la unii pacienți, însă rămân neefective în alte cazuri. [5] Din alt punct de vedere, luând în considerare probabila implicare și a *Propionibacterium acnes* în patogenia sindromului SAPHO, poate fi utilizată și antibioterapia, preparate de elecție fiind azitromicina și doxiciclina. Eficacitatea azitromicinei se datorează efectului antimicrobian, antiinflamator și imunomodulator. Iar în cazul celui de-al doilea preparat – doxiciclina, studiile au evidențiat un efect pozitiv la pacienții cu culturi pozitive. [6,9]

Concluzii

Sindromul SAPHO reprezintă o opțiune de diagnostic în special la pacienții cu evoluție cronică și/sau atipică a bolii.[1] Suspectarea și recunoașterea lui clinică este importantă pentru a evita proceduri invazive suplimentare, precum și polipragmazia sau antibioterapia irațională a afecțiunilor osteoarticulare. [5] Acest caz clinic prezentat pune în evidență asocierea clinică a modificărilor cutanate cu afectarea osteoarticulară, totodată confirmată imagistic. S-a stabilit că inițierea tratamentului oportun în termene timpurii ameliorează prognosticul pe termen lung. Astfel, se impune recunoașterea clinică a acestui sindrom de către întreaga comunitate medicală, cu implicarea echipelor multidisciplinare, în mod special – a reumatologului, dermatologului și ortopedului.

Bibliografie

1. Anic B. et al., Clinical Features of the SAPHO Syndrome and their role in Choosing the Therapeutic Approach: Report of Four Patients and Review of the

Literature, Acta Dermatovenerol Croat 2014; 22(3): 180-188;

2. Divya B.L., Rao P.N., SAPHO syndrome with acne fulminans and severe polyosteoitis involving axial skeleton, Indian Dermatol Online J 2016;7:414-7, DOI 10.4103/2229-5178.190495

3. Kai S. et al., Sacroiliitis and Spondylitis with Sternoclavicular Hyperostosis: SAPHO or an Ankylosing Spondylitis Variant?, Chin Med J 2016;129:1101, DOI 10.4103/03666999.172607

4. Kakoki K. et al., Renal dysfunction due to hydronephrosis by SAPHO syndrome: a case report, Clinical Case Reports 2015; 3(8): 686-689; DOI 10.1002/ccr3.286

5. Nguyen M.T. et al., The SAPHO Syndrome, Semin Arthritis Rheum 42:254-265, 2012; DOI 10.1016/j.semarthrit.2012.05.006

6. Pérez M.V., Pérez B.S., Síndrome SAPHO en la infancia. Presentación de un caso clínico, Reumatol Clin. 2016; DOI 10.1016/j.reuma.2016.09.007

7. Przepiera-Bwdzak H., Brzosko M., Fischer K., Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome, Mediators of Inflammation, 2015, Article ID 785705, 7 page, DOI 10.1155/2015/785705

8. Rukavina I., SAPHO syndrome: a review, J Child Orthop (2015) 9:19-27; DOI 10.1007/s11832-014-0627-7

9. Schaub S1, Sirkis HM2, Kay J, Imaging for Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome, Rheum Dis Clin North Am. 2016 Nov;42(4):695-710. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.011

10. Song X. et al., Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: a case report, Exp Ther Med. 2014 Aug; 8(2): 419-422; DOI 10.3892/etm.201401758

11. Zimmermann P., Curtis N., Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed, J Infect. 2016 Jul 5; 72 Suppl:S106-14. DOI 10.1016/j.inf.2016.04.030

Silvia Foca¹, Angela Cracea², Ninel Revenco^{1,2}
**OSTEOCALCINA ȘI DEOXYPYRIDINOLINA: MARKERI AI METABOLISMULUI OSOS
LA COPII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

**OSTEOCALCIN AND DEOXYPYRIDINOLINE: MARKERS OF BONE METABOLISM
IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

Key words: markers of bone metabolism, osteocalcin, deoxy pyridinoline, juvenile idiopathic arthritis.

Background: Osteoporosis (OP) represent one of the most common metabolic bone disease with high potential for morbidity and mortality, is a major public health problem, with global impact, its prevalence is increasing, especially among children.

Material and methods: The study was aimed at determining the values of markers of bone resorption and formation, osteocalcin and deoxy pyridinoline depending on the duration and type of treatment in children with JIA. The study included 55 children with a diagnosis of JIA. All patients were assessed values of bone markers: osteocalcin and deoxy pyridinoline.

Conclusions: Given the belated emergence of changes in the JIA imaging markers of bone turnover is an alternative monitoring of bone mineral disorders and therapeutic antiosteoporotic response.

РЕЗЮМЕ

**ОСТЕОКАЛЬЦИН И ДЕОКСИПИРИДИНОЛИН: МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА
У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, маркеры резорбции и формирования костной ткани, остеокальцин, дезоксиридинолин.

Введение: Остеопороз (ОП) представляет собой одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний костей с высоким потенциалом заболеваемости и смертности, являясь одной из основных проблем общественного здравоохранения, с глобальным влиянием, его распространенность возрастает, особенно среди детей.

Материал и методы: Исследование было направлено на определение значений маркеров резорбции и формирования костной ткани, остеокальцина и дезоксиридинолина в зависимости от длительности болезни и типа лечения у детей с ЮИА. В исследование были включены 55 детей с диагнозом ЮИА. Все пациенты были оценены уровень костных маркеров: остеокальцина и дезоксиридинолина.

Выводы: С учетом запоздалых появлений рентгенологических изменений в ЮИА, маркеры костного метаболизма являются альтернативным мониторингом минеральных костных изменений и терапевтического ответа.

Introducere. Osul este un țesut dinamic care suferă un proces continuu de remodelare prin intermediul a două procese opuse, formarea de os nou de către osteoblaste și resorbția osului vechi de către osteoclaste. Creșterea scheletului este un proces complex, care include cel puțin trei mecanisme diferite: creșterea în lungime, creșterea în lățime și menținerea densității osoase [1].

Osteoporoza (OP) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni metabolice osoase, cu un potențial crescut de morbiditate și mortalitate prin prezența fracturilor vertebrale și a celor de la nivelul articulațiilor

ei pumnului, dar și de șold, numite fracturi osteoporotice. Aplicabilitatea practică a definiției osteoporozei în pediatrie rămâne o chestiune de dezbatere și incertitudine. În anul 2007 Societatea Internațională de Densitometrie Clinică a ajuns la un consens în cadrul Conferinței din Montreal stabilind o definiție de lucru a osteoporozei pediatrice: un copil este diagnosticat cu osteoporoză atunci când densitatea mineralizării osoase este apreciată cu Z-score mai mare de -2.5 derivații standard și cel puțin o fractură în anamneză. Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu impact mondial, prevalența ei fiind în creștere,

în special în rândul copiilor. Ea poate fi o tulburare primară, fiind cauza unei anomalii osoase intrinseci (de obicei de origine genetică) sau secundară, ca urmare a unei patologii de bază și / sau a tratamentului acesteia [1,5].

Pe parcursul ultimului deceniu, la nivel mondial, se apreciază o creștere a maladiilor reumatice în rândul copiilor, artrita juvenilă fiind cea mai frecventă cauză de artrită cronică la copii. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită ca o maladie cu afectare multisistemică, de etiologie neidentificată, cu manifestări clinico-paraclinice de inflamație articulară, cu durata de până la 6 săptămâni și debut până la vârsta de 16 ani. Artrita juvenilă idiopatică este o maladie invalidizantă care necesită un diagnostic precoce și o terapie adecvată [2,3,4].

Literatura de specialitate relevă date de incidență relativ crescută a AJI. În SUA rata de incidență variază între 4-14 cazuri la 100.000, prevalența fiind de 9-113 cazuri la 100.000 locuitori. În Suedia, incidența este de 11 cazuri la 100.000 copii pe an, în Germania 3,5 cazuri la 100.000 copii pe an, estimările din Norvegia precizând o rată de incidență de 22 cazuri la 100.000 copii pe an. Cea mai frecvent întâlnită formă a AJI este cea oligoarticulară, cu aproape o jumătate din totalul de cazuri de AJI, apoi forma poliarticulară cu o treime din totalul de cazuri și forma sistemică cu 10-20% din cazuri [3].

Tratamentul glucocorticoid, utilizat pe scară largă la pacienții reumatici, reprezintă în mod cert una din cauzele principale ale dezvoltării osteoporozei, durata tratamentului, tipul preparatului și doza administrate fiind factorii cei mai importanți ai riscului de osteoporoză. Doar prezența și activitatea bolii în sine reprezintă un factor de risc independent pentru pierderea de masă osoasă, reprezentând un risc crescut de fractură vertebrală și de șold. În cazul copiilor cu artrită juvenilă idiopatică studiile clinice efectuate presupun că atingerea vârfului de masă osoasă este împiedicată atât de procesul inflamator, prin creșterea titrului citokinelor proinflamatorii, precum IL-1 α , IL-1 β , TNF- α și IL-6 ceea ce contribuie la pierderea osoasă sistemică, cât și de tratamentele utilizate [6].

Markerii osoși sunt universal acceptați ca și metodă de cercetare în studiile clinice, dar utilitatea lor rămâne a fi controversată, nefiind descrise valori de referință la copii. În condiții fiziologice, formarea și resorbția osoasă sunt cuplate, astfel încât cantitatea de os resorbită este egală cu cantitatea de os nou-formată. În contrast, în cadrul maladiilor reumatice se produce un dezechilibru al turnoverului osos. Ca urmare, osteoporoza (OP), este caracterizată printr-un turnover osos crescut, cu predominarea resorbției osoase care depășește formarea, având ca și consecință pierderea de masă osoasă (MO), alterarea microarhitecturii țesutului osos și scăderea forței biomecanice a osului.

Sunt descrise două grupe de markeri osoși: de formare osoasă și de resorbție osoasă. Markerii de formare osoasă sunt: fosfataza alcalină osoasă, osteocalcina, propeptidul C-terminal al procolagenului de tip I și propeptidul N-terminal al procolagenului tip I. Markerii de resorbție osoasă, la rândul lor, se grupează în trei subclase: produși de degradare a colagenului-hidroxi-prolina, piridinolina, deoxipiridinolina, telopeptidul C, N-terminal al colagenului tip I și beta-crosslaps; proteine noncolagenice-sialoproteina osoasă; enzime osteoclastice-fosfataza acidă tartrat-rezistentă și catepsinele K, L [7,8,9].

Scopul studiului. Studiarea valorilor markerilor de formare și resorbție osoasă, osteocalcina și deoxipiridinolina în dependență de durata și tipul tratamentului la copii cu AJI.

Material și metodă: Lucrarea prezintă datele preliminare ale unui studiu prospectiv caz-control în curs de desfășurare în care au fost incluși 55 de copii cu diagnosticul de AJI internați în secția de reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2015-2016. Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001). Vârsta medie a copiilor incluși în studiu a constituit 126,4 \pm 3,2 luni. Toți pacienții investigați au beneficiat de examen clinic complex, cu aprecierea factorilor de risc pentru osteoporoză/osteopenia. Tuturor pacienților le-au fost apreciate valorile markerilor osoși osteocalcina și deoxipiridinolina, probe evaluate în cadrul Centrului de Diagnostic Republican. Osteocalcina (OC) a fost apreciată în ser, iar deoxipiridinolina (DPD) în urina matinală, ambele prin metoda de chemiluminescență.

Copiii incluși în studiu au fost divizați în grupuri după durata maladiei: până la 2 ani și cu durata mai mare de 2 ani, și conform tratamentului administrat: copii supuși tratamentului glucocorticosteroid (GCS) și copii cu tratament nonglucocorticosteroid [fig. 1,2].

Rezultate și discuții. La pacienții cu AJI au fost constatate valori relative crescute ale DPD, fapt ce denotă un proces intens de resorbție osoasă. Astfel spus, la pacienții cu AJI conform duratei maladiei, valorile medii ale DPD au fost: durata bolii < 2 ani-28,66 nM DPD/mM creatinina, durata bolii > 2 ani-39,83 nM DPD/mM creatinina, valoarea medie fiind 34,25 nM DPD/mM creatinina (min.=10,29, max.=93,56 nM DPD/mM creatinina) [fig. 3].

La copiii cu tratament glucocorticosteroid valorile deoxipiridinolinei au fost vădit mai crescute față de pacienții care nu au fost supuși tratamentului GCS. Astfel, la copiii care au urmat tratament GCS valorile medii ale DPD au fost de 48,31 nM DPD/mM creatinina, iar la pacienții cu tratament non-GCS media fiind 21,19 nM DPD/mM creatinina, [fig. 4].

Valorile osteocalcinei au prezentat și ele cifre semnificative în funcție de durata maladiei și de tratamentul suportat. Astfel, la 6 dintre copiii cu durata bolii

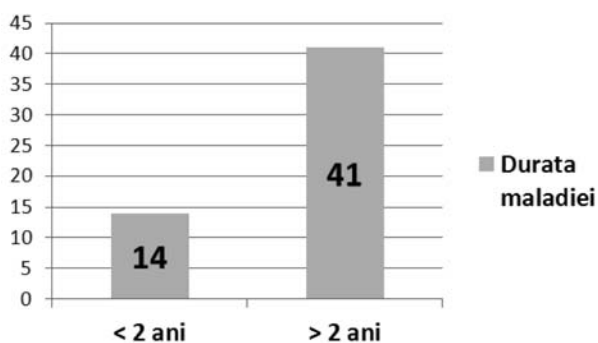


Fig. 1. Repartiția copiilor cu AJI după durata maladiei.

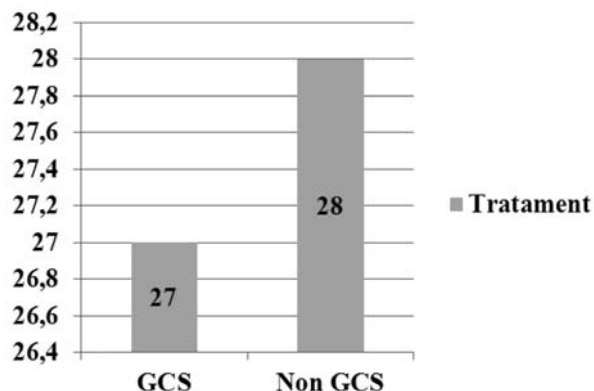


Fig. 2. Repartiția copiilor cu AJI după tipul de tratament.

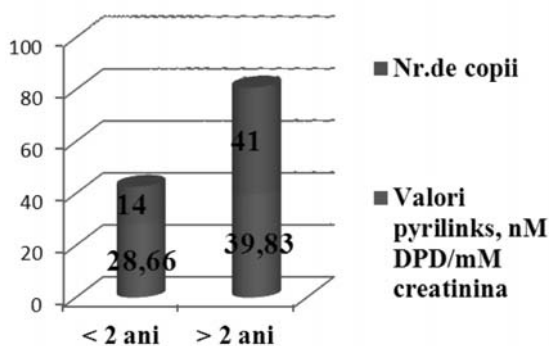


Fig. 3. Valorile DPD în funcție de durata bolii.

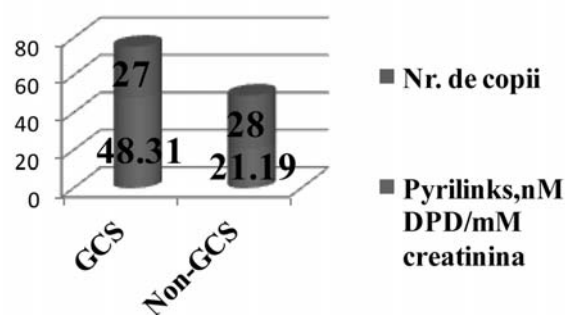


Fig. 4. Valorile DPD în funcție de tipul de tratament.

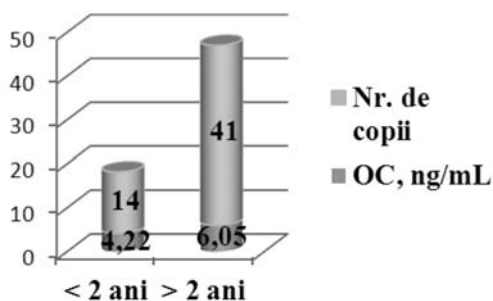


Fig. 5. Valorile OC în funcție de durata maladiei.

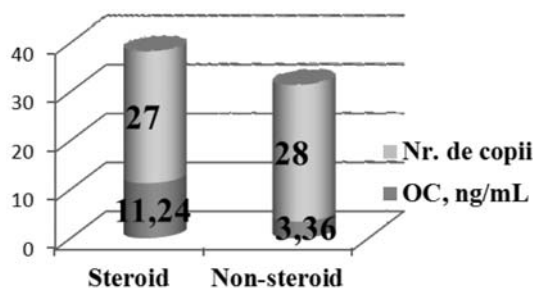


Fig. 6. Valorile OC în funcție de tipul tratamentului.

> 2 ani și care au fost supuși tratamentului glucocorticosteroid, valorile OC au fost sub limita minim admisibilă, adică sub 2 ng/mL. Valorile medii ale OC au fost la copiii cu durata bolii < 2 ani 4,22 ng/mL \pm 1,1, iar la pacienții cu durata maladiei > 2 ani – 6,05 ng/mL \pm 1,2. Pacienții care au fost supuși tratamentului GCS au prezentat valori medii ale OC de 3,36 ng/mL \pm 0,9, iar la cei cu tratament non-GCS valorile medii ale OC au constituit 11,24 ng/mL \pm 2,8 [fig. 5,6].

Deși lucrarea dată prezintă rezultate preliminare, studiul realizat a permis o privire de ansamblu asupra statusului densității mineralizării osoase și metabolismului osos la copii diagnosticați cu artrită juvenilă idiopatică. Turnover-ul osos a fost major bulversat la pacienții cu AJI cu durata maladiei mai mare de 2 ani și la cei supuși tratamentului glucocorticosteroid,

concentrațiile medii ale ambilor markeri studiați fiind semnificativ crescute. Problema pierderii de masă osoasă în cadrul AJI este cunoscută și explicată prin mecanismul de apariție al osteoporozei inflamatorii dar și a efectului terapiei glucocorticosteroide. Studii clinice ale markerilor metabolismului osos publicate în literatura de specialitate au scos în evidență importanța acestor markeri în depistarea precoce a modificărilor mineralizării osoase la copii și cu diverse patologii endocrine și inflamatorii [6,7,8].

Studierea markerilor de turnover osos în cadrul artritei juvenile idiopatice aduce informații suplimentare privind demineralizarea osoasă, în condițiile în care nu există la ora actuală ghiduri sau protocoale bine definite în privința unei conduite de diagnostic la copii cu dereglarea mineralizării osoase.

Concluzii.

1. Markerii osoși sunt universal acceptați ca metodă de cercetare în studiile populaționale, dar utilitatea lor clinică la pacienții pediatrici rămâne controversată, nefiind descrise valori considerate normale la copii.

2. Valorile pyrilinks-ului la toți copiii investigați prezentau cifre înalte, fapt ce reflectă dominanța procesului de degradare a cartilajului articular și a sinovialei.

3. Nivelurile pyrilinks-ului și ale osteocalcinei au prezentat o variabilitate vădită în funcție de durata maladiei și tratamentul aplicat pacienților cu AJI.

4. Luând în considerare apariția tardivă a modificărilor imagistice în cadrul AJI, markerii turnover-ului osos reprezintă o alternativă de monitoring al dereglărilor mineralizării osoase și al răspunsului terapeutic antiosteoprotic.

Bibliografie

1. **Grossman, Jennifer M.; Gordon, R.; Ranganath, Veena K.; Deal, Chad.** American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research*, 11(62), 2010, pp. 1515–1526. DOI 10.1002/acr.20295 © 2010, American College of Rheumatology.

2. **Ringold, Sarah.; Weiss, Pamela F.; Beukelman, Timothy.**;2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *ARTHRITIS*

& *RHEUMATISM*, 10(65), 2013, pp. 2499–2512. DOI 10.1002/art.38092 © 2013, American College of Rheumatology.

3. **Davies, Karen.; Cleary, Gavin.; Foster, Helen.; Hutchinson, Elizabeth.; Baildam Eileen.** BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2010, 49, pp.1406–1408.

4. **Revenco, N.; Cracea, A.; Eremciuc, R.; ș.a.** Artrita juvenilă idiopatică. PCN-7,49 pag. Chișinău, 2016.

5. **Remi, Ozawa.; Yutaka, Inaba.; Masaaki, Mori.** Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. *Mod Rheumatol*, 2012, 22, pp.558–564. DOI 10.1007/s10165-011-0540-6.

6. **Naylor, K.; Eastell, R.** Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7), pp.379-89.

7. **Stagi, Stefano.; Cavalli, Loredana.; Iurato, Chiara.** Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2013, 10(3), pp. 172-179.

8. **Sasigarn, A. Bowden, Robinson, Renee F., Carr, Roxane.** Prevalence of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Children With Osteopenia or Osteoporosis Referred to a Pediatric Metabolic Bone Clinic. *PEDIATRICS*, 6(121), 2008, pp.1585-1590.

9. **Vasile, I. Silviu.;Bistriceanu, Marian.** Studiul modificărilor masei osoase și ale markerilor metabolismului osos în osteoporoza tiroxinică. Implicații terapeutice. *Rezumat al lucrării de doctorat.* Craiova, 2011, pp.1-31.

© Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcâi, Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor, Nineli Revenco

Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Călcâi^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, Nadejda Lupușor^{1,2}, Nineli Revenco^{1,2}

EPILEPSIA LA COPILUL CU LEZIUNI CEREBRALE PERINATALE: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

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

SUMMARY

EPILEPSY IN CHILDREN WITH PERINATAL BRAIN INJURY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.

Longitudinal prospective case-control study included children with epilepsy selected from a group of children with perinatal brain injuries. It allowed an integrated research of pathogenetic, diagnostic and treatment aspects of the disease. We conducted clinical evaluations, electroencephalography, cerebral imaging, assessment of seric levels of neurotrophic factors (BDNF and CNTF). All the results were statistically synthesized and described and allowed to formulate conclusions and suggestions for the future.

ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА:
 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Было проведено комплексное эволютивно-проспективное, клинико-параклиническое комплексное исследование детей страдающих эпилепсией, которые были выбраны из группы детей с перинатальным поражением головного мозга, что позволило оценить особенности патогенеза, диагностики и лечения заболевания. Клинические, электроэнцефалографические и морфологические обследования, также, оценка уровней нейротрофических факторов (BDNF и CNTF) в сыворотке крови, позволили провести статистический синтез полученных данных, охарактеризовать полученные результаты, формулировать выводы и предложения на будущее.

Introducere. Epilepsia (EP) copilului este o boală cronică de etiologii variate, care presupune existența unei predispoziții spontane la crize recurente. Diagnosticul de EP este de maximă importanță, deoarece consecințele personale și sociale trebuie să se bazeze numai pe date solide [1, 2, 3]. Se consideră că epilepsiile sunt comune paraliziei cerebrale (PC) și apar la aproximativ 50% din acești copii. Epilepsiile insuficient controlate cu droguri antiepileptice pot complica neurodezvoltarea copilului. Este important să obținem date coerente privitor la modelul EP la fiecare pacient individual, inclusiv vârsta de debut, tipul și frecvența crizelor, la fel și medicația administrată [4].

Scopul studiului: Cercetarea integrală a aspectelor patogenetice, de diagnostic și de tratament al epilepsiei la copilul cu leziuni cerebrale perinatale.

Metodologia cercetării: a fost efectuat un studiu longitudinal prospectiv caz-control pe un lot de 1036 copii, cu vârsta cuprinsă între 1-3 și 48±12 luni, care au suportat leziuni cerebrale perinatale (LCP) cu variat grad de severitate. Copiii din studiu au fost distribuiți în felul următor: cu LCP de grad ușor (L_{GU}) – 422 cazuri, de grad moderat (L_{GM}) – 310, de grad sever (L_{GS}) – 304. Din toți copiii studiați au fost selectați

241 copii care au realizat EP. Lotul martor – 334 de copii „practic sănătoși”. Studiul a fost realizat în baza unui chestionar structurat în care au fost înregistrate toate datele referitoare la antecedentele familiale, personale și de boală ale copiilor investigați, rezultatele examenului clinic, paraclinic și ale tratamentului. Cu scop de precizare a diagnosticului, la suspecții pentru EP, a fost efectuată EEG, video-EEG (în incertitudinile diagnostice), RMN prin imagistică cerebrală. La 100 de copii cu LCP au fost apreciați factorii neurotrofici (FN) BDNF și CNTF din serul sangvin la analizatorul imunologic STAT FAX-303, operând prin metoda de analiză imunoenzimatică ELISA. Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultatele investigațiilor. La unii pacienți din L_{GM} și L_{GS} în evoluția LCP s-au dezvoltat EP structurale. La vârsta de 2 ani – 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) copii au prezentat EP. Printre EP au prevalat formele generalizate, comparativ cu cele focale. Cele mai multe EP s-au dezvoltat la copiii cu grad sever de afectare (tabelul 1).

Tabelul 1.

Frecvența EP întâlnite la copiii cu LCP, la vârsta de 2 ani (abs., %)

Forma EP	L_{GM} (n=310) Abs.	P±ES (%)	L_{GS} (n=304) Abs.	P±ES (%)	Total EP (n=259) Abs.	P±ES (%)
Generalizată	63	20,3±2,29	148	48,7±2,87	193	74,5±2,71
Focală	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	18,5±2,41
Total EP	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	100±0,00
Copii cu LCP	1036	8,1±0,85	1036	16,9±1,16	(din 1036)	25,0±1,35

Tabelul 2.

Tipul crizelor la copiii cu LCP (abs., %)

Tipul acceselor	L_{GM} (n=310)		L_{GS} (n=304)		Total (n=1036)	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P±ES (%)
Clonice	20	6,5±1,40	11	3,6±1,07	31	3,0±0,53
Tonice	11	3,5±1,05	29	9,5±1,68	40	3,9±0,60
Tonico-clonice	15	4,8±1,22	31	10,2±1,74	46	4,4±0,64
Mioclone	14	4,5±1,18	19	6,3±1,39	33	3,2±0,55
Polimorfe	-		27	8,9±1,63	27	2,6±0,49
Spasme infantile	3	1,0±0,56	31	10,2±1,74	34	3,3±0,55
Focale	21	6,8±1,43	27	8,9±1,63	48	4,6±0,65
Total:	84	27,1±2,52	175	57,6±2,83	259	25,0±1,35

EP înregistrate au reflectat localizarea focarului patologic la nivel cerebral. Ordinea frecvenței și variabilitatea acceselor epileptice este redată în tabelul 2.

În L_{GM} au prevalat formele ușoare, controlate cu droguri antiepileptice (DrAE). Rata crizelor generalizate în L_{GS} a constituit 148 (84,6%; 95_{CI} 81,87-87,33) cazuri, comparativ cu cele focale – 27 (15,4%; 95_{CI} 12,67-18,13). Crizele atestate frecvent (generalizate) au respectat topografia lezională cerebrală și au caracterizat particularitățile creierului la vârstele mici (imaturitate cerebrală și tendința de generalizare a focarului epileptic). Nu excludem faptul că în unele cazuri debutul focal anterior generalizării n-a fost observat.

EP s-au dezvoltat în special la copiii din L_{GM} și L_{GS} în cadrul PC – 180 (13,1%; 95_{CI} 12,19-14,01) cazuri: în L_{GM} – 36 (20%; 95_{CI} 17,02-22,98), asociate cu retard mental moderat – 33 (91,7%; 95_{CI} 87,09-96,31) și sever – 3 (8,3%; 95_{CI} 3,69-12,91) și în L_{GS} – 144 (80%; 95_{CI} 77,02-82,98), asociate cu retard mental moderat – 61 (42,4%; 95_{CI} 38,28-46,52), sever – 70 (48,6%; 95_{CI} 44,43-52,77) și profund – 13 (9%; 95_{CI} 6,61-11,39). Crizele generalizate au fost comune PC de formă tetraplegică și diplegică, iar crizele focale – PC hemiplelice. Spasmele infantile au fost diagnosticate la vârsta de sugăr, în majoritatea cazurilor la copiii cu tetraplegie spastică.

În studiu, crizele neonatale au precedat EP în 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35) cazuri. Majoritatea EP – 234 (90,3%; 95_{CI} 88,47-92,13) cazuri, au debutat la vârsta de sugăr: între 1 și 3 luni – 49 (18,9%; 95_{CI} 16,47-21,33), între 3 și 6 luni – 89 (34,4%; 95_{CI} 31,45-37,35), 6 și 9 luni – 53 (20,5%; 95_{CI} 17,99-23,01), 9 și 12 luni – 43 (16,6%; 95_{CI} 14,29-18,91) cazuri. 25 (9,7%; 95_{CI} 7,87-11,53) cazuri au debutat după vârsta de 1 an.

Deseori, la copiii de vârstă mică EP s-a asociat cu retard mental: „ușor” – 79 (30,5%; 95_{CI} 27,64-33,36), „moderat” – 94 (36,3% 95_{CI} 33,31-39,29), „sever” – 73 (28,2%; 95_{CI} 25,4-31), „profund” – 13 (5,0±1,36%; 95_{CI} 3,64-6,36) cazuri.

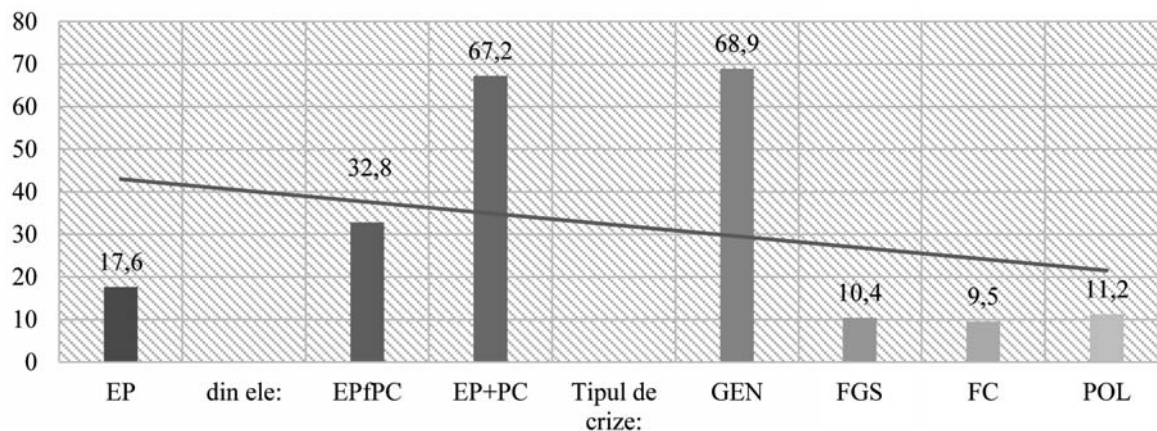
Crizele subtile s-au înregistrat la 34 (11,2%; 95_{CI} 9,39-13,01) copii din L_{GS} . S-au caracterizat prin modificări EEG, însă fără manifestări motorii evidente. La 5 (14,7%; 95_{CI} 8,63-20,77) subiecți s-a atestat o stare mentală provizoriu alterată, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu tresăriri musculare ritmice, la 3 (8,8%; 95_{CI} 3,94-13,66) – cu deviații oculare tonice etc. La 19 (55,9%; 95_{CI} 47,38-64,42) copii, crizele subtile au fost înregistrate la vârsta de 9–12 luni. S-a observat o prevalență a băieților – 20 (58,8%; 95_{CI} 50,36-67,24) cazuri. O parte din copii prezentau conștiență confuză – 14 (41,2%; 95_{CI} 32,76-49,64) cazuri. La 16 (47,1%; 95_{CI} 38,54-55,66) copii crizele subtile au fost precedate de convulsii scurte. În 12 (35,3%; 95_{CI} 27,1-43,5) cazuri s-a constatat status epileptic nonconvulsivant.

După vârsta de 2 ani, o parte din EP – 18 (6,9%; 95_{CI} 5,32-8,48) – s-au rezolvat, astfel că la 4–5 ani au rămas în evidență 241 (17,6%; 95_{CI} 16,57-18,63) copii cu EP, dintre care 79 (32,8%; 95_{CI} 29,78-35,82) cazuri pure, iar 162 (67,2%; 95_{CI} 64,18-70,22) – asociate cu PC. Au fost scoși de sub supraveghere copiii cu EP generalizată asociată cu PC forme ușoare (modificările EEG lipseau timp de 2 ani). Au prevalat crizele generalizate tonico-clonice (figura 1).

Modificările EEG de tip epileptic (vârfuri grupate, periodic generalizate, vârf-undă lentă și spike-undă lentă) s-au întâlnit la 259 (25%; 95_{CI} 23,65-26,35) copii la vârsta de 3–24 luni. Între 24 și 60 de luni, la o parte din copii (n=18) s-a stabilit remisiunea clinico-electrică a EP. Patternurile epileptiforme întâlnite în L_{GM} sunt prezentate în figura 2.

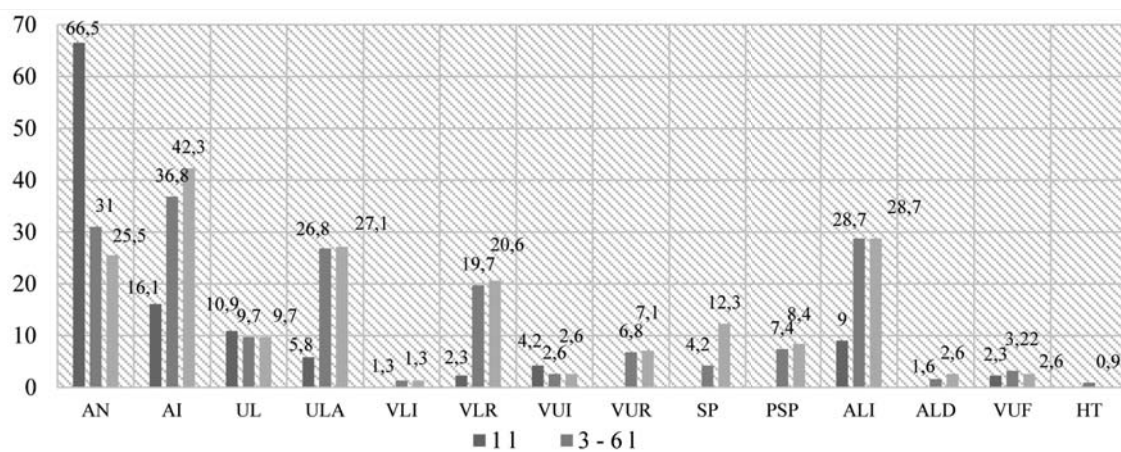
În L_{GS} majoritatea copiilor au prezentat modificări EEG exprimate prin diverse patternuri epileptiforme (figura 3).

Examenul imagistic prin RMN cerebrală, efectuat în rândul copiilor cu LCP, a permis identificarea modificărilor structurale la nivelul țesutului cerebral (figura 4).



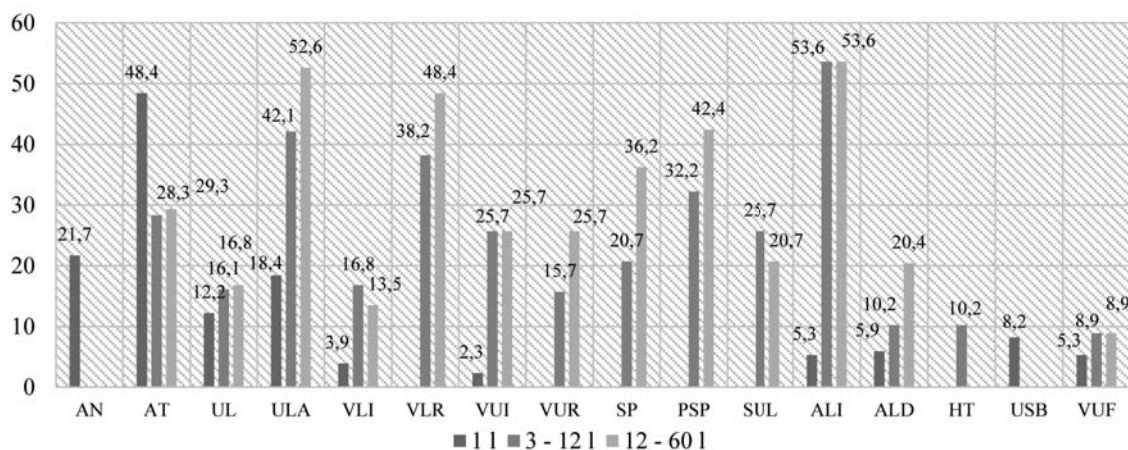
Notă: EPfPC – epilepsie fără PC, EP+PC – epilepsie cu PC, GEN – generalizate, FGS – focale generalizate secundar, FC – focale complexe, POL – polimorfe.

Fig. 1. Frecvența și formele EP la 3–5 ani (n=1370, %)



Notă: l – lună, AN – aspect normal, AI – activitate iritativă, UL – unde lente, ULA – unde lente ascuțite, VLI – vârfuri (lente) izolate, VLR – vârfuri (lente) regrupate, VUI – vârf-unde izolate, VUR – vârf-unde regrupate, SP – spike-uri, PSP – polispikes-uri, ALI – activitate lentă izolată, ALD – activitate lentă difuză, VUF – vârf-unde focale, HT – hipsaritmie tipică.

Fig. 2. Aspectul evolutiv al EEG la copiii din LGM (n=310, %)



Notă: AN – aspect normal, AT – aplatizarea traseului, UL – unde lente, ULA – unde lente ascuțite, VLI – vârfuri (lente) izolate, VLR – vârfuri (lente) regrupate, VUI – vârf-unde izolate, VUR – vârf-undă regrupată, SP – spike-uri, PSP – polispikes-uri, SUL – spike-undă lentă, ALI – activitate lentă izolată, ALD – activitate lentă difuză, HT – hipsaritmie tipică, USB – unde tip „suppression burst”, VUF – vârf-undă focală, l – lună.

Fig. 3. Aspecte EEG la copiii din LIC în evoluția vârstei (n=304, %)

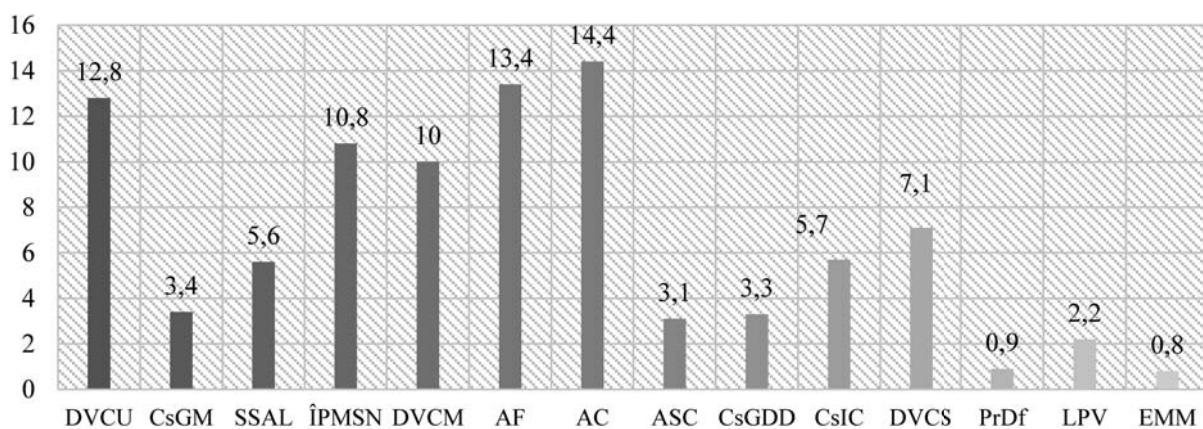
Prezența unei activități epileptice specifice pe traseele EEG la 34 (3,3%; 95_{CI} 2,75-5,85) pacienți fără accese a permis suspectarea crizelor subtile, ceea ce a facilitat stabilirea diagnosticului. Traseele înregistrate: descărcări epileptiforme periodice generalizate – 21 (61,8%; 95_{CI} 53,47-70,13) cazuri; descărcări epileptiforme periodice lateralizate – 9 (26,5%; 95_{CI} 18,93-34,07); status epileptic electric în timpul som-

nului lent (ESES) – 4 (11,8%; 95_{CI} 6,27-17,33) cazuri.

Cercetarea nivelului FN (BDNF și CNTF) în LCP (la 1-3 luni și 12 luni) a permis aprecierea unor valori scăzute ale acestor FN la copiii cu risc crescut de dezvoltare a EP, comparativ cu copiii „practic sănătoși”, ex.: la 1-3 luni BDNF (1004,33; 95_{CI} 1002-1008 pg/mL) și CNTF (8,1; 95_{CI} 7,4-8,6 pg/mL) (tabelul 3).

Tabelul 3.

Concentrațiile serice ale BDNF și CNTF la 1-3 luni la copiii cu risc de EP (abs., %)								
Lorul de studiu	Concentrații serice ale FN							
	BDNF (pg/mL)				CNTF (pg/mL)			
	Nivelul seric	95 _{CI}	p	RR	Nivelul seric	95 _{CI}	p	RR
L _{GM}	887,9	875,4-900,4	p<0,001	2,2	5,66	5,56-5,76	p<0,001	2,4
L _{GS}	760,4	750,4-770,4	p<0,001	>2,5	4,77	4,72-4,82	p<0,001	>2,5
L _{GS}	654	553-755	p<0,001	>2,5	4,2	3,55-3,89	p<0,001	>2,5

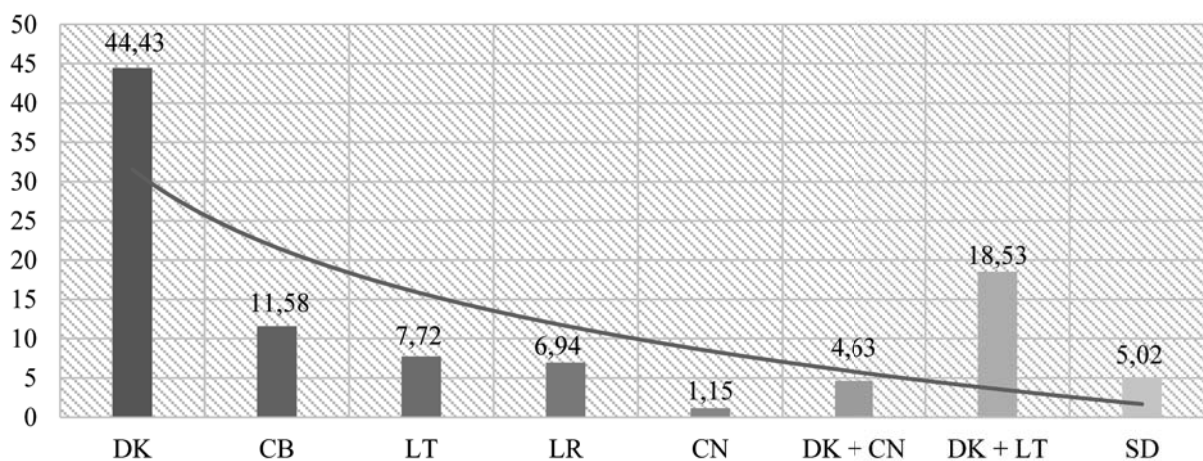


Notă: DVC – dilatarea ventriculelor cerebrale (U – ușoară, M – medie, S – severă), CsGM – chisturi gliotice minore, SSAL – spațiul subarahnoidian lărgit, ÎPMSN – întârzierea proceselor de mielinizare a structurilor nervoase, AF – atrofie frontală, AC – atrofie corticală, ASC – atrofie subcorticală, CsGDD – chisturi gliotice de diferite dimensiuni, CsIC – chisturi intracerebrale unilaterale, PrDf – porencefalie difuză, LPV – leucomalacie periventriculară, EMM – encefalomalacie multichistică.

Fig. 4. Tipurile modificărilor structurale cerebrale în LCP (n=1036, %)

Majoritatea crizelor epileptice au fost controlate cu DrAE, în funcție de tipul crizei: valproat de sodiu (depakină) – în crizele generalizate, carbamazepină – în cele focale, lamotrigină sau topiramatul – generalizate, leviteracetam – focale, clonazepam – în crizele gene-

ralizate, combinațiile depakină cu clonazepam sau depakină cu lamotrigină, sau Synacthen Depot, în caz de farmacorezistență. Cel mai indicat preparat a fost depakină și combinația depakină + lamotrigină (figura 5).



Notă: DK – depakină, CB – carbamazepină, LT – lamotrigină, LR – leviteracetam, CN – clonazepam, DK+CN – depakină + clonazepam, DK+LT – depakină + lamotrigină, SD – Synacthen Depot.

Fig. 5. Tratamentul copiilor cu diverse forme de EP (n=259, %)

Discuții. EP este cea mai răspândită afecțiune primară a creierului, care reprezintă o cauză de morbiditate pediatrică, întâlnindu-se cu o frecvență mare la sugar și copilul mic, iar depistarea epilepsiilor deseori prezintă dificultăți, acestea făcându-se responsabile de declinul psihomotor. Recunoașterea bolii se bazează pe definiția operațională (practică) a EP, formulată în anul 2014 de către o comisie de experți din cadrul ILAE, conform căreia EP este o boală a creierului definită de oricare din următoarele condiții: (1) Două crize neprovocate (sau reflexe) care apar cel puțin cu

un interval > 24 h distanță; (2) O criză neprovocată (sau reflexă) și o probabilitate de crize similare pe viitor cu risc înalt de recurență (cel puțin 60%), după două convulsii neprovocate, care apar în următorii 10 ani; (3) Cel puțin 2 crize în cadrul epilepsiei reflexe. Prezența diagnosticului de sindrom epileptic [5, 6]. Cauzele acestei boli pot fi multiple, începând de la: (A) Genetice; (B) Structural-metabolice; (C) Necunoscute [7].

Astfel, EP simptomatice au fost redenumite *structurale* sau *structural-metabolice* (conform clasificării

moderne a ILAE) [5, 8], scopul fiind de a le putea separa de conceptul genetic, deoarece ambele sunt deseori inseparabile.

Prejudiciile creierului suportate în perioada perinatală plasează mulți copii pe o traiectorie de dezvoltare structurală anormală, cu consecințe funcționale grave, printre care și EP [9]. Există numeroase obstacole în calea studiului psihopatologic, clinic, de diagnostic și de tratament la copiii cu EP și alte tulburări neuropsihologice. Acestea includ următoarele aspecte: calendarul complex evolutiv în apariția deficitelor specifice, lipsa definițiilor consecințelor unor leziuni cerebrale, utilizarea incorectă a rezultatelor variabile și studii longitudinale pe eșantioane de dimensiuni modeste, cu utilizarea proiectelor de perspectivă [10].

Dezideratele principale în certificarea diagnosticului de EP sunt următoarele: acuratețe în evaluarea cazului, o anamneză convingătoare (descrierea accesului, filmarea crizelor), examenul clinic general și cel neurologic, înregistrările EEG (în caz de necesitate, video-EEG) și descrierea corectă a traseelor, explorări prin imagistică cerebrală și studii neuropsihologice etc. [8, 11].

EP structurală este una dintre entitățile care se dezvoltă la copiii cu leziuni cerebrale [11, 12]. Poate asocia deseori retard mental și frecvent debutează la o vârstă mică. Aceste tipuri de EP au debutat la copiii din L_{GM} și L_{GS} .

Cea mai vulnerabilă vârstă pentru debutul EP este cea de sugar, ceea ce s-a constatat și în studiul nostru. Această vârstă își are particularitățile sale predispozante pentru dezvoltarea crizelor (pragul convulsivant scăzut și excesul de excitație). Este cunoscut faptul că în perioada de nou-născut, crizele epileptice pot preceda EP, se declanșează, apoi dispar, pentru a reapare la o vârstă mai mare [5, 8].

Din studiu se observă că vârsta de vârf de dezvoltare a crizelor este cea de 3–6 luni, când SNC se află în proces de mielinizare activă. Cu cât mai timpuriu debutează crizele, cu atât mai mare este riscul de dezvoltare a retardului mental.

Dificultatea diagnosticului la copiii cu retard mental este deseori cauzată de vizualizarea și descrierea incorectă a evenimentelor epileptice de către aparținători, copiii lor fiind deseori în stare de continuă „obnubilare” mentală (crize obscure).

Crizele subtile sau oculte au fost înregistrate pe traseele EEG. Astfel de crize pot fi depistate ocazional la bolnavii cu PC. Ele pot asocia handicapul sever, dar uneori pot deveni ele însele responsabile de handicapul în creștere. Crizele subtile reprezintă o problemă majoră, cu un risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, ca urmare a faptului că ele nu se manifestă prin crize motorii, însă se exprimă clinic prin status mental alterat și tulburări comportamentale [13, 14]. Această stare este greu de diagnosticat la copii, deoarece schimbările de comportament și de

conștiință nu pot fi la fel de ușor recunoscute ca la pacienții adulți.

EEG este unicul și cel mai sigur test de apreciere a EP, care a facilitat stabilirea diagnosticului și a tipului de criză epileptică, selectarea medicației specifice, precum și controlul eficienței tratamentului.

EEG facilitează aprecierea modificărilor bioelectrice cerebrale și elucidarea mecanismelor neurofiziologice ale EP [13, 15], reprezentând examenul de elecție în diagnosticarea EP, care permite diferențierea crizelor epileptice de cele neepileptice, totodată are valoare prognostică [16], reflectă activitatea electrică a creierului în diverse regiuni (cortex, structurile subcorticale și tronculare) [17]. Într-un studiu recent se arată importanța variabilității clinico-electroencefalografice și se insistă asupra importanței diagnosticării timpurii a copiilor cu EP și encefalopatii epileptice [18].

Profilul anomaliilor neurofiziologice la copiii din studiul de față a fost variabil, caracterizând tipul acceselor. Anomaliile EEG întâlnite în LCP între 3 și 24 de luni, exprimate prin activitate lentă izolată ($p < 0,001$), activitate lentă difuză și trasee dominate de vârfuri grupate periodic generalizate ($p > 0,05$), denotă o frecvență redusă a activității bioelectrice cerebrale și semnifică prezența pragului convulsivant scăzut, cu un risc crescut de dezvoltare în viitor a EP ($r_{xy} = -0,42$). Traseele dominate de vârf-undă lentă și spike-undă lentă denotă activitate epileptiformă comună copiilor cu LCP. Astfel de copii trebuie să fie evaluați în dinamică prin probe clinico-neuropsihologice și examene EEG.

Patternurile EEG, înregistrate interictal la copiii din L_{GS} , în special în epilepsiile generalizate, au fost exprimate prin modificări variabile, însumând aproximativ 9–11 tipuri de trasee ($r_{xy} = -0,72$). În această ordine de idei, am observat prezența descărcărilor generalizate (complexe vârf-undă lente) la debutul crizelor, astfel încât: crizele tonice s-au asociat cu activitate paroxistică rapidă, cele tonico-clonice – cu unde lente ascuțite, vârfuri (lente) regrupate și spike-uri, cele atone – cu polispikes-uri și polivârfuri, cele mioclonice – cu polispikes-uri, undă lentă și spike-undă lentă. Traseele hipersaritmice au însoțit EEG interictal la copiii cu sindromul West, fiind reprezentate de hipersaritmia tipică și cea modificată. Prezența traseelor de tip „suppression burst” ($p < 0,001$) la vârsta de 1-3 luni în acest grup sugerează un prognostic neurologic nefavorabil.

Crizele subtile reprezintă o problemă clinică majoră în neurologia pediatrică, cu risc înalt de morbiditate. Acestea sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu se manifestă prin crize motorii, dar se exprimă clinic prin status mental alterat și tulburări comportamentale [13, 19]. Înregistrările video-EEG indică prezența crizelor. Astfel de crize sunt responsabile de deficiențele cognitive, în special când debutează timpuriu și nu sunt recunoscute.

În studiul nostru traseele EEG au corelat statistic semnificativ cu prezența EP ($r_{xy} = 0,42$). Traseul de

tip ESES, exprimat printr-un pattern EEG cu activitate epileptiformă permanentă, continuă, difuză de vârf-undă lentă în faza somnului lent, s-a dezvoltat în absența crizelor motorii și s-a asociat cu regres în neurodezvoltare.

Examenul imagistic este important și trebuie să devină unul de rutină la toți copiii cu LCP (în special, la vârsta de n.n. și sugar), în vederea depistării modificărilor țesutului cerebral, ceea ce permite aprecierea etiologiei și a prognosticului EP și, de asemenea, sugerează proveniența acceselor epileptice și favorizează diagnosticarea cauzelor EP. Thayyil S. et al. relatează că estimarea precisă a rezultatelor neurodezvoltării în LCP este importantă pentru managementul clinic și evaluarea terapiilor neuroprotectoare, iar RMN rămâne un marker important de apreciere a rezultatelor neuropsihice după 1 lună [20].

Tablourile imagistice depistate au subsemnat modificările structurale ale țesutului cerebral și au corelat cu manifestările clinice ale EP. De exemplu, unul dintre modelele imagistice lezionale atestate la copiii născuți la termen cu LCP au fost dominate de leziuni cerebrale bilaterale sau asimetrice (chisturi intracerebrale), descrise anterior, care s-au întâlnit în EP generalizate. La copii cu convulsii polimorfe s-au depistat următoarele anomalii imagistice: atrofii corticale, frontale și subcorticale, ventriculomegalii, cavități poncefalice, dilatarea spațiilor subarahnoidiene. Accesele focale s-au asociat cu următoarele modificări structurale: chisturi intracerebrale și cavități poncefalice unilaterale. Am obținut corelații medii ($r_{xy} = -0,53$) între anomaliile RMN și unele forme de EP controlate medicamentos, ceea ce denotă o evoluție relativ pozitivă a bolii, iar corelația cu EP farmacorezistente ($r_{xy} = -0,72$) reflectă un prognostic rezervat.

Mai multe studii reflectă importanța FN în procesele de neurodezvoltare. Fujita K. et al. menționează că BDNF este important în supraviețuirea, întreținerea și diferențierea țesutului nervos, protejând creierul în condiții nefavorabile [21]. Astfel că, în caz de ischemie cerebrală, expresia normală a BDNF poate fi afectată [22]. Nivelul înalt al FN asigură regresul anomaliilor neurologice până la conservarea defectului morfologic, provocat de leziune [23]. Se menționează că în cadrul ischemiei cerebrale are loc afectarea neuromediatorilor, neuropeptidelor, citokinelor, factorilor trofici, hormonilor și receptorilor lor, care în mod obișnuit funcționează într-un sistem unificat [23]. Faptul că în procesele ischemice se distrug proteinele condiționează un deficit al FN, argumentat de scăderea nivelului de ATP [24]. Luând în considerare rezultatele acestor studii și ale studiului nostru, deficitul de FN se evidențiază în cadrul LCP, condiționând insuficiența asigurării trofice și afectarea țesutului cerebral cu consecințe la distanță.

De asemenea, unii autori leagă EP de polimorfismul genic al BDNF. Niveluri scăzute ale BDNF au

fost apreciate la adulții cu EP [25]. Un alt studiu, realizat recent pe pacienți cu EP focală, a indicat o posibilă asociere cu genotipul C270T al genei BDNF la copiii cu EP posttraumatică. Se sugerează că alela T a genei BDNF influențează pro-BDNF, scăzând concentrația BDNF-matur, care reduce protecția neuronilor din mediul toxic, iar activitatea extracelulară a pro-BDNF poate contribui la dezvoltarea EP cronice [26].

Autorii unui studiu experimental pe modele de șobolani cu EP de lob temporal se pronunță că BDNF ar putea juca un rol critic în dezvoltarea EP. Studiul a stabilit o creștere a semnalizării BDNF/TrkB privind dezvoltarea progresivă a crizelor hipocampice și a sugerat importanța cercetărilor viitoare pentru prevenirea mecanismelor epileptogenezei în populațiile de copii cu risc [27]. Studiile recente sugerează reglementarea BDNF pentru inhibarea epileptogenezei [28] și inițierea studiilor de perspectivă pentru cercetarea influenței BDNF/TrkB în creierul normal, precum și în cel epileptic [29].

Garcia N. et al. susțin că CNTF și CNTFR α au efecte trofice și de întreținere a mai multor tipuri de neuroni periferici și centrali, dar și a neurogliei și a celulelor din afara sistemului nervos [30]. Alți autori sugerează necesitatea administrării preparatelor care conțin CNTF la toți pacienții cu leziuni cerebrale la etapele timpurii ale bolii [31].

Studiul realizat de noi a confirmat ipoteza că modificările trofice ale țesutului cerebral sunt întreținute de deficitul FN, care persistă în LCP. Analizând expunerile autorilor referitoare la importanța FN (BDNF și CNTF), sugerăm implicarea lui în procesele de neurodezvoltare, ameliorând funcțiile motorii și cognitive.

Calcularea riscului bolii epileptice în cazul BDNF (RR=1,9, $r_{xy} = -0,946$) și CNTF (RR=2,2, $r_{xy} = -0,948$) a sugerat un risc moderat de apariție a EP în L_{GM}. La copiii din L_{GS} valorile semnificativ scăzute ale FN sugerau un risc major de probleme neurologice și EP severe: BDNF (RR=2,9, $r_{xy} = -0,902$) și CNTF (RR=3,8, $r_{xy} = -0,956$). În evoluție, la vârsta de 12 luni valorile absolute semnificativ scăzute ale BDNF și CNTF corelau cu anomaliile imagistice și EEG. Valorile relative ale BDNF s-au majorat cu 25% la 12 luni comparativ cu 3 luni la pacienții cu EP, iar cele ale CNTF – cu 32%, ceea ce explică rolul intrinsec al acestor FN în procesele de neurodezvoltare, pe de o parte, și pe de altă parte, implicarea lor în procesele de epileptogeneză și în modelele epigenice de dezvoltare a epilepsiei.

S-a observat o corelație puternică între valorile scăzute ale FN: BDNF ($r_{xy} = -0,59$) și CNTF ($r_{xy} = -0,64$) și tulburările structurale ale creierului, ceea ce a permis înțelegerea unor laturi patogenetice ale EP.

Au fost determinate corelații între concentrațiile serice ale FN la 1–3 luni, modificările EEG și riscul de dezvoltare a EP: în EP cu forme ușoare (rezolvate): BDNF – $r_{xy} = -0,24$ și CNTF – $r_{xy} = -0,22$, indică o evoluție favorabilă a bolii; în EP cu forme medii: BDNF

$-r_{xy} = -0,32$, $CNTF - r_{xy} = -0,39$, indică necesitatea controlului medicamentos cu DrAE pe termen lung; iar în EP cu forme severe: $BDNF - r_{xy} = -0,72$, $CNTF - r_{xy} = 0,74$, datele sugerează dezvoltarea farmacorezistenței și evoluție spre encefalopatii epileptice, cu tulburarea severă a proceselor neurofiziologice.

Nivelurile scăzute ale BDNF și CNTF (obținute în cadrul studiului) la copiii cu LCP și EP confirmă opiniile noastre despre implicarea acestora în procesele de neurodezvoltare. Cu cât nivelurile BDNF și CNTF sunt mai scăzute, cu atât gradul de suferință al funcțiilor creierului este mai sever. Rezultatele obținute în studiu și sinteza datelor din literatură confirmă faptul că BDNF și CNTF reprezintă biomarkeri importanți în aprecierea gradului de suferință al SNC și celui de neurodezvoltare. Variații mari ale concentrațiilor FN au fost observate și la pacienții cu EP în evoluția creșterii, ceea ce argumentează intensitatea crescută a proceselor neuroplastice la ei și implicarea lor în procesele de epileptogeneză.

Unii autori susțin că administrarea CNTF-coloagen într-un model experimental pe culturi de celule promovează supraviețuirea, migrația, proliferarea și diferențierea celulelor neuronale stem/precursoroase după prejudiciul SNC. Acest sistem poate fi folosit pentru a spori micromediul în zona lezată a SNC [32]. Studiile de viitor urmează să aprecieze efectele CNTF, în special asupra pacienților cu PC și EP. Se sugerează administrarea CNTF cu scop de profilaxie a crizelor epileptice [33].

Luând în considerare mecanismele de acțiune ale BDNF și CNTF și concentrațiile serice scăzute la bolnavii cu LCP și EP, sugerăm necesitatea administrării acestor FN în etapele inițiale ale bolii. Probabil că creșterea semnificativă a valorilor BDNF și CNTF la bolnavii cu EP indică rolul lor reglator și neuroprotector în această boală, pe de o parte, iar pe de alta, necesitatea inițierii preparatelor cu efecte de reglare a proceselor autoimune în această maladie.

Împărtășim opiniile mai multor cercetători, precum că BDNF și CNTF întrețin maturizarea celulelor nervoase, protejează neuronii corticali de destrucție, de asemenea ameliorează neuroplasticitatea și abilitățile de neurodezvoltare. Copiii care au suportat leziuni cerebrale de grad ușor sau mediu au un suport neurotrofic scăzut, de aceea necesită corecție cu preparate neuroprotectoare, începând cu vârstele mici.

Concluzii:

1. Epilepsiile structurale se întâlnesc frecvent printre copiii cu leziuni cerebrale perinatale (23,3%) de grad moderat (21,3%) și ever (57,6%), sunt comune copiilor cu paralizie cerebrală și condiționează declinul neuropsihic.

2. Epilepsiile generalizate prevalează ca frecvență (80,1%), comparativ cu cele focale (19,9%) la sugarii cu leziuni cerebrale perinatale, vârsta de sugar fiind decisivă în debutul epilepsiilor structurale (97,1%).

3. Examenul imagistic, ca și cel electroencefalografic, este oportun în cadrul leziunilor cerebrale, în vederea confirmării anomaliilor structurale și celor neurofuncționale, ceea ce permite aprecierea etiologiei, managementului de diagnostic, conduitei terapeutice și a prognosticului epilepsiilor.

4. Corelațiile statistice directe dintre nivelurile serice ale BDNF și CNTF (la 3 luni, $r_{xy} = 0,939$, și la 12 luni, $r_{xy} = 0,844$) notifică valoarea lor ca biomarkeri importanți ai neurodezvoltării, precum și ai gradului de suferință neuronală. Severitatea epilepsiei depinde, în mare parte, de concentrațiile semnificativ scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF).

5. Legăturile indirecte puternice între modificările imagistice cerebrale, cele neurofiziologice și valorile absolute scăzute ale factorilor neurotrofici (BDNF și CNTF), denotă probabilitatea dezvoltării epilepsiei la copiii cu leziuni cerebrale perinatale și evocă necesitatea administrării terapiilor preventive neuroprotectoare în etape timpurii ale bolii.

Bibliografie.

1. Groppa S, Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.

2. Knezevic-Pojancev M. Greșeli de diagnostic și terapie în epileptologia copilului. În: Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România, 2011, 14(4): 27-37.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline, London (UK): (NICE), 2012, Chapter 9, 137: 119–129.

4. Boyd RN, Jordan R, Parezzer L et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. In: BMC Neurology, 2013, 13: 57.

5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. In: Epilepsia, 2014, 55(4): 475–482.

6. Scheffer IE, French J, Hirsch E et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate – Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. In: Epilepsia, 2016, 1–8. doi: 10.1002/epi4.5

7. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. In: J Epilepsia, 2011, 52(6):1058–1062.

8. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. Neural Plast, 2016, 2016: 4901014. doi: 10.1155/2016/4901014.

9. Kirton A, deVeber G. Life After Perinatal Stroke. In: J. Stroke, 2013, 44(11): 3265-3271.

10. Ricci D, Mercuri E, Barnett A et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with

perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. In: *Stroke*, 2008, 39(2): 403–410.

11. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: Артсервис. 2011. 680 с.

12. Knezevic-Pojancev M, Mikov A. Epilepsia la copiii cu paralizie cerebrală. În: *Rev Neurologie și Psihiatrie a copilului și adolescentului din România*, 2010, 13(3): 103-109.

13. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. In: *Epilepsia*, 2007, 48(8): 39–41.

14. Гузева ВИ. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. Москва: Медицинское информационное агентство. 2007. 568 с.

15. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. In: *Pediatrics*, 2010, 125(2): 358-366.

16. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, et al. Can We Predict Functional Outcome in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy by the Combination of Neuroimaging and Electroencephalography? In: *Pediatr. Neonatal*, 2015, 56(5): 307-316.

17. Niedermeyer E, Lopes D, Silva F. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Fifth Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005.

18. Micheu CI. Variabilitatea modelelor clinico-electroencefalografice în encefalopatiile epileptice la copil. In: *Rev. Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*, 2014, 17(2): 27-36.

19. Brophy GM, Bell R, Claassen J et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. In: *Neurocrit Care*. 2012, 17(1): 3-23.

20. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers for predicting neurodevelopmental outcome following neonatal encephalopathy: a meta-analysis. In: *Pediatrics*, 2010, 125(2): 382-395.

21. Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E et al. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. In: *Placenta*, 2011, 32(10): 737–744.

22. Mureșanu D. Factorii neurotrofici. București: Librispress, 2002, 85-113, 131-151, 163-168, 223-299.

23. Gusev E, Skvortsova VI. Secondary Neuroprotection. In: *Brain Ischemia*, 2003, 285-351.

24. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. In: *Pediatr. Int.*, 2011, 53(4): 454-462.

25. LaFrance WC, Leaver JK, Stopa EG et al. Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. In: *Neurology*, 2010, 75(14): 1285–1291.

26. Unalp A, Bora E, Cankaya T et al. Lack of Association of Childhood Partial Epilepsy with Brain Derived Neurotrophic Factor Gene. In: *Scientific World J.*, 2014, 55(4): 475-482.

27. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. În: *Neurobiology of Disease*, 2011, 42(1): 35–47.

28. Landweer S. Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report. In: *Epilept.*, 2008, 25: 35-42.

29. Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor and Epilepsy – A Missing Link? In: *Epilepsy Curr.*, 2005, 5(3): 83–88.

30. Garcia N, Santafe MM, Toma's M et al. Exogenous ciliary neurotrophic factor (CNTF) reduces synaptic depression during repetitive stimulation. In: *J. Peripheral Nerv. System*, 2012, 17(3): 312–323.

31. Hadjiu E, Hadjiu S, Revenco N, Calcii C, Iliciuc I. The role of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in the treatment of specific developmental motor disorders in infant. In: *Europ. J. Neurology*, 2014, 21(Issue Supplement s1 PP3036): 557.

32. Yang Z, Qiao H, Li X. Effects of the CNTF-collagen gel-controlled delivery system on rat neural stem/progenitor cells behavior. In: *Sci. China Life Sci.*, 2010, 53: 504-510.

33. Bechstein M, Häussler U, Neef M et al. CNTF-mediated preactivation of astrocytes attenuates neuronal damage and epileptiform activity in experimental epilepsy. In: *Exp. Neurol.*, 2012, 236(1): 141-150.

Tatiana Raba

SINDROMUL HEPATORENAL LA COPII: PROBLEME DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)

SUMMARY

PEDIATRIC HEPATORENAL SYNDROME: CHALLENGES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Hepatorenal syndrome (HRS) is a functional, reversible form of acute kidney injury in patients with acute or chronic severe liver disease in the absence of any other identifiable causes of renal pathology. The condition is characterized by peripheral vasodilation with subsequent profound intrarenal vasoconstriction, resulting in decreased glomerular filtration. Renal vasoconstriction starts early in patients with liver disease, even before renal dysfunction is clinically evident. Hepatorenal syndrome is an exclusion diagnosis. Two types of HRS are described. Type 1 HRS is mainly associated with acute liver failure. It is characterized by rapid deterioration of renal function that usually occurs within 2 weeks, with an increase in serum creatinine and a substantial decrease in the glomerular filtration rate (GFR). Hyponatremia and other electrolyte abnormalities are common findings. Type 2 HRS has a more insidious onset and is characterized by a steady and progressive decline in the renal function over weeks and sometimes months, as well as recurrent, diuretic-resistant ascites. It generally occurs more often in patients with hepatic dysfunction less severe than that observed in type 1. Both type 1 and type 2 HRS are associated with a poor prognosis. Terlipressin, a vasopressin analogue, and albuminum 10% is the agent of choice for HRS therapy for children aimed at the promotion of intrahospital survival for the subsequent referral to liver transplantation.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гепаторенальный синдром (ГРС) это функциональная острая почечная недостаточность, которая развивается как осложнение острого или хронического декомпенсированного заболевания печени, на фоне существующей печеночной недостаточности. Механизм развития ГРС включает уменьшение кровотока в почечных клубочках в следствии вазоконстрикции сосудов почек, при увеличении кровотока в портальной системе, уменьшении объема циркулирующей крови и установление артериальной гипотонии. Описаны два клинических типа ГРС 1 и 2. Диагноз ГРС устанавливается методом исключения, а дифференциальный диагноз предполагает исключение паренхиматозных и констриктивных заболеваний почек. Предотвращение ГРС состоит в тщательном мониторинге жизненно важных показателей, снижении дозы или отмене диуретиков у пациента с печеночной недостаточностью. Препаратом выбора для лечения ГРС у детей является терлипессин, системный вазоконстриктор, в сочетании с внутривенным введением альбумина 10%, которые позволяют продлить выживаемость пациентов. В случае отсутствия терапевтического эффекта, с целью повышения внутригоспитальной выживаемости, дети с декомпенсированным заболеванием печени и ГРС по жизненным показаниям направляются на трансплантацию печени.

Introducere. Sindromul hepatorenal (SHR) este o complicație comună a bolii sau cirozei hepatice decompensate, caracterizată prin insuficiență renală acută (AKI–Acute Kidney Injury) și tulburări majore circulatorii renale dezvoltate prin mecanism de vasoconstricție intensă, însoțită de scăderea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară [1,3]. Cauzele cele mai frecvente ale SHR la copii sunt hepatitele virale acute (50%), ciroza biliară în urma atreziei căilor biliare, maladia Wilson, hepatita autoimună, maladiile hepatice limfo-proliferative, cu o incidență în jur de 20% în ciroza hepatică decompensată [1,4]. Criteriile de diagnostic ale SHR au fost stabilite de Internatio-

nal Club of Ascites (1996) și revizuite în 2015 [1,5]. Conform ICA-AKI, sindromul hepatorenal include următoarele criterii: prezența bolii hepatice acute sau a cirozei hepatice cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală; rată scăzută a filtratului glomerular cu creatinină serică >133 mmol (sau >1,5 mg/dl); diminuarea Na urinar sub 10 mEq/l; lipsa răspunsului terapeutic susținut după anularea diureticelor; proteinurie < 0,5 g/zi, microhematurie sub 50 celule/câmp, absența semnelor de afectare renală ecografic și rinichi normali structural în I parte a evoluției maladiei [3,6,10]. SHR se deosebește de insuficiența acută prerenală prin faptul că aceasta apare concomitent

cu insuficiența hepatică acută [2,4,9]. Subaprecierea semnelor clinico-paraclinice și lipsa controlului terapeutic duce la dezvoltarea necrozei tubulare renale acute în a II-a parte a maladiei, iar diagnosticul diferențial devenind dificil [3,8,11].

Mecanismele patogenetice în SHR la copii includ instalarea în lanț a tulburărilor severe prin vasodilatație splanhnică, reducere a volumului sangvin arterial periferic, diminuare a debitului cardiac, vasoconstricție vasculară sistemică de rezistență în circulația renală și cerebrală, activarea sistemului angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatico-renal [3,5,12]. Ca rezultat al acestor tulburări are loc eliberarea crescută de vasopresină (hormon anti-diuretic), hiperproducția de prostaglandine, endotelină I-II, leucotrine cu progresarea ischemiei vasculare renale și instalarea sindromului hepatorenal [1,4,10].

Există 2 tipuri evolutive de SHR [1,3,4]. Tipul 1 se caracterizează prin insuficiență renală spontană și rapid progresivă, manifestată prin creatinina serică > 2,5 mg/dl și clearance-ul creatininei la mai puțin de 20 ml/min, hipotensiune arterială, hiponatriemie și alte tulburări electrolitice comune [6,8]. Prognosticul SHR tip 1 este sever, cu o rată de mortalitate peste 50% timp de 2 săptămâni de la debut și 90% timp de 3 luni, prin progresarea semnelor clinice de insuficiență hepatică și renală sau hemoragii din varicele esofagiene [1,3,4,11]. SHR de tip 2 apare la pacienții cu ascită refractară la terapia cu diuretice, cu dezvoltarea lentă a insuficienței renale acute în câteva luni și manifestări clinico-paraclinice moderate cu creatinina serică 1,25-2,5 mg/dl sau 113-226 mmol/l, cu un prognostic rezervat, similar SHR tip 1 într-o perioadă de 4-6 luni, cu risc major de deces în lipsa transplantului hepatic [1,3,8,11].

Incidența SHR la copii în plan global nu este cunoscută, fiind raportate date pe un număr mic de pacienți [5,7,13]. La adulți probabilitatea SHR în ciroza hepatică este de 18-20% la 1 an de la confirmare și 11,4 - 38-40% – la o durată mai mare de 5 ani de evoluție a bolii decompensate cu ascită [1,3,4]. Printre factorii predispozanți în SHR sunt: infecția bacteriană (57%), hemoragia digestivă (36%), paracenteza curativă cu eliberarea voluminoasă a lichidului ascitic (7%), administrarea de antiinflamatori nonsteroidici și a dozelor majorate de diuretice [3,4,6]. Drept factori de risc în dezvoltarea SHR la copii sunt: atrezia căilor biliare, hepatitele virale B și C acute sau cronice (50%), hepatitele toxice medicamentoase prin supradozare de aminoacetofen, maladia Wilson cu insuficiență acută sau cronică hepatică, tumorile maligne hepatice, hepatita autoimună [2,3,5,7]. Este important ca SHR să nu fie confundat cu sindromul pseudohepatorenal pentru care este caracteristică instalarea simultană a IHA și IRA [2,4,9].

Manifestările clinice ale SHR la copii nu sunt specifice și includ prezența supraoboselii, asteniei, dis-

geuziei (modificarea senzațiilor gustative), icterului, ascitei, rețelei venoase vasculare dilatată abdominal, semnelor de coagulopatie, hemoragiei digestive superioare sau inferioare, oliguriei, edemelor periferice [4,12,13]. Confirmarea diagnosticului se va face în conformitate cu criteriile noi revăzute, prin excluderea altor factori de insuficiență renală, în lipsa nefropatiei obstructive, maladiilor parenchimatose renale preexistente și a modificărilor structurale în rinichi confirmate prin biopsie renală [2,3,10].

Principiile terapiei conservatoare în SHR au fost recent reactualizate și prevăd următoarele: revederea terapiei cu diuretice (diminuarea dozelor sau anularea lor), administrarea vasoconstrictorilor (terlipresina, sandostatina sau octreotidul) în combinație cu midodrina și expansiunea volumului plasmatic cu plasmă și albumină 10% [3,5,7,13]. Managementul terapeutic al SHR include administrarea concomitentă a pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei sau al peritonitei spontane bacteriene (cefalosporine generația III, ciprofloxacine etc); corecția sindromală a coagulopatiei și tulburărilor electrolitice, iar în ascita refractară se recomandă efectuarea paracentezei și monitorizarea efectelor adverse ale terapiei vasoconstrictoare [3,5,7,13]. La prezența semnelor de hipertensiune portală cu varice esofagiene se recomandă tratamentul chirurgical [5,7,8]. Administrarea dopaminei (simpatomimetic), a N-acetilcisteinei (antioxidant) sau a tolvaptanului în hiponatriemie poate crește rata de supraviețuire a bolnavilor cu SHR [1,3,4,8]. Drept tratament opțional poate fi utilizată hemodializa, terapia continuă de substituție renală, dializa extracorporală hepatică cu utilizarea albuminei prin intermediul sistemului MARS [1,3,4]. Cu scop de decompresie a circulației splanhnice și diminuare a creatininei serice poate fi utilizată metoda alternativă de șuntare intrahepatică transjugulară portosistemică (TIPS) [1,3,4,11].

Prognosticul ambelor tipuri de SHR la copii este rezervat, iar diagnosticul diferențial cu necroza tubulară acută în caz de evoluție progresivă este dificil [4]. Diagnosticul SHR se va efectua prin excludere, iar evoluția necontrolată terapeutic a maladiei hepatice duce la necroza tubulară acută și agravarea progresivă a semnelor de insuficiență hepatică și renală [1,3,4,10]. Rata răspunsului la tratamentul conservator este de până la 60% în SHR tip 1 și de 80% în SHR tip 2 [1,3,4]. În cazul absenței efectului terapeutic conservator la pacienții fără contraindicații și al determinării scorului MELD mai mare de 36 de puncte cea mai efektivă opțiune de tratament radical este transplantul hepatic ortotopic [3,6,7].

Scopul studiului. Prezentarea viziunii contemporane actualizate privind diagnosticul sindromului hepatorenal la copii și a rezultatelor cercetării din practica medicală proprie privind ponderea, cauzele,

manifestările clinico-paraclinice, problemele diagnostice și de management terapeutic la copiii cu patologie severă hepatică, spitalizați în ultimii 5 ani în subdiviziunea hepatologie pediatrică a Clinicii “Em. Coțaga”, Institutul Mamei și Copilului.

Material și metode de investigație. În perioada anilor 2010–2015, dintr-un număr de 88 de pacienți cu vârsta între 3 luni și 18 ani spitalizați pentru boală hepatică decompensată (lotul de studiu) au fost selectați 11 copii la care a fost diagnosticat sindromul hepatorenal. Diagnosticul de bază și sindromul hepatorenal au fost confirmate în baza datelor clinico-paraclinice complexe obținute prin examenul clinic, biochimic cu aprecierea funcțiilor hepatice de bază, prin determinarea creatininei serice, a ratei de filtrare glomerulară (RFG), Na seric; cercetarea imunologică cu determinarea markerilor virusurilor hepatice B, C, CMV, herpetice, autoimune, a Cu seric și în urina de 24 de ore, ceruloplasminei, prezenței proteinuriei și a hematuriei. În 4 cazuri ciroza hepatică a fost confirmată prin biopsie hepatică și examinare morfohistologică a țesutului ficatului, prelevat până la instalarea SHR, în cadrul laboratorului morfo-histologic al Institutului Mamei și Copilului (șef laborator dr.șt. med., Petrovici V.). În 3 cazuri activitatea histologică și gradul de fibroză hepatică au fost determinate post-mortem, iar la un pacient – prin elastografie (Fi-

broScan 502, la aparatul Echosens, Franța). Etiologia virală și gradul de viremie în afecțiunile virale B, C cronice a fost confirmate prin determinarea în sânge a ADN VHB, ARN VHD, ARN VHC și genotipului VHC sau a ARN CMV (prin metoda PCR Real Time, Centrul Republican de Diagnostică Medicală), iar la un pacient a fost apreciată în sânge alfa-antitripsina. La fiecare pacient a fost efectuată ecografia abdominală, iar la indicații clinice – tomografia computerizată abdominală fără contrast. Diagnosticul SHR a fost stabilit în baza criteriilor International Club of Ascites (2015), Societății Europene de Studii pe Ficat (EASL, 2010) [3]. În scop de diagnostic diferențial la fiecare pacient au fost excluse hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentoasă, sepsisul, glomerulonefrita și alte boli parenchimatose renale preexistente.

Rezultatele investigațiilor. Structura etiologică a bolii hepatice decompensate la cei 88 de copii incluși în studiul nostru a fost următoarea (fig.1): ciroză hepatică virală B, D și C decompensată – 15 (17%) copii, ciroză hepatică metabolică – 16 (18%), ciroză hepatică criptogenă – 45 (51%), atrezia căilor biliare extrahepatice – 3 (4%), colangită sclerozantă – 1 (1%), ciroză biliară primară – 1 (1%), hepatită toxică medicamentoasă – 4 (5%), infecție congenitală generalizată cu CMV – 1 (1%), deficit de alfa-antitripsină – 1 (1%), maladia Wilson – 1 (1%).

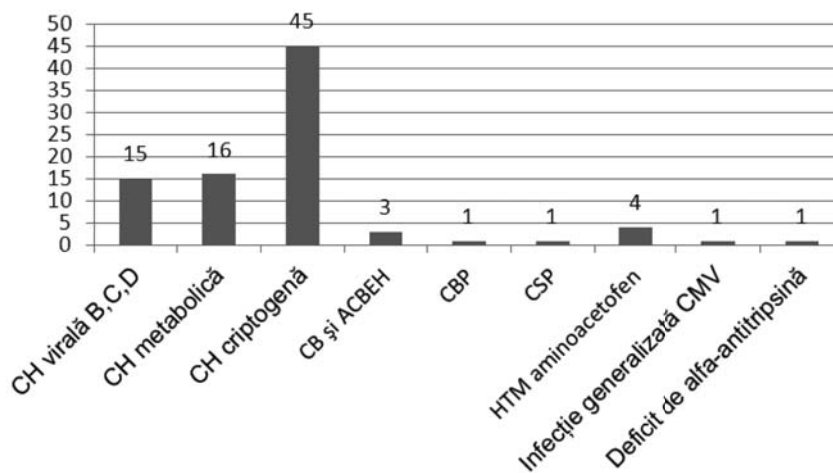


Figura 1. Structura etiologică a maladiilor hepatice la copiii (abs) incluși în studiu

Prezența SHR a fost constatată în 12,5% (11) cazuri: atrezia căilor biliare extrahepatice – la 3 copii, agenezia vezicii biliare asociată cu HVC acută cu genotip 1b și viremie înaltă VHC > 600 000 ui/ml – 1, ciroză biliară primară – 1, hepatită toxică medicamentoasă – 3, maladia Wilson – 1, infecție generalizată cu CMV și sepsis fără șoc – 2.

În toate 11 cazuri SHR a fost confirmat prin dezvoltarea insuficienței renale acute după instalarea insuficienței hepatice acute sau cronice. Manifestările clinico-paraclinice ale SHR s-au caracterizat prin oligurie sub 200–500 ml/24 ore, azotemie progresivă

cu creatinina serică peste 133 mmol/l, hipotensiune arterială, diminuarea ratei de filtrare glomerulară sub 20–40 ml/min, hiponatriemie, rezistență la terapia cu diuretice. La 9 pacienți a fost confirmat SHR de tip 2, iar la 2 – SHR de tip 1.

Tratamentul SHR la pacienții incluși în studiu a fost unul sindromal, cu spitalizare în subdiviziune specializată de terapie intensivă și reanimare, cu administrarea remediilor medicamentoase conform recomandărilor protocoalelor naționale și internaționale prevăzute de International Club of Ascites (2015), cu administrarea simpaticomimeticului dopamină,

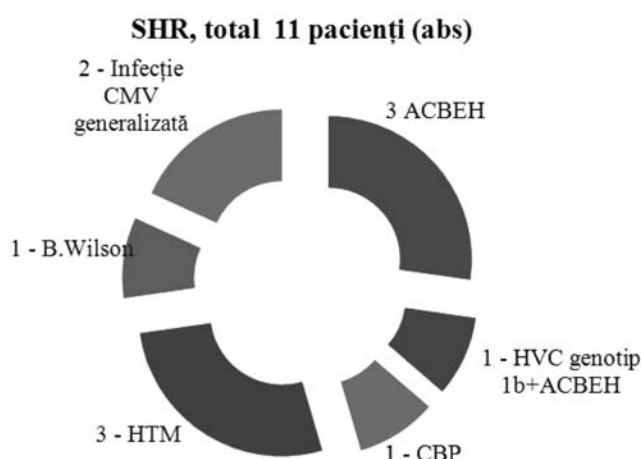


Figura 2. Structura etiologică a SHR dezvoltat la copiii cu maladii hepatice severe.

N-acetilcisteinei în hepatita toxică medicamentoasă indusă de supradozarea de aminoacetofen ca antidot, efectuarea plasmaferezei (4), expansiunea volumului plasmatic cu plasmă și albumină 10%. Concomitent managementul terapeutic al SHR a inclus administrarea pentoxifilinei ca inhibitor al cascadei citochinelor proinflamatorii, a antibioticelor cu scop profilactic al septicemiei și a peritonitei spontane bacteriene cu cefalosporine de generațiile III și IV, terapia simptomatică cu corecția coagulopatiei, a sindromului ascitic cu diminuarea dozelor sau anularea diureticelor, iar în 2 cazuri de ascită refractară a fost efectuată paracenteza. Pentru profilaxia hemoragiilor digestive superioare și a complicațiilor severe pancreatice la un pacient cu vârsta de 16 ani a fost administrat octreotid, iar terlipresina nu a fost utilizată în tratament din motivele vârstei pacienților.

Avansarea manifestărilor clinico-paraclinice ale sindromului hepatorenal și eficiența neînsemnată a terapiei intensive efectuate s-a soldat cu decesul în 7 (58%) cazuri. În 3 cazuri de atrezie congenitală a căilor biliare și ciroză hepatică biliară secundară a fost realizată ca prima etapă intervenția Kassai și, ca a doua etapă, transplantul hepatic de la donatori vii (mama – 1, mătușa pe linie maternală – 2) în Clinica Universitară Saint Luc, Bruxelles, Belgia (2) și în o. Moscova, Rusia (1). Suportul financiar al procedurii de transplant hepatic în aceste 3 cazuri a fost realizat de către familiile pacienților, structurile neguvernamentale și ale societății civile în comun cu Ministerul Sănătății. Toți trei pacienți actualmente au o durată de supraviețuire postransplant de 2 și 3 ani, fiind supraviețuitori în cadrul Agenției Naționale de Transplant din Republica Moldova și de echipele de specialiști pediatri hepatologi, chirurgi-pediatri, transplantologi din țară și de peste hotare. Într-un caz de hepatită toxică la care au fost depistate tulburări ale metabolismului Cu, specifice maladiei Wilson, a fost obținută

recuperarea parțială a funcțiilor hepatice și totală a celor renale pe fundalul terapiei complexe cu cuprenil. Actualmente pacientul se află în perioada de recuperare parțială, fiind inclus în lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

Discuții. Sindromul hepatorenal la copiii incluși în studiul de față s-a dovedit a fi o nefropatie vasomotorie funcțională gravă, fiind o complicație cu risc vital în afecțiunile hepatice severe ce evoluează cu insuficiență hepatică acută sau cronică și hipertensiune portală. Diagnosticul SHR la copii este unul dificil pentru medicul practician și se va efectua prin diagnostic diferențial și excludere a afecțiunilor renale parenchimatose, deoarece nu are markeri de laborator specifici bolii. Rezultatele studiului nostru arată că cele mai frecvente cauze ale SHR la copii au fost ciroza hepatică biliară dezvoltată pe fundalul atreziei congenitale a căilor biliare extrahepatice (27%), hepatita toxică medicamentoasă (27%), infecția congenitală generalizată cu citomegalovirus (18%) și, mai rar, în câte un caz – hepatita virală C cronică genotip 1b asociată cu agenezia vezicii biliare, ciroza biliară primară și maladia Wilson. La copiii incluși în studiu a fost mai frecvent diagnosticat SHR de tip 2, care în lipsa transplantului hepatic a evoluat nefavorabil în 58% de cazuri.

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală severă hepatică și insuficiență hepatică acută sau cronică poate fi prevenit printr-un management diagnostic și terapeutic eficient și timpuriu, cu identificarea rapidă a cauzei, posibilei complicații bacteriene și administrarea terapiei antibacteriene adecvate. În scopul prevenirii apariției SHR și reducerii suplimentare a volumului sangvin circulant se recomandă expansiunea plasmatică cu sol. albumină 10–20% în doză unică 0,5–1 g/kg/zi, dar nu mai mult de 100 ml/zi cu o viteză de 40 picături/min timp de 2–3 zile sub controlul electroliților plasmatici. În cazul necesității efectuării paracentezei la copilul ascitic lichidul se va elibera lent și în volum mic, cu administrarea endovenoasă a albuminei umane și a lichidelor.

Administrarea diureticelor la copiii cu afecțiuni hepatice severe necesită ajustarea dozelor individual cu monitorizarea efectului așteptat, iar apariția ascitei refractare și în cazul ineficienței terapiei pe fundalul aportului crescut de sodiu se va suspecta posibila instalare a sindromului hepatorenal. În imaginile de mai jos sunt prezentate aspectele macro- și microscopice ale ficatului la o pacientă cu vârsta de 15 ani diagnosticată primar cu CBP (figura 3).

În figura 3 sunt prezentate aspectul macroscopic (imaginea din dreapta) și modificările histologice (imaginea din stânga) ale ficatului cu multiple acumulări lipidice, prezența pseudolobulilor hepatici, a distrofiei grăsoase și punților de țesut conjunctiv în spațiile inter- și intralobulare la o pacientă în vârstă de 15 ani cu ciroză hepatică biliară primară, depistată cu

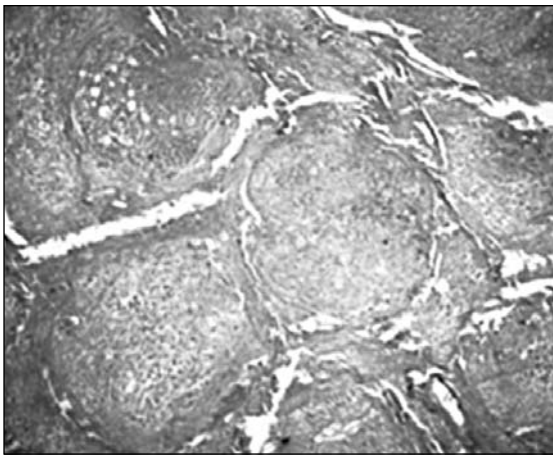


Figura 3. Structura micro- și macroscopică a ficatului la o pacientă cu ciroză biliară complicată cu SHR tip 2, soldată cu deces timp de 4 luni de la confirmarea primară a maladei: punți de țesut conjunctiv în aria lobulilor hepatici cu neoformare a pseudolobulilor; aspect monolobular în pseudolobulația cirotică a ficatului, distrofie grăsoasă focară (stânga); aspect macroscopic al ficatului cirotic cu multiple acumulări lipidice (dreapta)

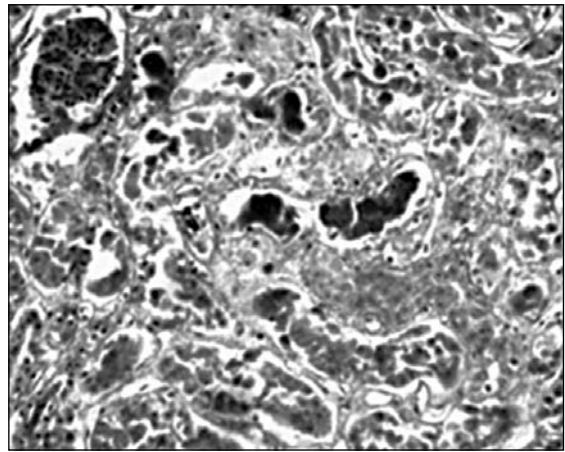
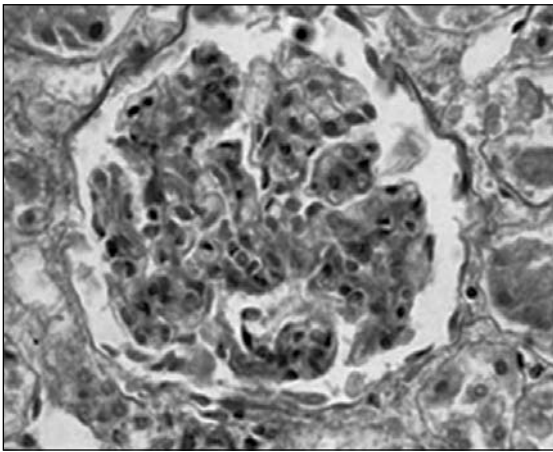


Figura 4. Aspectul histologic (post-mortem) a glomerulului renal în SHR la o pacientă de 15 ani, cu CBP, decedată peste 4 luni: glomerul cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroșarea nesemnificativă a membranelor (stânga); sedimentarea pigmentilor biliari în nefroteliu, necroză focară, cilindri pigmențați în lumenul tubilor (dreapta)

4 luni până la deces. Aspectul histologic al sistemului glomerular renal la această pacientă (post-mortem) a constatat glomeruli cu segmentarea pulvirulentă a mezangiocitelor, îngroșarea nesemnificativă a membranelor glomerulare, sedimentarea pigmentilor biliari în nefroteliu, necroză focară, cilindri pigmențați în lumenul tubilor renali (figura 4).

Ținând cont de faptul că evoluția SHR este progresivă, cu avansare rapidă a semnelor de insuficiență hepatică și renală, efectuarea biopsiei hepatice sau renale în viață la acești pacienți nu este posibilă. Diagnosticul SHR se bazează pe datele anamnestice, clinice, paraclinice și pe diagnosticul diferențial. În practica medicală cotidiană o mare parte dintre pacienți care dezvoltă SHR nu reușesc să supraviețuiască până la transplant hepatic. Cercetările randomizate de ultimă oră recomandă administrarea vasoconstrictorilor sistemici așa ca terlipresina în doze de 1-2 mg

intravenos la 4-8 ore timp de 2-5 zile până la diminuarea creatininei serice sub 130 mmol/l, la pacienții cu masa corporală sub 50 kg, în combinație cu albumina umană. Dacă timp de 3 zile nu este obținut efectul de diminuare a creatininei serice, tratamentul cu terlipresină se va întrerupe. Utilizarea acestei scheme crește rata de supraviețuire a pacientului cu SHR în primele 2 săptămâni și posibilitatea de realizare a transplantului hepatic. Drept remedii medicamentoase prioritare în SHR pot fi considerate și dopamina sub controlul tensiunii arteriale, iar în unele cazuri – analogii somatostatinei (octreotid, 50 mg în bolus i.v. apoi în perfuzie 25-50 mg/oră, 1-5 zile) și agoniștilor alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) concomitent cu albumina umană. Transplantul hepatic rămâne a fi standardul de aur în tratamentul SHR la copii, având drept scop majorarea ratei de supraviețuire spitalicească.

Concluzii.

1. Sindromul hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice decompensate este o complicație severă a maladiei de bază, dificilă în diagnostic și tratament pentru medicul practician.

2. Prevenirea sindromului hepatorenal la copiii cu afecțiuni hepatice severe și insuficiență hepatică acută sau cronică poate fi realizată prin aplicarea unui management corect și timpuriu, cu monitorizarea dinamică a funcțiilor hepatice și renale de importanță vitală, profilaxia infecției bacteriene, evitarea remediilor nefrotice, optimizarea tensiunii arteriale, utilizarea dozelor mici de diuretice și anularea lor sau diminuarea dozelor la obținerea rezultatului terapeutic.

3. Managementul conservator al SHR la copii include administrarea vasoconstrictorilor sistemici (terlipresina) sau de acțiune directă (dopamina) pe un termen scurt, a analogilor somatostatinei (octreotid) în combinație cu expansiunea plasmatică cu albumina 10%, care vor crește rata de supraviețuire a pacienților în primele 2 săptămâni.

4. În SHR la copiii cu afecțiuni hepatice severe cea mai eficientă metodă de prevenire a mortalității este transplantul hepatic efectuat în indicații vitale, care poate asigura supraviețuirea îndelungată a pacientului.

Bibliografie

1. Bhimma R., Corden T. Paediatric hepatorenal syndrome. Differential diagnoses. <http://emedicine.staging.medscape.com>. Accessed : 02.2017.

2. Bălgrădean M., Berghea E., Cinteza E. ș.a. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. Ediția a doua revizuită și adăugită. București, 2016, 224 p.

3. Clinical practice guidelines. EASL clinical practice guidelines on the management ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2010. V.53. P.397-417.

4. Cojocaru V., Hotineanu V., Borș M. ș.a. Sindromul

hepatorenal. *Arta Medica*. Chișinău, 2011. Nr.1 (44). P. 39-45.

5. Hirano D., Kakegawa D., Yamada A. et al. Tolvaptan in a pediatric patient with diuretic-resistant heart and kidney failure. *Pediatr Int*, 2015. V.57(1). P.183-185.

6. Murray K.F., Carithers R.L. Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 2005. Nr.41(6). P.1407-1432. [Medline]. Accessed : 02.2017.

7. Parson C.E., Nelson R., Book L. et al. The use of renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: A case control study. *Liver Transpl.*, 2014. [Medline]. Accessed : 02.2017.

8. Planas R., Montoliu S., Balleste B. et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. V. 4(11). P.1385-1394.

9. Remer E.M., Papanicolaou N., Casalino D.D. et al. For the Expert Panel on urologic imaging. ACR appropriateness criteria renal failure [online publication]. In: American College of Radiology (ACR), 2013. Available at <http://guideline.gov>. Accessed: 02.2017.

10. Salerno F., Cazzaniga M., Merli M. et al. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice. *J Hepatol*, 2011. Nr.55(6). P.1241-1248. [Medline]. Accessed: 02.2017.

11. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. *Gut.*, 2007. Nr.56. P.1310-1318.

12. Wadei H.M. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012. V. 33(1). P. 55-69.

13. Yousef N., Habes D., Ackermann O. et al. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutri*, 2010. V.51 (1). P.100-102.