

ARTICOLE ORIGINALE

Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca,
Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Vladimir Iacomi,
Livia Bogonovschi
TRATAMENTUL BIOLOGIC ÎN ARTRITA
JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari,
Lilia Bichir-Thoreac
ASPECTE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI
METABOLIC LA COPII SUB TRATAMENT CU
INHIBITORII LIPAZEI GASTROINTESTINALE

Rodica Selevestru, Mariana Cotorobai, Ludmila
Balanețchi, Cristina Tomacinschi, Diana Rotaru-
Cojocari, Svetlana Șciuca
INFECȚIA CU ASPERGILLUS FUMIGATUS
LA PACIENȚII CU MALADII CRONICE
PULMONARE

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂȚĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

2 (91)
2021

VIAȚA POATE FI DIN NOU COLORATĂ!

ENDOMETRIOZA?!
DURERI PELVINE?!
SÂNGERARE
MENSTRUALĂ
ABUNDENTĂ?!



Sawis[®]
2mg dienogest

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Sawis 2 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate. **Indicații terapeutice:** tratamentul endometriozei. **Doze și mod de administrare:** Doza de Sawis este de un comprimat zilnic fără nici o pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după necesitate. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerare vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Sawis pe o perioadă mai mult de 15 luni la pacientele cu endometrioză. Tratamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual. Orice contracepție hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Sawis. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda de barieră). Pentru administrare orală. **Contraindicații:** Sawis nu trebuie utilizat în cazul prezenței oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Sawis, tratamentul trebuie întrerupt imediat: boală venoasă tromboembolică în desfășurare; boală arterială și cardiovasculară; în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică); diabet zaharat cu implicații vasculare; boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal; tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente; tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate; hemoragii vaginale nediate diagnosticate; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:** Hemoragii uterine grave: Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Sawis. **Modificări ale caracteristicilor sângerării: Tulburări circulatorii:** Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asocierie între medicamentele care conțin numai progesterogen și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progesteron. **Tumori:** O meta-analiză a 54 studii

epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen-progesteron. Riscul crescut dispare treptat pe parcurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în raport cu riscul general de cancer de sân. **Ōsteoporoză:** Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO). **REAȚII ADVERSE:** Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA. Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de aceasta. Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începerea tratamentului cu dienogest de 2 mg comprimate și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragii intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizatorii comprimatului de dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu dienogest comprimat de 2 mg sunt dureri de cap (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%). În plus, majoritatea pacienților tratați cu dienogest comprimate de 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, folosind jurnalele pacienților și au fost analizate prin metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În primele 90 zile de tratament cu dienogest comprimate de 2 mg, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerare frecventă (13,4%), sângerare neregulată (35,2%), sângerare prelungită (38,3%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (19,7%). Pe parcursul celei de-a patra perioadă de referință, au fost observate următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerare rară (24,2%), sângerare frecventă (2,7%), sângerare neregulată (21,5%), sângerare prelungită (4,0%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (22,8%). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 26109. **DATA AUTORIZĂRII:** 09.04.2020; **DATA REVIZURII TEXTULUI:** Aprilie 2020. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://nomencator.amdm.gov.md/>



Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel
20 micrograme/24 ore

Sunt stăpâna dorințelor mele

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** Inițierea tratamentului: La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. **Inserția postpartum:** Pentru a reduce riscul de perforație, inserția postpartum trebuie amânată până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie utilizat după 4 ani de utilizare. **Copii și adolescenți:** Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârstă sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. **Cum se inserază Donasert:** Este ferm recomandat ca Donasert să fie inserat doar de către medicul sau profesionistul în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. **Cum să extrageți Donasert:** Donasert este extras prin tragerea cu blăndețe de fire cu ajutorul forcepsului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerilor dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindrilor cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindrilor. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, proeminențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindrilor de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoră hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplasmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trofoblastică recentă cu niveluri constant mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție de specialitate sau specialitate sau trebuie evitat în vederea extragerii sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creștere marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boala arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau mulți pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometriului, și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsurile diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să întrerupă fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrelul se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femeile care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. Fertilitatea: Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoarele) includ sângerări uterine/vaginale incluzând pătări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliicule măriți la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliiculelor sunt asimptomatice și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inserator într-un blister termoformat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Polietilenă). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**

Gedeon Richter
expert în domeniul
sănătății femeii



INTERNATIONAL WOMEN'S HEALTHCARE



GEDEON RICHTER

FORMULA DE LAPTE PRAF NAN® SUPREME - PRIMA
ȘI UNICA FORMULĂ CARE CONȚINE COMPLEXUL DIN 2
OLIGOZAHARIDE IDENTICE CELOR DIN LAPTELE MATERN

Indicații pentru utilizare
Formulă de lapte praf pentru o protecție multidimensională împotriva infecțiilor



2'FL



HM-O

HM-O

PROTEINA
OPTIPRO® HA

L. REUTERI

DHA - ARA

- ✓ Complexul format din 2 oligozaharide- 2' fucozil-lactoză (2'FL) și lacto-N-neotetraoză (LNnT) identice după structură celor din componența laptelui matern ajută la creșterea imunității și protejează de infecții.
- ✓ Proteină hipoalergenică.
- ✓ Digestie și asimilare ușoară.
- ✓ Creștere și dezvoltare sănătoasă.
- ✓ Contribuie la formarea unei microbiote sănătoase.
- ✓ Este demonstrat că reduce frecvența și intensitatea colicilor, regurgitărilor și a constipațiilor.
- ✓ Dezvoltarea creierului și a organelor de văz.
- ✓ Formarea sistemului imun.

NOTĂ IMPORTANTĂ: O alimentație optimă pentru mame și copii în primele 1000 de zile este fundamentală pentru sănătatea acestora pe tot parcursul vieții. Considerăm că laptele matern este cel mai bun aliment pentru sugari. Laptele matern oferă bebelușilor o alimentație perfect echilibrată și protecție împotriva bolilor. Alimentația sănătoasă a mamei în timpul sarcinii și după naștere ajută la crearea unei rezerve de substanțe nutritive, necesare pentru o sarcină sănătoasă, precum și pentru pregătirea pentru înșirarea și menținerea lactației. Este dificil de a reveni la alăptare după ce renunțați la aceasta. Este o acțiune ce are consecințe sociale și financiare. Introducerea neargumentată a alăptării parțiale cu lapte praf sau alte produse și băuturi influențează negativ asupra alăptării la sân. Dacă mama decide să nu alăpteze, este important de a-i aduce la cunoștință motivele expuse mai sus și de a o instrui cum să pregătească corect amestecul, punând accentul mai ales pe faptul că apa nefiartă, sticla nesterilizată sau diluarea necorespunzătoare a amestecului pot duce la îmbolnăvirea copilului. În primele 6 luni de viață se recomandă alăptarea exclusivă, cu introducerea unor produse alimentare complementare corespunzătoare, continuându-se alăptarea (sau, atunci când nu este posibilă alăptarea, cu utilizarea înlocuitorilor corespunzători) până la doi ani sau mai mult. Deoarece copiii cresc în mod diferit, lucrătorii medicali ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Laptele de creștere NAN® Supreme 3 a fost special conceput pentru satisfacerea necesităților în continuă schimbare a copiilor sănătoși cu vârsta de peste 1 an și nu poate fi utilizat pentru alimentarea copiilor cu o vârstă mai fragedă. Nu este substituent al laptelui matern.

ESTE NECESARĂ CONSULTAȚIA UNUI SPECIALIST.

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

Nutren® JUNIOR

SPRIJINĂ PROCESUL DE CREȘTERE ȘI
CONTRIBUIE LA ÎNSĂNĂTOȘIREA COPILULUI

Indicații pentru utilizare

Nutren® Junior este o dietă completă, cu gust de vanilie, cu administrare orală sau pe sondă, pentru regimul dietetic al copiilor între 1-10 ani cu malnutriție sau având risc de malnutriție.



- ✓ Conține un amestec unic de pre și probiotice, care întărește sistemul imunitar și susține dezvoltarea unei flore intestinale sănătoase.¹⁰⁻¹⁷
- ✓ Trigliceridele cu lanț mediu asigură absorbția optimă a nutrienților și oferă o sursă rapidă de energie.¹⁸
- ✓ DHA (acidul docosahexaenoic) din uleiul de pește ajută la dezvoltarea cognitivă optimă.^{2,19-21}

Nutren® JUNIOR conține conține un amestec unic de pre și probiotice

Prebiotice



Probiotice



Lactobacillus Paracasei



Bifidobacterium lungum

- ✓ Accelerarea procesului de recuperare după boli acute sau cronice¹⁰⁻¹⁴
- ✓ Menține o microbiotă intestinală sănătoasă¹⁰⁻¹⁶
- ✓ Sprijină sistemul natural de apărare al organismului¹⁵⁻¹⁷

NOTĂ IMPORTANTĂ: O alimentație optimă pentru mame și copii în primele 1000 de zile este fundamentală pentru sănătatea acestora pe tot parcursul vieții. Considerăm că laptele matern este cel mai bun aliment pentru sugari. Laptele matern oferă bebelușilor o alimentație perfect echilibrată și protecție împotriva bolilor. Alimentația sănătoasă a mamei în timpul sarcinii și după naștere ajută la crearea unei rezerve de substanțe nutritive, necesare pentru o sarcină sănătoasă, precum și pentru pregătirea pentru inițierea și menținerea lactației. Este dificil de a reveni la alăptare după ce renunțați la aceasta. Este o acțiune ce are consecințe sociale și financiare. Introducerea neargumentată a alăptării parțiale cu lapte praf sau alte produse și băuturi influențează negativ asupra alăptării la sân. Dacă mama decide să nu alăpteze, este important de a-i aduce la cunoștință motivele expuse mai sus și de a o instrui cum să pregătească corect amestecul, punând accentul mai ales pe faptul că apa nefiartă, sticla nesterilizată sau diluarea necorespunzătoare a amestecului pot duce la îmbolnăvirea copilului.

BULETIN DE PERINATOLOGIE

PERINATOLOGY BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

- Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Vladimir Iacomi, Livia Bogonovschi** **6** **Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Vladimir Iacomi, Livia Bogonovschi**
TRATAMENTUL BIOLOGIC ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ BIOLOGICAL TREATMENT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS.
- Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac** **11** **Nelea Matraguna, Svetlana Cojocari, Lilia Bichir-Thoreac**
ASPECTE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI EVOLUTIONARY ASPECTS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN UNDER TREATMENT WITH GASTROINTESTINAL LIPASE INHIBITORS
METABOLIC LA COPII SUB TRATAMENT CU INHIBITORII LIPAZEI GASTROINTESTINALE
- Rodica Selevestru, Mariana Cotorobai, Ludmila Balanetchi, Cristina Tomacinschi, Diana Rotaru-Cojocari, Svetlana Șciuca** **24** **Rodica Selevestru, Mariana Cotorobai, Ludmila Balanetchi, Cristina Tomacinschi, Diana Rotaru-Cojocari, Svetlana Șciuca**
INFECȚIA CU ASPERGILLUS FUMIGATUS LA PACIENȚII CU MALADII CRONICE PULMONARE ASPERGILLUS FUMIGATUS INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASE
- Ludmila Balanetchi, Rodica Selevestru, Ina Palii, Eva Gudumac, Svetlana Șciuca** **28** **Ludmila Balanetchi, Rodica Selevestru, Ina Palii, Eva Gudumac, Svetlana Șciuca**
HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ SECUNDARĂ LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS
- Olesea Nicu** **33** **Olesea Nicu**
EVOLUȚIA ASTMULUI BRONȘIC LA COPII ȘI NIVELUL DE PERCEPȚIE A STRESULUI THE EVOLUTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND THE LEVEL OF THE PERCEIVED STRESS
- Irina Moldovan** **37** **Irina Moldovan**
DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL ALERGIEI LA LAPTE MOLECULAR DIAGNOSIS OF MILK ALLERGY IN CHILDREN AND CORRELATION WITH THE QUALITY OF LIFE OF THEIR PARENTS
LA COPII ȘI CORELAREA CU CALITATEA VIETII PĂRINȚILOR ACESTORA
- Consuela Adam, Rodica Selevestru, Ianoș Adam, Liuba Neamtu, Svetlana Șciuca** **41** **Consuela Adam, Rodica Selevestru, Ianoș Adam, Liuba Neamtu, Svetlana Șciuca**
INFECȚIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE LA COPIII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ MYCOPLASMA PNEUMONIAE INFECTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA
- Ecaterina Lungu, Olga Buga, Adrian Chiriac, Ninel Revenco** **45** **Ecaterina Lungu, Olga Buga, Adrian Chiriac, Ninel Revenco**
STUDIUL ACTIVITĂȚII FIZICE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND EFFECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC
IMPACTUL PANDEMIEI CU INFECȚIA COVID-19
- Galina Gorbunov** **51** **Galina Gorbunov**
COPII MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE CHILDREN MARKED BY PARENTIAL WORKFORCE
MUNCĂ: ADRESABILITATEA ȘI ACCESUL LA MIGRATION: ADDRESSABILITY AND ACCESS TO
ASISTENȚA MEDICALĂ MEDICAL CARE
- Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olesea Grin, Aliona Rotaru, Ala Holban, Ana Mihaela Balanuța, Dina Bujor** **55** **Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olesea Grin, Aliona Rotaru, Ala Holban, Ana Mihaela Balanuța, Dina Bujor**
STUDIUL DESCRIPTIV PRIVIND CUNOȘTINȚELE, ATTITUDINILE ȘI PRACTICILE PĂRINȚILOR DE DESCRIPTIVE STUDY OF PARENTS' KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES OF USING ANTIBIOTICS
UTILIZARE A ANTIBIOTICELOR LA COPIII CU INFECTII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR SUPERIOR IN CHILDREN WITH UPPER RESPIRATORY INFECTIONS

Galina Gorbunov
COSTURILE MEDICAȚIEI SUPTORATE DE FAMILIILE
CU COPII MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE
MUNCĂ

CAZ CLINIC

**Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Ninel
Revenco, Mihai-Leonida Neamțu, Luminița Dobrota**
ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ÎN INFECȚIA
COVID-19 LA COPII

**Jana Bernic, Angela Ciuntu, Victor Roller,
Veronica Sofroni, Svetlana Beniș**
LITIAZA RENO-URINARĂ LA COPIL: CAZ CLINIC

**Elvira Iavorscaia, Mariana Cotorobai, Elena Nedalcova, Dorina
Rotaru, Svetlana Oleinic, Tatiana Iurcu, Nina Braniste**
HISTIOCITOZA CONGENITALĂ – DIFICULTĂȚI ÎN
DIAGNOSTIC PE BAZA UNUI CAZ CLINIC.

**Mișina Ana, Șcerbatiuc-Condur Corina, Malcova Tatiana,
Șor Elina, Mișin I**
SARCINA ECTOPICĂ RETROPERITONEALĂ –
VARIANTĂ DE ECTOPIE RARĂ.

Elina Șor, Corina Șcerbatiuc-Condur, I. Mișin, Ana Mișina
SARCINA SPLENICĂ PRIMARĂ

REVIUL LITERATURII

**Corina Cazan, Luminița Dobrotă, Ninel Revenco, Svetlana
Hadjiu, Olga Cirstea**
INFECȚIA SARS-COV-2 ȘI BOALA INFLAMATORIE
INTESTINALĂ PEDIATRICĂ

**Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean,
Ninel Revenco, Mihai-Leonida Neamțu,
Corina Cazan, Luminița Dobrota**
MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ÎN COVID-19 ÎN
POPULAȚIA PEDIATRICĂ: REVIU DE LITERATURĂ

Ioana Mătăcuță-Bogdan
PARTICULARITĂȚI ALE INFECȚIEI DE TRACT URINAR
LA COPIII CU FACTORI FAVORIZANȚI LOCALI.

Mihai Octavian Negrea, Victor Sebastian Costache
FACTORI DETERMINANȚI AI OBEZITĂȚII LA COPIL

Galina Gorbunov
COSTS FOR MEDICATIONS SPENT BY THE FAMILIES
OF CHILDREN MARKED BY PARENTAL LABOR
MIGRATION

CLINICAL CASE

**Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Mariana Sprincean, Ninel
Revenco, Mihai-Leonida Neamțu, Luminița Dobrota**
THE CEREBRAL STROKE IN COVID-19 INFECTION IN
CHILDREN

**Jana Bernic, Angela Ciuntu, Victor Roller,
Veronica Sofroni, Svetlana Beniș**
A CLINICAL CASE OF KIDNEY LITHIASIS IN CHILDREN

**Elvira Iavorscaia, Mariana Cotorobai, Elena Nedalcova, Dorina
Rotaru, Svetlana Oleinic, Tatiana Iurcu, Nina Braniste**
CONGENITAL HISTIOCYTOSIS – CLINICAL CASE OF A
DIFFICULT DIAGNOSIS.

**Mishina Anna, Șcerbatiuc-Condur Corina, Malcova Tatiana,
Șor Elina, Mishin I.**
ECTOPIC RETROPERITONEAL PREGNANCY: A TYPE
OF RARE ECTOPY

Elina Șor, Corina Șcerbatiuc-Condur, I. Mișin, Ana Mișina
PRIMARY SPLENIC PREGNANCY

LITERATURE REVIEW

**Corina Cazan, Luminița Dobrota, Ninel Revenco, Svetlana
Hadjiu, Olga Cirstea**
SARS-COV-2 INFECTION AND PEDIATRIC
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

**Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean,
Ninel Revenco Mihai-Leonida Neamtu,
Corina Cazan, Luminița Dobrota**
NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF COVID-19
IN PEDIATRIC POPULATION: A REVIEW OF THE
LITERATURE

Ioana Matacuta-Bogdan
PECULIARITIES OF THE URINARY TRACT INFECTION
IN CHILDREN WITH LOCAL RISK FACTORS.

Mihai Octavian Negrea, Victor Sebastian Costache
DETERMINANTS OF CHILDHOOD OBESITY

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

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS PROFESSOR

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

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

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul a fost executat la I.Ș. „Combinatul Poligrafic din Chișinău” sub com. 21383, tiraj: 500 ex.
mun. Chișinău, str. Petru Movilă 35

Programul

Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a IV-a, „PANDEMIA COVID-19 ȘI SĂNĂTATEA COPIILOR: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE”

organizată de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și
Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (România)
sub egida Societății de Pediatrie din Moldova

4 iunie 2021

Ediție on-line

10:00 – 10:15	DESCHIDEREA OFICIALĂ Prof. Ninel Revenco (Președinte), Prof. Mihai-Leonida Neamțu (Copreședinte)		
10:00 – 11:40	SESIUNEA „Infecția SARS-Cov-2 la copii” Moderatori: Prof. Mihai-Leonida Neamțu (România), Prof. Ninel Revenco		
10:00 – 10:20	Particularitățile infecției cu SARS-Cov-2 la sugar și copilul mic	Dr. Adeline Horga	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/ Spitalul Clinic Județean din Arad (România)
10:20 – 10:40	Sindroame de afectare bronho-pulmonară în infecția SARS-Cov-2 la copii	Prof. Svetlana Șciuca	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
10:40 – 11:00	Complicațiile neurologice în infecția COVID-19 la copii	Prof. Svetlana Hadjiu	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
11:00 – 11:20	Infecția SARS-CoV-2 și Boala Inflamatorie Intestinală Pediatrică	ȘL Dr. Corina Cazan ȘL Dr. Luminița Dobrota	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/ Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
11:20 – 11:40	Accidentul vascular cerebral în infecția COVID-19 la copii	Conf. Mariana Sprincean	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Pauză 11:40 – 12:00			
12:00 – 13:40	SESIUNEA „Perspective în vaccinarea anti-COVID-19” Moderatori: Prof. Lucia Andrieș, Prof. Svetlana Hadjiu		
12:00 – 12:20	Prezent și perspective în vaccinarea anti-COVID-19	Prof. Mihai-Leonida Neamțu ȘL Dr. Luminița Dobrota	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)
12:20 – 12:40	Viziuni asupra imunității înnăscute și adaptive în infecția COVID-19	Prof. Lucia Andrieș Dr. Elena Dolapciu	Laboratorul Științific de Alergologie și Imunologie clinică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
12:40 – 13:00	Hipertensiunea arterială la copii: ce este nou?	Conf. cercet. Nelea Mătrăguna	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii “Valentin Ignatenco”
13:00 – 13:20	Morbiditatea copiilor marcați de migrație – o provocare pentru serviciul de asistență medicală primară	Conf. Galina Gorbunov	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
13:20 – 13:40	Screeningul selectiv oftalmo-pediatric în erorile înnăscute de metabolism	ȘL Dr. Luminița Dobrota Dr. Elena Mihai	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/ Spitalul Clinic Județean din Sibiu (România)
Pauză 13:40 – 14:00			
14:00 – 15:00	SESIUNEA „Varia” Moderatori: ȘL Luminița Dobrota (România), Conf. Nelea Nelea Mătrăguna		
14:00 – 14:20	Apendectomia laparoscopică – opțiune preferențială în tratamentul chirurgical al apendicitei acute la copil, studiu clinic	Dr. Laura Dumitrica Dr. Victor Costache Dr. Cristian Berghea Neamțu	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/ Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
14:20 – 14:40	Particularități ale infecției de tract urinar la copiii cu factori favorizanți locali	Dr. Ioana Mătăcuța	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/ Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
14:40 – 15:00	Factori determinanți ai obezității la copil	Dr. Mihai Negrea Dr. Victor Costache	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)
15:00 – 15:30	Discuții. Încheierea lucrărilor conferinței		

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

1. Prof. Ninel REVENCO
2. Prof. Svetlana HADJIU
3. Prof. Mihai-Leonida NEAMȚU (România)
4. Șef de Lucrări Dr. Corina CAZAN (România)
5. Șef de Lucrări Dr. Luminița DOBROTA (România)

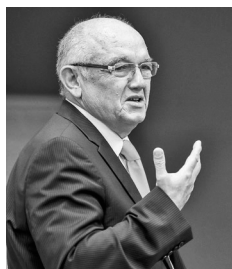
COMITETUL DE ORGANIZARE

1. Prof. Ninel REVENCO
2. Conf. univ. Olga Cîrstea

SPEAKERI SI MODERATORI AL CONFERINȚEI BIENALE MOLDO-ROMÂNE



Ninel Revenco
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar,
Master în Științe Sociale



NEAMTU Mihai-Leonida
Profesor universitar Disciplina Pediatrie



Hadjiu Svetlana
dr.hab.st.med., prof.univ.



Corina Cazan



Dobrota Luminita
Doctor in Medicina



Bernic Jana
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar



Ciuntu Angela
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar



Mihai-Octavian NEGREA



Gorbunov Galina
dr.st.med., conf.univ.



Svetlana Șciuca
Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie
USMF „Nicolae Testemițanu”, profesor universitar, dr.hab.șt.med.



Lucia Andrieș
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar

^{1,2}NINEL REVENCO, ¹ANGELA CRACEA, ^{1,2}SILVIA FOCA, ^{1,2}RODICA EREMCIUC,
¹OLGA GAIDARJI, ¹VLADIMIR IACOMI, ¹LIVIA BOGONOVSKI

TRATAMENTUL CU PREPARATUL TOCILIZUMAB LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ – EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

TREATMENT WITH TOCILIZUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS – CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY

Key words: 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 20 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 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.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ С ТОЦИЛИЗУМАБОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ – КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

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 20 детей с ЮИА, у которых определялось количество болезненных и припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, функциональный статус (СНАК). 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 массы тела > 30 кг и 12 мг/кг тем с массы тела < 30 кг. В результате исследования выявлено, что во время лечения препаратом Тоцилизумаб у детей с ювенильным идиопатическим артритом, снизилось количество болезненных и припухших суставов, улучшилась глобальная оценка болезни врачом и пациентом, оценка качества жизни (СНАК). 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 [2]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfohistiocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF- α , IL-1 β și IL-6 [3]. 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 [4,5].

Un rol important în patogenia AJI forma sistemică îl ocupă interleukina-6 (IL-6), care este una dintre citokinele centrale.

Hiperproducția IL-6 contribuie la apariția febrei și trombocitozei. IL-6 stimulează producția proteinelor fazei acute a inflamației (proteina C reactivă, fibrinogen, haptoglobina), de asemenea inhibă sinteza albuminei și transferinei. IL-6 stimulează secreția hepsidinei. Hepsidina micșorează absorbția fierului în intestin și inhibă eliberarea lui din macrofage, ceea ce contribuie la dezvoltarea deficitului de fier cu dezvoltarea anemiei [6]. În concentrații normale IL-6 stimulează sinteza hormonului adrenocorticotrop și cortizolului, de asemenea procalcitoninei și hormonului de creștere [7]. În concentrații crescute, IL-6 blochează sinteza acestor hormoni, contribuind la dezvoltarea fatigabilității, depresiei, asteniei și retardului fizic la copiii cu AJI [7, 8]. Cu activitatea IL-6 este asociată, de asemenea dezvoltarea amiloidozei.

Luând în considerație cele expuse mai sus, inhibarea activității IL-6 este actuală în terapia variantei sistemice a AJI.

Tocilizumab este un medicament 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 > 30 kg doza este de 8 mg/kg, iar la cei cu o greutate < 30 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 utilizate pentru tratamentul AJI, dar nu se administrează în asociere cu un alt medicament indicat pentru tratamentul biologic [9].

Multiple studii au demonstrat eficacitatea, dar și inofensivitatea tratamentului biologic cu Tocilizumab la copiii cu AJI forma sistemică [10,11,12,13,14].

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 forma sistemică și poliarticulară seropozitivă.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 20 copii cu AJI: 11 fetițe și 9 băieți. Forma sistemică a artritei juvenile idiopatice au prezentat 19 copii, iar un copil a prezentat artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară seropozitivă cu factorul reumatoid 24 UI. 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 ani (minim – 4 luni, maxim – 14 ani). La includere, în timpul și la finele studiului au fost determinați parametrii clinici și paraclinici. Indicii clinici analizați 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 indicii obținut se sumează punctajul de la întrebările 11-13. Indicii paraclinici analizați: hemoleucograma (leucocitele, neutrofilele, VSH), indicii fazei acute a inflamației (proteina C-reativă), nivelul transaminazelor, colesterolului. Durata tratamentului biologic cu Tocilizumab a constituit în medie 14 cure (minim – 6 cure, maxim – 24 cure).

Rezultatele studiului. Protocolul de includere în studiu a inclus următoarele date: numele și prenumele pacientului, data, luna, anul nașterii, vârsta și durata bolii la includerea în studiu, masa (kg) și talia (cm) la includerea în studiu, diagnosticul și criteriile de includere, determinarea activității bolii și a factorilor de prognostic rezervat, calcularea dozei de Tocilizumab.

La includerea în studiul clinic s-au determinat următoarele modificări: numărul articulațiilor dureroase (NAD) a prezentat valori cuprinse între 3 și 52 (valoarea medie – 14,5), numărul articulațiilor tumefiate (NAT) a demonstrat valori cuprinse între 2 și 46 (valoarea medie – 9,7), evaluarea globală a bolii de către pacient și de către

medic (EGBP și EGBM) au avut valori asemănătoare, în medie fiind 80 mm (minim – 50 mm, maxim – 100 mm). Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a prezentat valori cuprinse între 10 și 20 (valoarea medie – 14).

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 – 33 mm/h), iar indicii proteinei C-reactive (PCR) s-au încadrat între 12 IU/ml și 384 IU/ml (valoarea medie – 54,5 IU/ml). Indicele de activitate al bolii (DAS28) la includerea în studiu, a demonstrat grad înalt de activitate, având valoarea medie – 6 (minim – 4,3 și maxim – 10).

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, după 3 luni de tratament biologic NAD a prezentat valoarea medie de 7,7, iar NAT a avut valoarea medie de 5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 45 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 8,5.

Paraclinic, după 3 luni de tratament biologic s-a determinat o ameliorare semnificativă a procesului inflamator. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 10 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 3 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat grad moderat de activitate, având valoarea medie de 3,5.

După 6 luni de tratament cu Tocilizumab NAD a prezentat valoarea medie de 3,5, iar NAT a avut valoarea medie de 1,5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 30 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 7.

Paraclinic, după 6 luni de tratament cu Tocilizumab procesul inflamator a continuat să se amelioreze. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 6,5 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 5 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat grad ușor de activitate, având valoarea medie de 2,7.

După 1 an de tratament cu inhibitorul IL-6 s-a atestat o ameliorare vădită atât clinic, cât și paraclinic. Astfel, NAD a prezentat valoarea medie de 1, iar NAT a avut valoarea medie de 0,5. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 16 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 5.

Paraclinic, după 1 an de tratament cu inhibitorul IL-6 procesul inflamator a dispărut. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 4 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 0 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat remisie medicamentos indusă, având valoarea medie de 1,6.

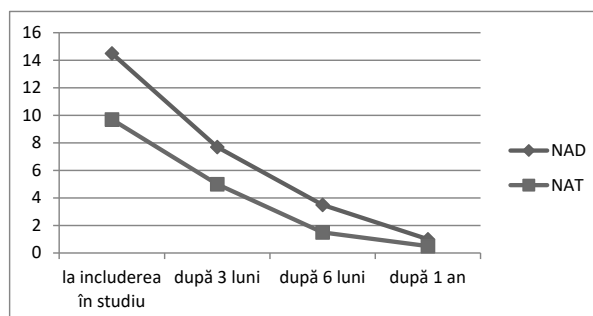


Fig. 1. Dinamica numărului articulațiilor dureroase (NAD) și tumefiate (NAT) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

În figura 1 observăm că NAD la includerea în studiu a avut valoarea medie de 14,5, iar pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab s-a micșorat, atingând valoarea medie de 1 după 1 an de tratament. NAT la includerea în studiu a avut valoarea medie de 9,7, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, atingând valoarea medie de 0,5 după 1 an de tratament.

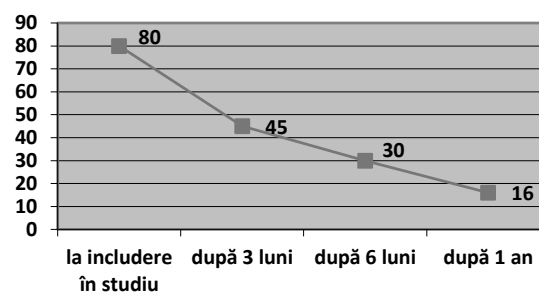


Fig. 2. Dinamica Evaluării globale a bolii la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Figura 2 demonstrează că evaluarea globală a bolii la includerea în studiu a avut valoarea medie de 80 mm, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, după 1 an de tratament atingând valoarea medie de 16 mm.

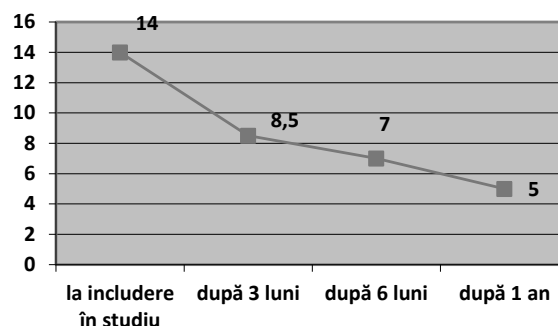


Fig. 3. Dinamica Chestionarului pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Figura 3 demonstrează că Chestionarul pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la includerea în studiu a avut valoarea medie de 14, iar pe parcursul tratamentului

biologic s-a micșorat, după 1 an de tratament atingând valoarea medie de 5.

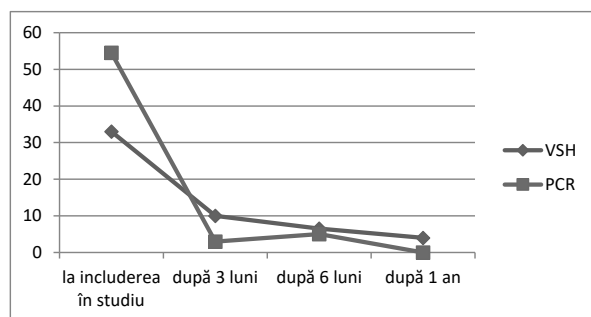


Fig. 4. Dinamica vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), mm/h și Proteinei C reactive (PCR), g/l la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Viteza de sedimentare a hematiilor la includerea în studiu a avut valori înalte (valoarea medie - 33 mm/h), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament atingând valori normale (valoarea medie - 4 mm/h). Proteina C reactivă la includerea în studiu a avut valori înalte (valoarea medie - 54,5 g/l), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament fiind 0 (figura 4).

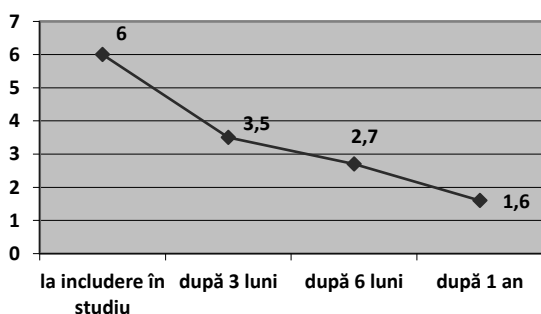


Fig. 5. Dinamica indicelui de activitate al bolii (DAS28) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Tocilizumab

Indicele de activitate al bolii (DAS28) la includerea în studiu a demonstrat activitate înaltă (valoarea medie - 6), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 1 an de tratament demonstrând remisie medicamentos indusă (valoarea medie - 1,6) (figura 5).

Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab copiii au manifestat unele reacții adverse. Nivelul crescut al colesterolului s-a atestat la 10 copii (50%), dar respectând dieta nivelul colesterolului s-a normalizat. Nivelul crescut al transaminazelor au prezentat 2 copii (10%). Respectând dieta și administrând preparate hepatoprotectoare, nivelul transaminazelor s-a normalizat. Cefalee au prezentat 6 copii (30%), vertij - 1 copil (5%), infecție respiratorie - 4 copii, 20% (bronșită acută - 3 copii, bronhopneumonie acută pe dreapta - 1 copil). Un copil a prezentat abces în treimea superioară al brațului stâng. Un pacient a prezentat reacție alergică prin sensibilizare, tratamentul cu Tocilizumab fiind stopat.

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 [15].

Studiul clinic a fost efectuat la 11 copii japonezi cu AJI sistemică severă și activă, refractară la tratamentul cu doze mari de corticosteroizi pe termen lung, care au administrat Tocilizumab. S-a constatat că Tocilizumab a redus brusc activitatea bolii la 10 din cei 11 copii. Tocilizumab a fost considerat sigur și bine tolerat de către pacienți. Răspunsurile ACR Pedi 30% au fost la 91% dintre pacienți, ACR Pedi 50% - la 91% dintre pacienți și ACR Pedi 70% - la 64% dintre pacienți [16].

În Marea Britanie și Franța, 15 pacienți caucazieni cu AJI sistemică au fost înrolați într-un studiu deschis, care au administrat Tocilizumab. Un răspuns ACR Pedi 30% au prezentat 73% dintre pacienți și un răspuns ACR Pedi 50% au prezentat 53% dintre pacienți [17].

A fost efectuat un studiu pentru a investiga eficacitatea și siguranța Tocilizumab la 56 de pacienți cu AJI sistemică care fuseseră refractari la tratamentul convențional. Răspunsurile ACR Pedi 30%, 50% și 70% au fost obținute la 91%, 86% și respectiv 68% dintre pacienții înrolați. Eficacitatea preparatului Tocilizumab a crescut continuu în timp [18].

Un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, multinațional, în decurs de 5 ani, a examinat siguranța și eficiența preparatului Tocilizumab administrat intravenos timp de 12 săptămâni la 112 copii cu AJI sistemică activă. Vârsta medie a pacienților studiați a fost de 9,5 ani, cu o durată medie a bolii de 5 ani. Aproximativ jumătate dintre copii au avut febră și în medie 19 articulații afectate. 85% dintre copiii care au administrat Tocilizumab au obținut un răspuns ACR Pedi 50% și 71% dintre copii au obținut un răspuns ACR Pedi 70% până în săptămâna a 12 [19].

A fost efectuat un studiu observațional a 56 de pacienți cu AJI poliarticulară care au administrat Tocilizumab timp de 24 de luni. Durata medie a bolii a fost de 5,2 ani. JADAS-10 ≤ 3.9 a fost atins în 58% la 12 luni și în 84% la 24 luni, boala inactivă (JADAS-10 ≤ 0.7) s-a constatat în 19% la 12 luni și 44% la 24 luni și boala inactivă clinic în 28% la 12 luni și 46% la 24 luni [20].

Concluzii

1. Pe parcursul tratamentului cu Tocilizumab la copiii cu artrită juvenilă idiopatică 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;41: 1183-1189.
2. Hahn Y. S., Kim J. G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010; 53(11): 921-930.
3. 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;12(1):1-7.
4. Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S. Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. *Curr. Pharm. Des*. 2004;10(2): 213-221.
5. 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;169(2): 657-664.
6. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004;113:1271 – 1276.
7. Heliovaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes. Metab*. 2005;7: 729-736.
8. Cutolo M., Straub R. H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun. Rev*. 2008;7: 223-228.
9. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. www.rheumatology.org
10. Shepherd J., Cooper K., Harris P., Picot J., Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(34):1-222.
11. Simon Tarp, Gil Amarilyo, Ivan Foeldvari, Robin Christensen, Jennifer M. P. Woo, Neta Cohen, Tracy D. Pope, Daniel E. Furst. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2016;55(4):669–679.
12. Turnier J. L., Brunner H. I. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(4): 559-66.
13. Yokota S., Itoh Y., Morio T., Origasa H., Sumitomo N., Tomobe M., Tanaka K., Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654-60.
14. Machado S. H., Xavier R. M. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):493-500.
15. European Medicines Agency, 2016. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports
16. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T., Iwata N., Katakura S., Mori M., et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 818–825.
17. Woo P., Wilkinson N., Prieur A., Southwood T., Leone V., Livermore P., et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:1281-1288 .
18. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T., Kasai K., Mori M., Nishimoto N., et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2008b; 6 (Suppl. 1): S1.
19. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N., Calvo N., Cuttica I., Malattia R., et al. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl. 10): 1434.
20. Minna-Maija Grönlund, Terhi Remes-Pakarinen, Liisa Kröger, Kati Markula-Patjas, Maria Backström, Anne Putto-Laurila, Kristiina Aalto, Paula Vähäsalo. Efficacy and safety of tocilizumab in a real-life observational cohort of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2020; 59(4): 732–741.

NELEA MĂTRĂGUNĂ, SVETLANA COJOCARI, LILIA BICHIR-THOREAC

ASPECTE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI METABOLIC LA COPII SUB TRATAMENT CU INHIBITORII LIPAZEI GASTROINTESTINALE

(cifra proiectului 20.80009.8007.33)

IMSP Institutul de Cardiologie
SCMC „V.Ignatenco”

REZUMAT

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, copii, inhibitorii lipazei gastrointestinale, obezitate, hipertensiune arterială

Introducere: Creșterea alarmantă a sindromului metabolic (SM) la copii pe plan mondial a făcut ca prevenirea și tratamentul precoce al obezității să devină un deziderat medical important.

Scopul studiului: Estimarea factorilor de risc contribuabili în instalarea SM la copii și a impactului tratamentului cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate și valorilor tensionale.

Material și metode: Rezultatele sunt obținute din proiectul de cercetare cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cu cifra 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023. În anul 2021 au îndeplinit criteriile pentru SM, definit după IDF (2007) - 24 de copii, care au avut vârsta medie de 14±0,5 ani, dintre care 16 (66,7%) au avut 10-16 ani, iar 8 (33,3%) - 16-18 ani, iar raportul de gen a fost de 1/1.

În funcție de tratamentul indicat copiii s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit tratament nonfarmacologic și IECA, lotul II - tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale, lotul III - tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastro-intestinale și ECA.

Rezultate: Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri - hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar hipertensiunea arterială (HTA) s-a înregistrat în 54% de cazuri. Majoritatea copiilor cu SM au fost sedentari, au avut o cultură alimentară precară și o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA. Insulina serică s-a corelat pozitiv cu indicele HOMA IR ($r=+0,97$; $p<0,01$), IMC ($r=+0,56$; $p<0,01$), CA ($r=+0,48$; $p<0,05$), leptina serică ($r=+0,68$; $p<0,01$) și TAS ($r=+0,42$; $p<0,05$). Nivelul seric al leptinei, PCRhs, TNF α s-a constatat mai înalt, iar cel al adiponectinei mai mic la copiii cu SM, față de lotul martor. La intervalul de 8 săptămâni de medicație la toți copiii s-a constatat scăderea IMC, CA și valorilor tensionale, însă cele mai importante scăderi s-au constatat la copiii care au primit tratament nonfarmacologic în asociere cu inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA.

Concluzie: Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia și creșterea serică a valorilor PCRhs și TNF α sugerează că aceste adipokine/citokine contribuie la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri ai SM. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a HTA.

SUMMARY

EVOLUTIONARY ASPECTS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN UNDER TREATMENT WITH GASTROINTESTINAL LIPASE INHIBITORS (PROJECT CIPHER 20.80009.8007.33)

Key words: metabolic syndrome, children, gastrointestinal lipase inhibitors, obesity, hypertension

Background: The alarming rise in metabolic syndrome (MS) in children worldwide has made the prevention and early treatment of obesity an important medical goal.

Aim: Estimation of the contributing risk factors in the installation of MS in children and the impact of treatment with gastrointestinal lipase inhibitors on the degree of obesity and blood pressure values.

Material and methods: The results are obtained from the research project entitled “*Evolutionary aspects of metabolic syndrome in children treated with gastrointestinal lipase inhibitors*”, number 20.80009.8007.33, from the State Program 2020-2023. In 2021 they met criteria for MS, defined after IDF (2007) - 24 children, who had an average age of 14 ± 0.5 years, of which 16 (66.7%) were 10-16 years old, and 8 (33.3%) - 16 -18 years old, and the gender ratio was 1/1. Depending on the indicated treatment, the children were divided into 3 groups: group I received non-pharmacological treatment and ACE inhibitors, group II - non-pharmacological treatment and gastrointestinal lipase inhibitors, group III - non-pharmacological treatment, gastrointestinal lipase inhibitors and ACE.

Results: Among the MS components, hypertriglyceridemia predominated in 66.7% of cases, in 62.5% of cases - hypo HDL-C and increased fasting blood glucose, and hypertension (HTA) was registered in 54% of cases. Most children with MS were sedentary, had a poor diet and a hereditary-collateral history aggravated by hypertension. Serum insulin correlated positively with the HOMA IR index ($r = + 0.97$; $p < 0.01$), BMI ($r = + 0.56$; $p < 0.01$), CA ($r = + 0.48$; $p < 0.05$), serum leptin ($r = + 0.68$; $p < 0.01$) and TAS ($r = + 0.42$; $p < 0.05$). The serum level of leptin, PCRhs, TNF α was found to be higher, and that of adiponectin lower in children with MS, compared to the control group. At 8 weeks of medication in all children, a decrease in BMI, AC and blood pressure levels was found, but the most important decreases were found in children who received non-pharmacological treatment in combination with gastrointestinal lipase inhibitors and ACE inhibitors.

Conclusion: Hypoadiponectinemia, hyperleptinemia, and increased serum PCRhs and TNF α suggest that these adipokines / cytokines contribute to subclinical inflammation in children with MS and may also serve as biomarkers of MS. In combination with a low-calorie diet, regular exercise and behavioral changes, treatment with gastrointestinal lipase inhibitors may help to reduce obesity and hypertension, respectively.

РЕЗЮМЕ

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, ПРИ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ЛИПАЗЫ

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, ингибиторы желудочно-кишечной липазы, ожирение, артериальная гипертензия

Введение: Прогрессирующий рост на мировом уровне метаболического синдрома (МС) у детей делает профилактику и своевременное лечение ожирения важной медицинской задачей.

Цель исследования: Определение факторов риска, способствующих возникновению МС у детей, а также влияние ингибиторов желудочно-кишечной липазы на степень ожирения и показатели артериального давления.

Материал и методы: Результаты были получены в рамках научно исследовательского проекта „*Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей, при лечение желудочно-кишечными ингибиторами липазы*” с шифром 20.80009.8007.33, в рамках Государственной Программы 2020-2023 года. В 2021 году критериям МС по IDF (2007) соответствовало 24 ребенка, средний возраст которых составил $14 \pm 0,5$ года, из которых 16 (66,7%) были в возрасте от 10 до 16 лет, а 8 (33,3%) – были в пределах 16 - 18 лет, а гендерное соотношение составило 1/1.

В зависимости от схемы лечения дети были разделены на 3 группы: I группа получала немедикаментозное лечение и ингибиторы АПФ, II группа - немедикаментозное лечение и ингибиторы желудочно-кишечной липазы и III группа - немедикаментозное лечение, ингибиторы желудочно-кишечной липазы и АПФ.

Результаты: Среди компонентов МС в 66,7% случаев преобладала гипертриглицеридемия, по 62,5% случаев наблюдалось снижение ЛПВП и повышение уровня глюкозы в крови натощак, а в 54% случаев была зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ). Большинство детей с МС вели малоподвижный образ жизни, неправильно питались и имелиотягощенный наследственный анамнез по АГ. Сывороточный инсулин положительно коррелировал с индексом НОМА IR ($r = +0,97$; $p < 0,01$), ИМТ ($r = + 0,56$; $p < 0,01$), ОТ ($r = + 0,48$; $p < 0,05$), сывороточным лептином ($r = + 0,68$; $p < 0,01$) и САД ($r = + 0,42$; $p < 0,05$). Уровень сывороточного лептина, С - реактивного белка высокой чувствительности (ЦРБ-hs), ФНО - α были повышены, а уровень адипонектина ниже у детей с МС по сравнению с контрольной группой. На 8-ой неделе от начала лечения у всех детей было обнаружено снижение значений ИМТ, ОТ и АГ, но наиболее значительное снижение было обнаружено у детей, которые получали немедикаментозное лечение в сочетании с ингибиторами желудочно-кишечной липазы и ингибиторами АПФ.

Заключение: Гипоадипонектинемия, гиперлептинемия, а также повышение сывороточных уровней ЦРБ и ФНОα позволяют предположить, что данные адипокины / цитокины способствуют субклиническому воспалению у детей с МС, а также могут служить в качестве биомаркеров МС. В сочетании с низкокалорийной диетой, регулярными физическими упражнениями и поведенческими изменениями лечение ингибиторами желудочно-кишечной липазы способствует уменьшению степени ожирения и соответственно АГ.

Introducere

Epidemia de obezitate la nivel mondial, în ultimele decenii, se face responsabilă pentru apariția SM la copii. SM este definit ca o grupare de anomalii metabolice, care include obezitatea centrală, rezistența la insulină, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, HTA și concentrații reduse de HDL-C. De asemenea, SM poate fi asociat și cu alte comorbidități, inclusiv cu starea proinflamatorie, protrombotică, boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), afecțiuni ale sistemului reproductiv etc [1,2]. Majoritatea studiilor au constatat că SM este asociat cu o dublare a riscului de boli cardiovasculare și cu un risc crescut de 5 ori pentru diabetul zaharat de tip 2 [3]. Într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, iar prevalența generală a SM (după IDF) a fost de 21,8% (11% la vârsta 6 ≤10 ani și 30,6% la vârsta 11-16 ani). Un istoric de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate și HTA în familie a fost prezent în 42,7% [2].

Modificarea stilului de viață și pierderea în greutate constituie primul pas în prevenirea sau tratarea SM. Lupta împotriva obezității copilului este și modalitatea cea mai sigură de scădere a numărului de decese premature cauzate de bolile cardiovasculare aterosclerotice. Totodată, reducerea masei corporale v-a contribui la ameliorarea sănătății fizice și psihice, precum și la îmbunătățirea calității vieții [4].

Principalul mijloc terapeutic în obezitatea copilului este modificarea stilului de viață. Însă, prin utilizarea metodelor de tratament tradiționale doar 10% din pacienții cu obezitate pot obține o scădere a masei ponderale. Eficacitatea înaltă în combaterea obezității se poate obține prin combinarea tratamentului farmacologic cu modificări ale stilului de viață. Însă, intervențiile farmacologice la copii sunt destul de limitate, unele grevate de efecte adverse. Tratamentul combinat ar facilita scăderea masei corporale, care ulterior se va solda cu reducerea valorilor tensionale și v-a micșora din tratamentul cu preparate antihipertensive. Unicul medicament indicat pentru tratamentul obezității la copii de către *Food and Drug Administration (FDA)*, constituie inhibitorul lipazei gastrointestinale – orlistat [5-7].

Pornind de la aceste argumente și gândind că sănătatea copilului o prefigurează pe cea a adultului, am inițiat o cercetare din cadrul Programului de Stat 2020-2023, care s-a axat pe screeningul și tratamentul SM la copii cu inhibitori ai lipazei gastrointestinale. Am studiat

factorii de risc, care contribuie la instalarea SM la copii, evoluția gradului de obezitate și a valorilor tensionale sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale. De asemenea, am apreciat rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α, PCR-hs*) și adipokine (*leptina, adiponectina*) în realizarea SM la copii.

Scopul studiului. Estimarea factorilor de risc contribuabili în instalarea SM la copii și a impactului tratamentului cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate și valorilor tensionale.

Material și metode de cercetare

Rezultatele prezentate sunt obținute în cadrul proiectului de cercetare cu titlul „*Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale*”, cu cifrul 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023. În anul 2021 în cercetare am fost incluși 24 copii cu SM diagnosticat după IDF, 2007, cu vârsta 10-18 ani (vârsta medie 14±0,5 ani), raportul de gen a fost 1/1 (tab.1).

Tabelul 1

Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de vârstă și gen

Total =24 copii Vârsta medie=14±0,5 ani		N	%
Vârsta (ani)	10<16	16	66,7
	16-18	8	33,3
Genul	masculin	12	50
	feminin	12	50

TNF-α, leptina și adiponectina s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie, iar insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

În funcție de tratamentul administrat copiii din cercetare s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit tratament nonfarmacologic și IECA, lotul II – tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale, lotul III – tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastro-intestinale și ECA.

Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri – hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar HTA s-a înregistrat în 54% de cazuri (tabelul 2).

Tabelul 2

Prezentarea copiilor incluși în cercetare în funcție de componentele sindromului metabolic diagnosticate

Componentele SM		N	%
Trigliceride (mmol/l)	<1,7	8	33,3
	≥1,7	16	66,7
HDL – C (mmol/l)	10-16 ani <1,03	9	37,5
	≥16 ani <1,03 la băieți <1,29 la fete	15	62,5
TAS (mmHg)	<130	11	45,8
	≥130	13	54,2
Glicemia a jeun (mmol/l)	<5,6	9	37,5
	≥5,6	15	62,5

Notă: normative după IDE, 2007

Rezultate obținute:

Factorii de risc contribuabili în instalarea sindromului metabolic la copii

Deoarece rădăcinile bolilor cardiometabolice pot fi regăsite în familie, am studiat antecedentele morbide heredo-familiale prin boli cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. Am constatat că numai în familiile a 8 copii, ceea ce constituie 33,3% din cazuri – nu s-au înregistrat antecedente familiare de HTA, iar în 66,7% cazuri a fost prezentă HTA fie că în generația I de rudenie – 7(29,2%) copii cazuri, fie că în generația II – 4 (16,7%) copii, sau în ambele generații de rudenie - 5 copii (20,8%). Obezitate a fost înregistrată la rudele de generația I la 13 copii (54,2%), iar în 3 cazuri (12,5%) – a fost înregistrată în ambele generații de rudenie. Antecedente familiare de diabet zaharat tip II s-au constatat în 3 cazuri (12,5%) – generația I de rudenie, 5 cazuri (20,8%) - generația II (tab.3).

Tabelul 3

Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de antecedentele morbide heredo-familiale

		N	%
IMA	absent	20	83,3
	rude gr. I	2	8,3
	rude gr. II	2	8,3
	rude de gr. I și II	-	-
HTA	absentă	8	33,3
	rude de gr. I	7	29,2
	rude de gr. II	4	16,7
	rude de gr. I și II	5	20,8
AVC	absent	20	83,3
	rude de gr. I	1	4,2
	rude de gr. II	3	12,5
DZ tip II	absent	16	66,7
	rude de gr. I	3	12,5
	rude de gr. II	5	20,8
	rude de gr. I și II	-	-
Obezitate	absentă	8	33,3
	rude de gr. I	13	54,2
	rude de gr. II	-	-
	rude de gr. I și II	3	12,5

Cât privește analiza factorilor de risc prenatali și postnatali din I an de viață am constatat următoarele: diverse erori de alimentație pe perioadă gravidității au fost înregistrate în 100% cazuri, urmate de toxicoză – 58,3%, anemie și iminență de avort spontan a câte 50% cazuri, fumatul pasiv s-a constatat în 29,2%, iar cel activ în 4,2% (fig.1).

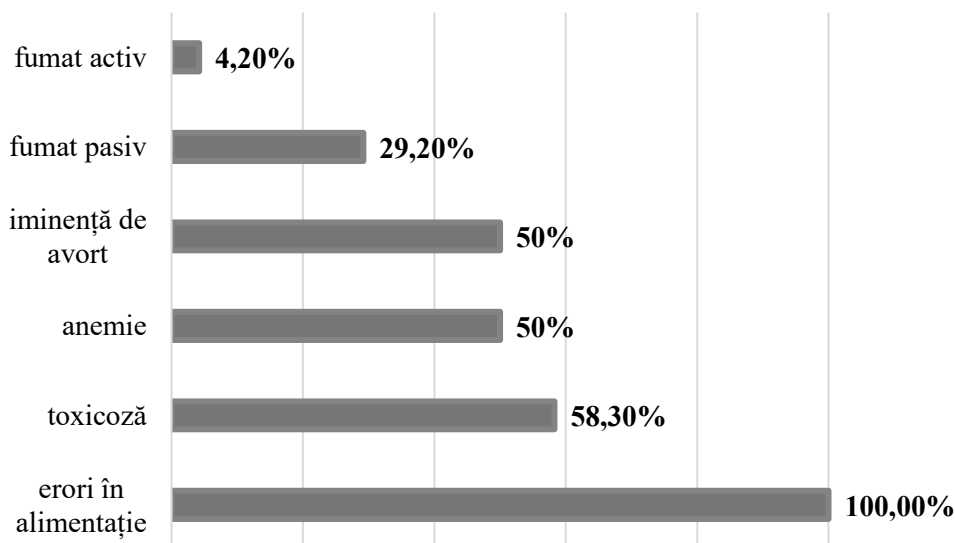


Fig 1. Caracteristica în funcție de evoluția sarcinii

Majoritatea copiilor s-au născut pe căi fiziologice (87,5%) și la termen (66,7%), prin operație cezariană s-au născut 12,5% copii. Prematur s-au născut 20,8%, iar supramatur - 12,5%. Diverse probleme în travaliu, cum ar fi nașterea accelerată – s-a constata în 6 (25%) cazuri, insuficiența

forțelor de contracție - 4 (16,7%) cazuri. O circulară a cordonului ombilical în jurul gâtului au prezentat 8 (33,3%) copii, iar diferite traumatisme la naștere au primit 4 (16,7%) copii (fig.2, tab.4).

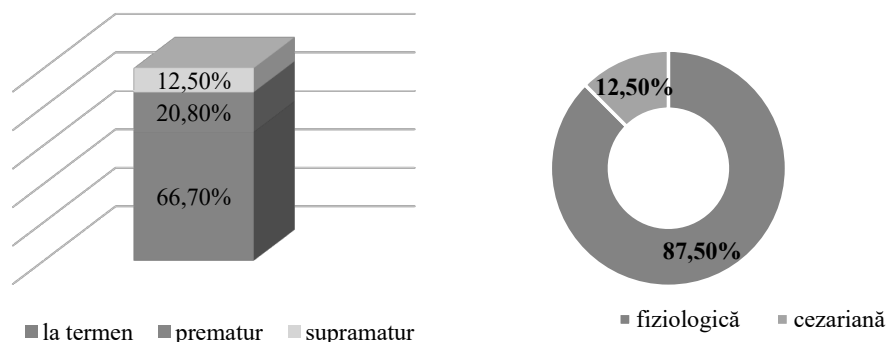


Fig.2. Caracteristica în funcție de evoluția nașterii

Tabelul 4
Caracteristica în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii		N	%
Diverse probleme în travaliu	absente	14	58,3
	naștere accelerată	6	25
	insuficiența forțelor de contracție	4	16,7
Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	nu	16	66,7
	da	8	33,3
Trauma natală	nu	20	83,3
	da	4	16,7

Normotrofi în primul an de viață au fost 17 (70,8%) copii, hipotrofi de gradul I a prezentat un copil (4,2%), iar paratrofi au fost 6 (25%) copii. Au primit o alimentație naturală, însă cu o durată < de 3 luni – 6 (25%) copii, 3-6 luni - 9 (37,5%) copii, 6-12 luni – 7 (29,2%) copii, iar >12 luni - 2 (8,3%) copii. Astfel, putem constata că 62,5% din copii au fost alimentați natural < 6 luni (*OMS recomandă ca durata alimentației naturale să fie > de 6 luni*) (tab.5).

Tabelul 5
Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

		N	%
Dezvoltarea fizică	normotrof	17	70,8
	hipotrofi gr.I	1	4,2
	paratrof	6	25,0
Durata alimentației naturale	<3 luni	6	25
	3-6 luni	9	37,5
	6-12 luni	7	29,2
	>12 luni	2	8,3

Analizând nocivitățile familiare am constatat un climat psihologic nefavorabil în 10 (41,7%) familii. Se consumă alcool de către un părinte sau alt membru al familiei, care locuiește cu copilul în 4 (16,7%) cazuri. Un climat nefavorabil și la școală, determinat de conflicte cu semenii, profesorii – s-a înregistrat în 10 (41,7%) cazuri (tabelul 6).

Tabelul 6
Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de factorii de risc comportamentali

Stresul cronic		N	%
Climatul psihologic în familie	favorabil	14	58,3
	nefavorabil	10	41,7
Climatul psihologic în școală	favorabil	14	58,3
	nefavorabil	10	41,7
Abuz de alcool în familie	nu	20	83,3
	da (un părinte)	3	12,5
	alt membru al familiei, care locuiește cu copilul	1	4,2

Cât privește fumatul pasiv am constatat că numai în 8 (33,3%) familii nu sunt fumători, în 4 (16,7%) cazuri – fumează mama, în 5(20,8%) cazuri - tata, iar în 7 (29,2%) cazuri- fumează ambii părinți. Acest fapt poate plasa copiii din aceste familii în categoria copiilor ce sunt fumători pasivi și, totodată, poate constitui un exemplu negativ de urmat. Astfel, am constatat că 6 (25%) copii au încercat măcar o dată în viață să fumeze. Un copil (4,2%) a încercat să fumeze la vârsta de 13 ani, un alt copil (4,2%) – la vârsta de 14 ani, 3 (12,5%) copii – la vârsta de 15 ani, iar un copil (4,2%) – fumează de la vârsta de 16 ani (tabelul 7).

Tabelul 7

Caracteristica factorilor de risc comportamentali
prezenți la copiii cu sindrom metabolic

Fumatul		N	%
Fumat pasiv (fumatul în familie)	nimeni	8	33,3
	mama	4	16,7
	tata	5	20,8
	mama și tata	7	29,2
Fumat activ	nu	18	75
	a încercat	6	25
De la ce vârstă a încercat copilul a fuma?	13 ani	1	4,2
	14 ani	1	4,2
	15 ani	3	12,5
	16 ani	1	4,2

Analizând gradul de sedentarism, am constatat că numai 9 (37,5%) copii, practică gimnastica matinală, deși fac acest lucru neregular. Majoritatea copiilor sunt sedentari (n=12; 50%), ceea ce înseamnă că practică mers activ < de 30 minute per/zi, postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore pe zi, sau sunt moderat sedentari (n=5; 20,8%) – mers activ > de 30 de minute, însă postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore. Numai 7 (29,2%) copii sunt moderat activi (practică în timpul liber sport neprofesional, sau alte activități dinamice precum dansurile și stau în față calculatorului sau televizorului < 2 ore pe zi) (tabelul 8).

Tabelul 8

Prezentarea copiilor cu sindrom metabolic în funcție de
gradul de sedentarism

Ancheta activității fizice	Răspuns	Numărul absolut	Pondere (%)
Activități fizice desfășurate			
Gimnastica matinală	nu	15	62,5
	da	9	37,5
Activității fizice în timpul liber	activ*	-	-
	moderat activ**	7	29,2
	moderat seden-tar***	5	20,8
	sedentar****	12	50

Notă:

*Activ** - frecventează secții sportive, în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

*Moderat activ*** - sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

*Moderat sedentar**** - mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

*Sedentar***** - mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

Cultura de alimentație a copilului se cultivă în familie. Analizând obiceiurile alimentare ale copilului am constatat că, nu obișnuiesc să servească micul dejun 3 (12,5%) copii, servesc micul dejun doar uneori 16 (66,7%) copii și numai 5 (20,8%) copii – practică acest lucru cu regularitate. Cel mai des la micul dejun se consumă

tartine (n=10; 41,7%) sau chifle (n=5; 20,8%) și numai 2 (8,3%) copii - preferă terci. În timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator se consumă alimente rar de către 10 (41,7%) copii, cu regularitate de către 14 (58,3%) copii. De asemenea, se consumă produse cu < de 2 ore până la somnul de noapte rar de către 6 (25%) copii, iar ca regulă – de către 18 (75%) copii. Se consumă preponderent moderat sărat (n=13; 54,2%) și sărat (n=11, 45,8%) și se preferă grăsimi vegetale (n=18; 75%) versus grăsimi animale (n=6; 25%) (tabelul 9).

Tabelul 9

Cultura alimentară a familiei copiilor cu sindrom
metabolic

		N	%
Micul dejun	niciodată	3	12,5
	uneori	16	66,7
	cu regularitate	5	20,8
Produse consumate cel mai des la micul dejun	nimic	3	12,5
	terci	2	8,3
	tartine	10	41,7
	chifle	5	20,8
	meniu complex	4	16,7
Se consumă alimente în tim- pul vizionării TV, lucrului/ jocului la calculator	nu	-	-
	rar	10	41,7
	cu regularitate	14	58,3
Se consumă produse cu < 2 ore înainte de culcare	niciodată	-	-
	rar	6	25
	ca regulă	18	75
Consumul de sare	moderat sărat	13	54,2
	sărat	11	45,8
Consumul de grăsime	se preferă grăsimi vegetale	18	75
	se preferă grăsimi animale	6	25

Analizând frecvența consumului produselor din piramida alimentației sănătoase am constatat că se consumă cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână dulciuri în 14 (58,3%) cazuri, mezeluri în 15 (62,5%) cazuri, produse de patiserie în 20 (83,3%) cazuri, produse de tip fast-food în 16 (66,7%) cazuri și băuturi carbogazoase în 10 (41,7%) cazuri. În schimb, laptele și derivatele din lapte se consumă preferabil doar ocazional în 13 (54,2%) cazuri, consumă zilnic fructe și legume doar 3 (12,5%) copii (tabelul 10).

Tabelul 10

Frecvența consumului produselor din piramida
alimentară de către copiii cu sindrom metabolic

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Dulciuri	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	3	12,5
	3-4 ori pe săptămână	14	58,3
	consum zilnic	4	16,7
Mezeluri	ocazional	1	4,2
	1-2 ori pe săptămână	6	25
	3-4 ori pe săptămână	15	62,5
	consum zilnic	2	8,3

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Cartofi prăjiți	ocazional	2	8,3
	1-2 ori pe săptămână	18	75
	3-4 ori pe săptămână	4	16,7
Produse de patiserie	1-2 ori pe săptămână	3	12,5
	3-4 ori pe săptămână	20	83,3
	consum zilnic	1	4,2
Lapte și derivate din lapte	ocazional	13	54,2
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
	3-4 ori pe săptămână	1	4,2
Carne slabă	ocazional	2	8,3
	1-2 ori pe săptămână	21	87,5
	3-4 ori pe săptămână	1	4,2
Pește	ocazional	4	16,7
	1-2 ori pe săptămână	20	83,3
Oua	ocazional	5	20,8
	1-2 ori pe săptămână	16	66,7
	3-4 ori pe săptămână	3	12,5
Nuci, alune, semințe	ocazional	14	58,3
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
Legume, fructe	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	9	37,5
	3-4 ori pe săptămână	9	37,5
	consum zilnic	3	12,5
Cereale	ocazional	6	25
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
	3-4 ori pe săptămână	8	33,3
Băuturi carbogazificate	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	11	45,8
	3-4 ori pe săptămână	10	41,7
Fast-food	1-2 ori pe săptămână	7	29,2
	3-4 ori pe săptămână	16	66,7
	consum zilnic	1	4,2

Analiza parametrilor metabolici, a rolului unor markeri proinflamatori (TNF α , PCR-hs) și adipokine (leptina, adiponectina) în realizarea sindromului metabolic la copii

Cu referire la profilul lipidic am obținut semnificație statistică pentru valorile LDL-C, care s-au înregistrat mai înalte la copii cu SM, față de lotul martor ($2,80 \pm 0,13$ vs $1,73 \pm 0,04$ mmol/l, $p < 0,001$), HDL - C, care s-au obținut mai mici la copiii cu SM, față de lotul martor ($0,93 \pm 0,059$ vs $1,82 \pm 0,21$ mmol/l; $p < 0,001$) și trigliceride, care s-au constatat mai înalte la copiii cu SM versus lotul martor ($1,83 \pm 0,179$ vs $0,97 \pm 0,039$ mmol/l, $p < 0,001$). Astfel printre dislipidemiile înregistrate se poate de menționat în 16 (66,7%) cazuri- hipertrigliceridemie și în 15 (62,5%) cazuri- hipo HDL-C (tabelul 11).

Tabelul 11

Profilul lipidic la copiii cu sindrom metabolic versus lotul martor

	Lotul de cercetare N=24 sindrom metabolic Vârsta medie 14,0 \pm 0,5		Lotul de control N=50 normotensivi, normoponderali Vârsta medie 14,8 \pm 0,3		p
	M	m	M	m	
C-T (mmol/l)	4,48	0,048	4,22	0,172	>0,05
LDL- C (mmol/l)	2,80	0,13	1,73	0,043	<0,001
HDL-C (mmol/l)	0,93	0,059	1,82	0,021	<0,001
TG (mmol/l)	1,83	0,179	0,97	0,039	<0,001

Deși media glicemiei a jeun la copiii cu SM ($5,44 \pm 0,114$ vs $4,40 \pm 0,096$ mmol/l) nu a depășit valoarea de referință (5,6 mmol/l după IDF), totuși aceasta a fost mai mare la copiii cu SM față de copiii lotului martor. De asemenea, 15 (62,5%) copii au avut o glicemie a jeun $\geq 5,6$ mmol/l. Atât insulina serică ($23,57 \pm 1,96$ vs $14,77 \pm 1,031$ μ U/ml), cât și indicele de rezistență la insulină - HOMA IR ($5,71 \pm 2,49$ vs $1,83 \pm 0,76$) s-au înregistrat mai mari la copiii cu SM, față de lotul martor. Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativ statistică, cu indicele HOMA IR ($r = +0,97$; $p < 0,01$), IMC ($r = +0,56$; $p < 0,01$), CA ($r = +0,48$; $p < 0,05$), leptina ($r = +0,68$; $p < 0,01$) și TAS ($r = +0,42$; $p < 0,05$).

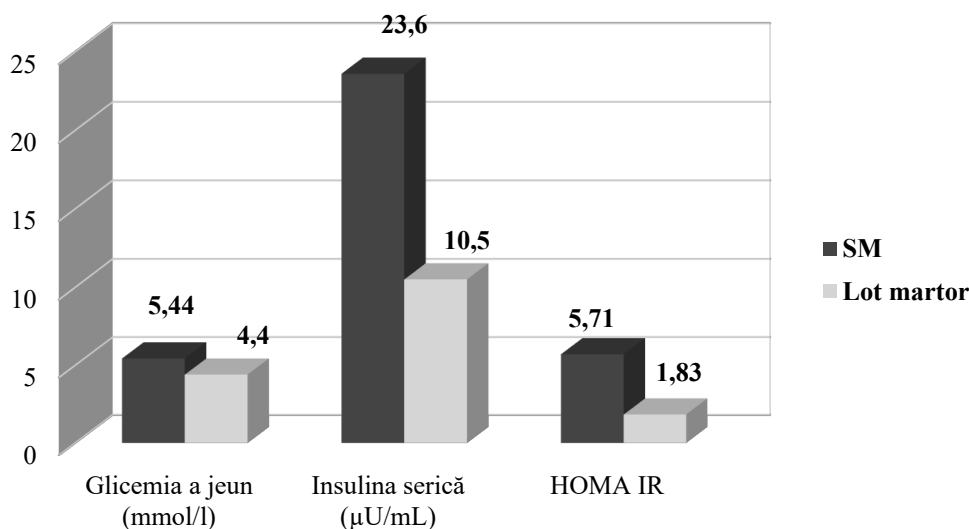


Fig.3. Profilul glucidic la copiii cu sindrom metabolic versus lotul martor

Valorile lepinei serice ($35,79 \pm 3,81$ vs $7,93 \pm 0,23$ ng/ml) s-au înregistrat mai mari, iar cele ale adiponectinei ($5,65 \pm 0,56$ vs $10,95 \pm 0,41$ ng/ml) mai mici la copiii cu SM, față de lotul martor. Și valorile PCR hs ($2,91 \pm 0,561$

vs $0,23 \pm 0,013$ pg/ml) și TNF α ($8,80 \pm 0,47$ vs $3,12 \pm 0,10$ mg/pl) s-au constatat mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor, ceea ce plasează acești copii în categoria de risc înalt pentru boli cardiovasculare (Fig.4).

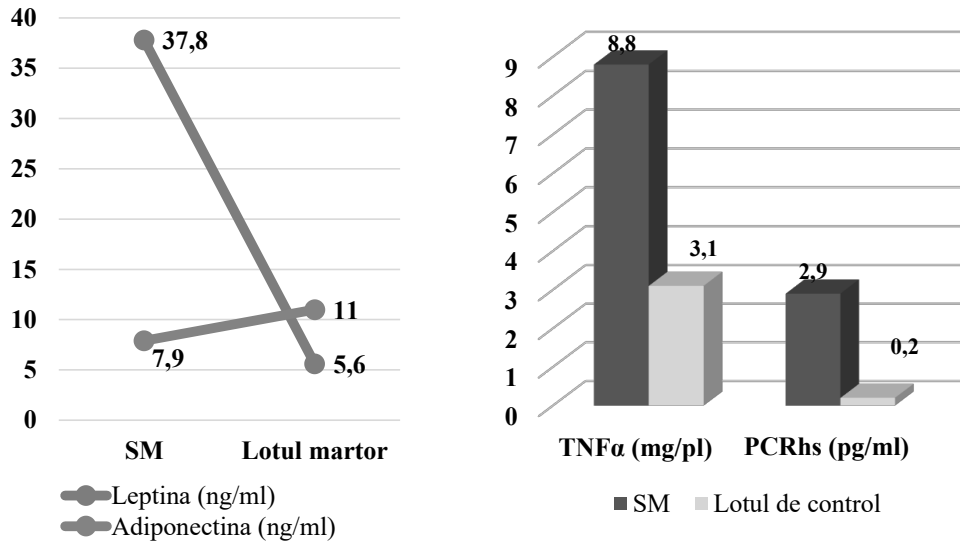


Fig.4. Caracteristica comparativă în funcție de valorile adipokinelor/citokinelor examinate

Leptina s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu IMC ($r=+0,46$; $p<0,05$), CA ($r=+0,54$; $p<0,01$), indicele HOMA IR ($r=+0,66$; $p<0,01$), insulina serică ($r=+0,68$; $p<0,01$), PCRhs ($r=+0,49$; $p<0,05$), TAS ($r=+0,45$; $p<0,05$), iar

adiponectina s-a corelat negativ cu CA ($r=-0,45$, $p<0,05$). PCRhs s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic cu LDL-C ($r=+0,53$; $p<0,01$) și IL6 ($r=+0,64$; $p<0,01$) (Fig.5.)

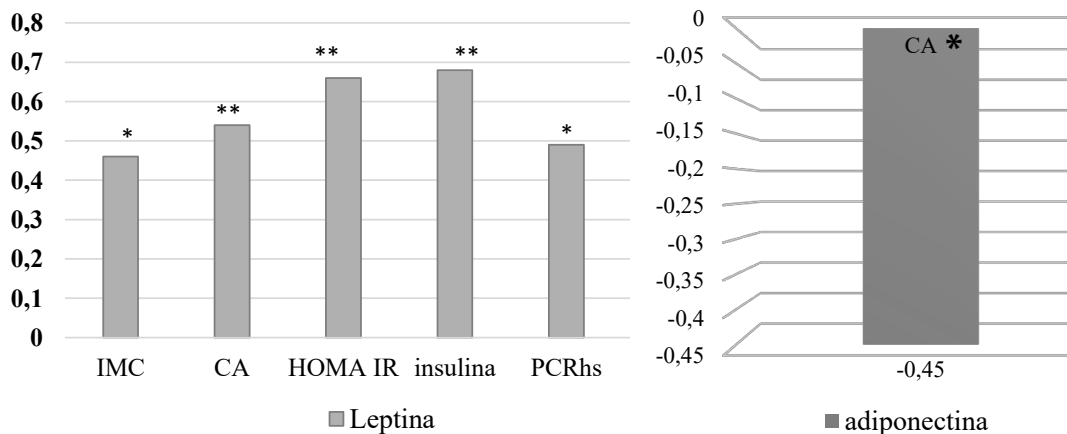


Fig.5. Corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei și adiponectinei

Indicele masei corporale (IMC) s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu indicele insulinorezistenței HOMA-IR ($r=+0,54$; $p<0,01$), CA ($r=+0,65$; $p<0,01$), insulina serică ($r=+0,56$; $p<0,01$) și leptina serică ($r=+0,46$; $p<0,05$).

Circumferința abdomenului (CA) s-a corelat pozitiv,

semnificativ statistic cu HOMA-IR ($r=+0,45$; $p<0,05$), IMC ($r=+0,59$; $p<0,01$), insulina serică ($r=+0,48$; $p<0,05$), leptina serică ($r=+0,54$; $p<0,01$) și valorile TAS ($r=+0,59$; $p<0,01$). De asemenea, CA s-a corelat negativ, semnificativ statistic, cu adiponectina serică ($r=-0,45$, $p<0,05$).

Evaluarea valorilor tensionale și a parametrilor antropometrici sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale

Lotul de cercetare (n=24 copii cu sindrom metabolic) în funcție de tratamentul administrat s-au divizat în 3 loturi după cum urmează: tratament nonfarmacologic și IECA (lotul I al cercetării) - 2 (8,3%) copii, tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul II) - 11 (45,8%) copii, tratament nonfarmacologic, IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul III) -11 (45,8%) copii.

Deși este prematur de a se face niște concluzii certe din cauza numărului mic de copii incluși în cercetare până la moment, precum și din cauza neomogenității loturilor de cercetare, efectuând o analiză prealabilă, am constatat că indiferent de medicația administrată toate formulele de combinație medicamentoasă au contribuit la scăderea masei corporale (M=-6,61, m±1,70; p<0,01), CA

(M=-4,88, m±0,82; p<0,001), TAS (M=-11,46, m±2,24; p<0,001) și IMC (M=-2,38, m±0,64; p<0,01) la intervalul de 8 săptămâni de medicație, însă cele mai importante scăderi ale parametrilor nominalizați s-au constatat în lotul III al cercetării - la copiii care au primit tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA, deși semnificație statistică s-a obținut numai pentru valorile TAS (tabelul 12 și 13).

Tabelul 12

Evaluarea dinamică a parametrilor antropometrici și a valorilor tensionale sub tratamentul administrat la copiii cu sindrom metabolic

	M	m	p
Masa	-6,61	1,70	<0,01
CA	-4,88	0,82	<0,001
TAS	-11,46	2,24	<0,001
TAD	-3,42	1,34	<0,05
IMC	-2,38	0,64	<0,01

Tabelul 13

Evaluarea dinamică comparativă a parametrilor antropometrici și a valorilor tensionale în funcție de tratamentul administrat

	LOTUL I Tratamentul nonfarmacologic și IECA			LOTUL II Tratamentul nonfarmaco- logic și inhibitorii lipazei gas- trointestinale			LOTUL III Tratamentul nonfarmacologic și IECA și inhibitorii lipazei gastroin- testinale			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Masa	2	-3	2	11	-3,97	1,04	11	-9,91	3,38	1,693	>0,05
CA	2	-4	1	11	-4,27	1,55	11	-5,64	0,90	0,352	>0,05
TAS	2	-5,5	5,5	11	-3,82	2,48	11	-20,18	2,09	13,366	<0,001
TAD	2	+2	2	11	-5,73	1,51	11	-2,09	2,31	1,695	>0,05
IMC	2	-1,20	0,88	11	-1,41	0,36	11	-3,57	1,29	1,515	>0,05

Discuții:

Prevalența SM la copii este în creștere, în paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate. Diferitele definiții ale acestui sindrom au împiedicat dezvoltarea unui consens pentru criteriile de diagnostic la populația pediatrică. Copiii cu SM au un risc crescut de SM la vârsta de adult și, eventual, un risc crescut de diabet zaharat tip 2 și boli cardiovasculare. Astfel, a devenit crucial să se înțeleagă mai bine fiziopatologia, factorii de risc și identificarea strategiilor de gestionare a SM în copilărie [1-3].

SM al copilului este atribuit relației cu diabetul zaharat gestațional și greutatea mare la naștere (*ipoteza lui Barker*). Ipoteza „fenotipului econom și originile fetale ale bolilor adulte” sunt alte ipoteze, care descriu factorii antenatali și perinatali, precum și impactul greutății la naștere asupra caracteristicilor SM la sugari. De asemenea, durata alimentației naturale este invers proporțională cu dezvoltarea obezității mai târziu în viață [8]. În cercetarea noastră 62,5% din copii au primit o alimentație naturală cu o durată < 6 luni, față de recomandarea OMS, care îndeamnă ca durata alimentației naturale să fie > de 6

luni. Însă, într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, dintre care 545 (28,2%) supraponderali sau obezi, un istoric de alăptare exclusivă maternă timp de 6 luni a fost prezentă în 68,1% [2].

Există și factori ereditari responsabili de dezvoltarea SM. Copiii cu cel puțin un părinte cu SM au șanse de a dezvolta obezitate și rezistență la insulină semnificativ mai frecvent decât controlul. De asemenea, riscul obezității este mai mare decât dublu dacă un părinte este obez [8]. Alte studii evidențiază faptul că mamele supraponderale sau obeze au un risc crescut de la 1,07 până la 2 ori mai mare de a avea un copil supraponderal sau obez [9,10]. În cercetarea noastră prezența obezității a fost înregistrată în familiile a 13 copii (54,2%) la rudele de generația I și la 3 copii (12,5%) - în ambele generații de rudenie. Antecedente familiare de diabet zaharat s-au constatat în 3 cazuri (12,5%) în generația I de rudenie, 5 cazuri (20,8%) - generația II. Prezența HTA în generația I de rudenie s-a constatat în familiile a 7(29,2%) copii, generația II - în familiile a 4 (16,7%) copii, iar în ambele generații de rudenie - în familiile a 5 copii (20,8%).

Nașterea prematură și creșterea postnatală sunt factori de

risc independenți la fel de importanți pentru viitoarele boli cardiometabolice [11]. În cercetarea noastră prematur s-au născut 20,8% din copii, majoritatea copiilor (70,8%) au fost normotrofi în primul an de viață, paratrofie au prezentat 25% din copii, iar în 4,2% s-a constatat hipotrofie de gradul I. Cu toate acestea, contribuția independentă a retardului creșterii intrauterine față de creșterea postnatală este încă neclară. Întârzierea creșterii intrauterine poate crește riscul de acumulare a grăsimii abdominale și totală, care poate fi asociată cu markeri de rezistență la insulină [12]. Alternativ, indiferent de greutatea la naștere sau de nașterea prematură, creșterea rapidă în greutate în copilărie a fost asociată în unele studii cu sensibilitatea redusă la insulină și cu acumularea viscerală a grăsimii la copil și la adulții tineri [13,14].

Factorii stilului de viață precum lipsa activității fizice, consumul de alimente grase, preferința pentru carbohidrații simpli și mai puține legume sunt factori la fel de importanți ca și factorii ereditari și prenatali în dezvoltarea SM la copii [8]. În plus, orele prelungite de vizionare a televizorului / computerului scad timpul alocat activității fizice, favorizând în același timp consumul pasiv de alimente nesănătoase și băuturi îndulcite [15]. Analizând obiceiurile alimentare ale copilului noi am constatat că, doar 20,8% din copii servesc cu regularitate micul dejun, 12,5% din copii nu obișnuiesc să ia micul dejun, iar în 66,7% se servește micul dejun doar ocazional. De obicei se preferă la micul dejun tartine (41,7%) sau chifle (20,8%) și numai 8,3% din copii aleg să consume terci. Este îngrijorător și faptul, că 58,3% din copii consumă cu regularitate alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator, 75% din copii consumă produse cu < de 2 ore până la somnul de noapte, se consumă preponderent moderat sărat (54,2%) și sărat (45,8%) și se preferă grăsimi vegetale (75%) versus animale (25%). Se întrebuițează dulciuri cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână în 58,3% cazuri, mezeluri în 62,5% cazuri, produse de patiserie - 83,3% cazuri, produse de tip fast-food în 66,7% cazuri și băuturi carbogazoase - 41,7% cazuri. Însă, laptele și derivatele din lapte se consumă preferabil doar ocazional în 54,2% cazuri, consumă zilnic fructe și legume doar 12,5% din copii. De asemenea, în prezent, copiii sunt mai sedentari datorită disponibilității de telefoane mobile, computere și jocuri video. Într-o cercetare s-a constatat că cca 61,5% dintre copii nu au participat la activități fizice organizate în afara orelor de școală, în nicio zi a săptămânii [16].

În cercetarea noastră numai 37,5% din copii, practică gimnastica matinală, deși fac acest lucru neregular. Majoritatea copiilor sunt sedentari (50%), ceea ce înseamnă că practică mers activ < de 30 minute per/zi, postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore pe zi, sau sunt moderat sedentari (20,8%) – mers activ > de 30 de minute, însă postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore. Numai 29,2% din copii sunt moderat activi (practică în timpul liber sport neprofesional, sau alte activități dinamice precum dansurile și stau

în fața calculatorului sau televizorului <2 ore pe zi). Activitatea fizică crește metabolismul substratului mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuază rezistența la insulină, provoacă biogeneză mitocondrială în ficat și mușchi [17]. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scăderea rezistenței la insulină la copii [18]. Este util în îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea concentrației HDL-C și scăderea atât a concentrațiilor LDL-C cât și a trigliceridelor [19]. În plus, exercițiile fizice pot duce la îmbunătățirea funcției endoteliale, cu reducerea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, independent de tipul de antrenament (aerobic, de rezistență sau combinat) [20]. Pe măsură ce nivelul de activitate crește, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [21].

Expunerea la fumatul pasiv, acum o problemă globală gravă, a fost raportată a fi un alt factor modificabil important, pe lângă dieta nesănătoasă, stilul de viață sedentar și somnul insuficient, asociat cu obezitate și tulburări cardiometabolice [22,23]. În studiul *Global Burden of Disease* s-a constatat că 55,9% dintre adolescenți au fost expuși la fumatul pasiv în 68 de țări cu venituri mici și medii [24]. În China, cea mai mare țară producătoare și consumatoare de tutun din lume, aproximativ 182 de milioane de copii sunt expuși la fumat zilnic, conform datelor din Proiectul internațional de evaluare a politicii de control al tutunului din China (*ITC Project*) [25]. În cercetarea noastră numai în 33,3% din familii nu sunt fumători, iar în 16,7% cazuri – fumează mama, în 20,8% cazuri – tata, iar în 29,2% cazuri – fumează ambii părinți. Iar 25% din copiii acestor familii au încercat măcar o dată în viață să fumeze. În ultimul deceniu, țesutul adipos este considerat un organ endocrin dinamic care eliberează o serie de molecule care sunt denumite la general adipokine, care sunt implicate în cheltuielile de energie, răspunsul inflamator și homeostaza cardiometabolică [26]. O ipoteză este că asocierea expunerii pasive la fum cu riscul cardiometabolic poate fi mediată prin adipozitate, în special prin efectele adverse asupra funcției endocrine a țesutului adipos [27]. Până în prezent, deși cu date limitate, studiile observaționale au furnizat dovezi pentru o asociere între expunerea pasivă la fum și sinteza disregulatorie a adipokinelor, deoarece două adipokine legate de inflamație, leptină și adiponectină, sunt modificate cu expunerea pasivă la fum [28]. În studiul „*The Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome (BCAMS) Study*” expunerea pasivă la fumul parental a fost asociată cu modificarea nivelurilor de adipokine, care ar putea media dezvoltarea SM în viața timpurie. Expunerea pasivă la fumul parental a fost raportată la cca două treimi dintre copii și a fost asociată în mod independent cu creșterea de 39,2% în nivelele de leptină și scăderi de 4,6% în nivelele de adiponectină, plus riscuri pentru obezitatea centrală (OR 1,59; 95% IC 1,33-1,90),

HTA (1,22; 95% IC 1,02-1,46) și SM (1,43; 95% IC 1,11-1,85) [29].

Alte studii însă au constatat că adipocitokinele mediază tulburări metabolice asociate obezității, independent de alți factori de risc. Leptina este prima adipocitokină identificată. Ea constituie un produs al genei obezității și este cunoscută sub numele de „hormonul de sațietate”, deoarece scade aportul alimentar și crește cheltuielile de energie. Concentrația de leptină s-a dovedit a reflecta masa de grăsime corporală și, prin urmare, poate fi considerată un marker fiabil al masei de țesut adipos și al homeostazei energetice la persoanele care nu prezintă rezistență la insulină [30]. Persoanele obeze nu numai că tind să aibă concentrații plasmatice crescute de leptină, dar sunt și rezistente la leptină, negând efectele benefice ale leptinei. Unele studii au constatat o asociere pozitivă între masa de grăsime și concentrația de leptină la copii. Mai mult, leptina este asociată pozitiv și cu rezistența la insulină la copiii pre-pubertari după ajustarea pentru sex, vârstă și IMC, iar pentru fiecare creștere de 1 ng / dL a nivelului de leptină, șansele de realizare a SM cresc cu 3%, ceea ce sugerează un rol important pentru leptină ca marker al riscului de boli cardiovasculare și metabolice [31].

Adiponectina este o altă adipocitokină secretată în principal de adipocit și este de fapt scăzută în plasmă după o creștere a masei de țesut adipos. Adiponectina are mai multe funcții, inclusiv efecte antiinflamatorii și antiaterogenă, precum și în sensibilizarea la insulină și reglarea lipidelor [30]. Studiile au constatat că concentrația de adiponectină în plasmă este invers corelată cu IMC, CA, concentrația de insulină a jeun și rezistența la insulină și este cu 25% mai mare la fetele supraponderale sănătoase, comparativ cu cele cu SM [32]. Un alt studiu realizat la care au participat 5.088 de adolescenți a constatat că o scădere a concentrației de adiponectină a fost asociată cu un risc crescut de SM, independent de vârstă, IMC, CA și colesterolul total [33].

Starea proinflamatoare la copiii cu SM poate fi recunoscută clinic prin creșteri variabile ale proteinei C-reactive (PCRhs), care este frecvent prezentă la persoanele cu SM. Țesutul adipos în exces la copiii obezi eliberează citokine inflamatorii care duc la starea proinflamatorie [8]. Concentrațiile ridicate ale PCR la subiecți obezi ar putea fi explicate prin expresia citokinei IL-6 în țesutul adipos și eliberarea acesteia în circulație. IL-6 este o citokină proinflamatorie, care stimulează producerea de PCR în ficat. Mai mult, TNF- α și IL-6, secretate de celulele adipoase, sinteza hepatică de PCR au fost asociate cu obezitate și alți factori de risc cardiovasculari [34]. În cercetarea noastră copiii cu SM au avut valorile PCR hs ($2,91 \pm 0,561$ vs $0,23 \pm 0,013$ pg/ml) și TNF α ($8,80 \pm 0,47$ vs $3,12 \pm 0,10$ mg/pl) mai înalte față de lotul martor. Totodată, PCRhs în cercetarea noastră s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic cu LDL-C ($r=+0,53$; $p<0,01$) și IL6 ($r=+0,64$; $p<0,01$) [35].

Prin urmare depistarea factorilor de risc cardiometabolici

(hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat) trebuie efectuată la toți copiii cu obezitate, pentru a se interveni cât mai precoce. Grupul de experți NHLBI recomandă screeningul profilului lipidic pentru toți copiii ≥ 2 ani cu IMC \geq la 85th [38]. *American Diabetes Association* recomandă screeningul pentru diabetul de tip 2 la tineri cu exces de greutate / obezitate și care au cel puțin 2 factori de risc suplimentari [39].

Modificarea regimului alimentar și a stilului de viață constituie coloana vertebrală (o piatră de temelie) a managementului obezității. Efectul pozitiv al pierderii în greutate asupra îmbunătățirii factorilor de risc cardiometabolici a fost demonstrat în mai multe studii randomizate controlate. Într-o cercetare, o scădere în greutate de $\sim 1\text{kg}/\text{m}^2$ a IMC cu un regim intens de modificare a comportamentului, a redus glucoza peste 2 ore la 42% din tineri, față de 7% după standardul de îngrijire [36]. O altă meta-analiză a 133 de studii randomizate controlate la tineri, a evidențiat că pierderea în greutate modestă (5-7% din greutatea corporală inițială) a fost suficientă pentru a îmbunătăți profilul lipidic și tensiunea arterială sistolică și pot ajuta la prevenirea sau întârzierea apariției viitoarelor boli cardiovasculare adulte [37]. Cât privește tratamentul medicamentos al obezității, Ghidul de practică clinică al Societății Endocrine (*Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*) din 2017 recomandă farmacoterapia pentru copii după ce un program formal de modificare intensă a stilului de viață nu a reușit să limiteze creșterea în greutate sau să amelioreze comorbiditățile. În plus, modificarea stilului de viață, trebuie continuată în paralel cu farmacoterapia [5]. Orlistat, un inhibitor al lipazei, este singurul medicament pentru pierderea în greutate aprobat de FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru copii cu vârsta peste 12 ani care sunt supraponderali / obezi [6]. În unele cercetări orlistatul a fost asociat cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale, dar efectul său cumulativ asupra reducerii bolii cardiometabolice rămâne de elucidat. Totodată, în ciuda beneficiilor medicației, modificarea stilului de viață trebuie susținută pe parcursul tratamentului [7]. Deși la moment este prematur de a se face niște concluzii certe din cauza numărului mic de copii incluși în cercetare, precum și din cauza neomogenizării loturilor, noi am obținut la intervalul de 8 săptămâni de medicație o scădere evidentă a greutății corporale ($M=-6,61$, $m\pm 1,70$; $p<0,01$; IMC ($M=-2,38$, $m\pm 0,64$; $p<0,01$; CA ($M=-4,88$, $m\pm 0,82$; $p<0,001$) și valorilor TAS ($M=-11,46$, $m\pm 2,24$; $p<0,001$) la toți copiii incluși în cercetare, indiferent de medicația administrată, însă cele mai importante s-au obținut în lotul III al cercetării – la copiii care au primit tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA, deși semnificație statistică s-a obținut numai pentru valorile TAS.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza abordările clinice pentru prevenirea, screeningul și tratamentul farmacologic al problemelor de greutate pediatrică.

Limitările de etapă ale studiului. Numărul mic de pacienți incluși în studiu la etapa dată, precum și neomogenitatea numerică a copiilor din loturile de cercetare. Cercetarea continuă.

Concluzii

- În primul an al cercetării au întrunit criteriile pentru SM, definit după IDF (2007) - 24 de copii, care au avut vârsta medie de $14 \pm 0,5$ ani, dintre care 16 (66,7%) au avut vârsta 10-16 ani, iar 8 (33,3%) - 16-18 ani. Raportul de gen a fost de 1/1
- Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri - hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar HTA s-a înregistrat în 54% de cazuri
- Majoritatea copiilor sunt sedentari sau moderat sedentari, au o cultură alimentară precară și o anamneză heredo-colaterală agravată prin obezitate și HTA.
- Atât insulina serică, cât și indicele HOMA IR s-au atestat mai mari la copiii cu SM, față de lotul martor. Corelația pozitivă, semnificativ statistică, a insulinei serice cu indicele HOMA IR ($r=+0,97$; $p<0,01$), IMC ($r=+0,56$; $p<0,01$), CA ($r=+0,48$; $p<0,05$), leptina serică ($r=+0,68$; $p<0,01$) și TAS ($r=+0,42$; $p<0,05$) - sugerează că hiperinsulinemia/insulinorezistența la copiii supraponderali/obezi joacă un rol important în realizarea SM.
- Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia și creșterea serică a valorilor PCRhs și TNF α sugerează că aceste adipokine/citokine contribuie la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri ai SM.
- În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a HTA.

LITERATURA

1. Helen H. Wang, Dong Ki Lee, Min Liu, Piero Portincasa, David Q.-H. Wang. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230
2. Rashmi Ranjan Das, Manaswini Mangaraj, Sandeep Kumar Panigrahi, Amit Kumar Satapathy, Samarendra Mahapatro, Partha Sarathi Ray. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Schoolchildren From a Developing Country. *Front Nutr.* 2020;7:31.
3. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention. *Surg Clin North Am.* 2016;96:681-701.
4. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior

- and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e262-79.
5. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3):709-757.
 6. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(12):738-741.
 7. Yu CC, Li AM, Chan KO, et al. Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomised trial. *Journal of paediatrics and child health.* 2013; 49(11):969-975.
 8. Prateek Kumar Panda. Metabolic Syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview. *Pediatric Oncall Journal.* 2019; 16(3): 67-72.
 9. Gebremedhin S. Prevalence and differentials of overweight and obesity in preschool children in SubSaharan Africa. *BMJ Open.* 2015;5:e009005.
 10. Tchoubi S, Sobngwi-Tambekou J, Noubiap JN, Asangbeh SL, Nkoum BA, Sobngwi E. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among children aged 6-59 months in Cameroon: 20 a multistage, stratified cluster sampling Nationwide survey. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143215.
 11. Stephanie T. Chung, Anthony U. Onuzuruike, Sheela N. Magge. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1411(1): 166-183.
 12. Mathai S, Derraik JG, Cutfield WS, et al. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One.* 2013; 8(11):e81840.
 13. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6):2079-2083.
 14. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):925-928.
 15. Simeon-Pierre Choukem, Joel Noutakdie Tochie, Aurelie T. Sibetcheu, Jobert Richie Nansseu, Julian P. Hamilton-Shield. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2020; 2020:6. <https://doi.org/10.1186/s13633-020-0076-7>
 16. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics.* 2012;129:557-570.
 17. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. Metabolic effects of exercise. *Front Horm Res.* 2016;47:44-57. doi: 10.1159/000445156
 18. Elena Fornari and Claudio Maffeis. Treatment

- of Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in Endocrinology*. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 702.
19. Escalante Y, Saavedra JM, García-Hermoso A, Domínguez AM. Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review. *Prev Med*. 2012;54:293–301. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.02.006
 20. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2396–406. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
 21. Stoner L, Rowlands D, Morrison A, Credeur D, Hamlin M, Gaffney K, et al. Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: meta-analysis and implications. *Sports Med*. 2016;46:1737–51. doi: 10.1007/s40279-016-0537-6.
 22. G. Raghuv eer, D.A. White, L.L. Hayman, et al., Cardiovascular consequences of childhood secondhand tobacco smoke exposure: prevailing evidence, burden, and racial and socioeconomic disparities: a scientific statement from the American heart association, *Circulation*. 2016;134(16):e336-e359.
 23. E. Larqué, I. Labayen, C.-E. Flodmark, et al., From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(8):456-478.
 24. B. Xi, Y. Liang, Y. Liu, et al., Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries, *the Lancet Global Health*. 2016;4(11):e795-e805
 25. World Health Organization Western Pacific Region and University of Waterloo, ITC Project, Smoke-free Policies in China: Evidence of Effectiveness and Implications for Action, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, 2015.
 26. W.B. Lau, K. Ohashi, Y. Wang, et al., Role of adipokines in cardiovascular disease, *Circ J*. 2017;81(7):920-928.
 27. L. Scheja, J. Heeren, The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(9), 507–524.
 28. G. Nagel, F.J. Arnold, M. Wilhelm, et al., Environmental tobacco smoke and cardiometabolic risk in young children: results from a survey in south-west Germany, *Eur. Heart J*. 2009;15:1885–1893.
 29. Yu Li, Dongmei Wang, Yuhan Wang, Yanglu Zhao, Lanwen Han, Ling Zhong, Qian Zhang, John R. Speakman, Ming Li, Shan Gao. Impact of parental smoking on adipokine profiles and cardiometabolic risk factors in Chinese children. *Atherosclerosis*, 2020;301; 23–29
 30. Victoria Higgins, Khosrow Adeli. Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *eJIFCC2017Vol28No1pp025-042*.
 31. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, et al. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(1):7-13
 32. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Nanri H, Ohtsu T, Hoshino H, et al. Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2014,14:81.
 33. Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:89.
 34. Hanane Ghomari-Boukhatem, Assia Bouchouicha, Khedidja Mekki, Karima Chenni, Mohamed Belhadj, Malika Bouchenak. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. *Arch Med Sci*. 2017; 13(1): 46–52.
 35. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709–757.
 36. Savoye M, Caprio S, Dziura J, et al. Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2014; 37(2):317–324.
 37. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):763–775.
 38. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–256.
 39. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(Suppl 1):S11–S24.

© RODICA SELEVESTRU^{1,2}, MARIANA COTOROBAI¹, LUDMILA BALANEȚCHI¹, CRISTINA TOMACINSCHI^{1,2},
DIANA ROTARU-COJOCARI¹, SVETLANA ȘCIUCA^{1,2}

RODICA SELEVESTRU^{1,2}, MARIANA COTOROBAI¹, LUDMILA BALANEȚCHI¹,
CRISTINA TOMACINSCHI^{1,2}, DIANA ROTARU-COJOCARI¹, SVETLANA ȘCIUCA^{1,2}

INFECȚIA CU *ASPERGILUS FUMIGATUS* LA PACIENȚII CU MALADII CRONICE PULMONARE

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ASPERGILUS FUMIGATUS INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC LUNG DISEASE

Key words: *Aspergillus fumigatus*, cystic fibrosis, children

Aim. Evaluation of *Aspergillus fumigatus* infection in lung damage in patients with chronic lung disease.

Material and methods. The study included children with chronic bronchopulmonary diseases: 22 patients with CF (73,3%: 95%CI, 54,1-87,7 cases), with asthma 3 children (10%: 95%CI, 2,1-26,5), with unilateral lobe emphysema and pulmonary tuberculosis 2 children each (6,7%: 95%CI, 0,8-22,1) and obliterating bronchiolitis one child (3,3%: 95%CI, 0,1-17,2). The study was based on the analysis of the results of immunological investigations in serum. Quantitative assessment of anti-*Aspergillus fumigatus* antibodies (IgM, IgA, IgG) by indirect haemagglutination methods. The results are expressed as a titer (norm <1/80). Assessment of serum IgE concentration was performed by immunoenzymatic analysis. The materials were statistically analyzed with Microsoft Excel, Epi Info -3,5 programs.

Results. The basic group consisted of 22 children with CF (9 boys 40,9%: 95%CI, 20,7-63,6 and 13 girls 59,1%: 95%CI, 36,4-79,3) and 8 children with chronic bronchopulmonary diseases (50%: 95%CI, 15,7-84,3 boys and girls). The total titer of Ac anti-*Aspergillus fumigatus* equal to 1:440±49,6 children in the baseline was assessed, and in children with chronic bronchopulmonary diseases the total titer of Ac anti-*Aspergillus fumigatus* was higher - 1:640±130,6, statistic T=1,8, p>0,05. Total serum IgE concentration in children with HR equal to 181,5±58,9 ME/ml, and children with chronic bronchopulmonary diseases 96,8±29,1 ME/ml, statistic T=0,74, p>0,05.

Conclusion. *Aspergillus fumigatus* infection is confirmed by the increased titer of hiter-IgE-associated anti-*Aspergillus fumigatus* antibodies labeled in patients with cystic fibrosis.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ *ASPERGILUS FUMIGATUS* У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: *Aspergillus fumigatus*, муковисцидоз, дети

Цель статьи. Оценка роли инфекции с *Aspergillus fumigatus* в повреждении легких у пациентов с хроническими заболеваниями легких.

Материал и методы. В исследование были включены дети с хроническими бронхолегочными заболеваниями: 22 пациента с муковисцидозом (73,3%: 95%ДИ, 54,1-87,7 случаев), 3 ребенка с астмой, (10%: 95%ДИ, 2,1-26,5), с односторонней долевой эмфиземой. и туберкулезом легких по 2 ребенка (6,7%: 95%ДИ, 0,8-22,1) и облитерирующий бронхиолит у одного ребенка (3,3%: 95% ДИ, 0,1-17,2). Исследование основано на анализе результатов иммунологических исследований сыворотки крови. Количественная оценка антител против *Aspergillus fumigatus* (IgM, IgA, IgG) методами непрямой гемагглютинации. Результаты выражаются в титре (норма<1/80). Определение сывороточной концентрации IgE проводили с помощью иммуноферментного анализа. Статистический анализ материалов проводился с помощью программ MicrosoftExcel, EpiInfo -3,5.

Результаты. Основную группу составили 22 ребенка с МВ (9 мальчиков 40,9%: 95%ДИ, 20,7-63,6 и 13 девочек 59,1%: 95%ДИ, 36,4-79,3) и 8 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями (по 50%: 95%ДИ, 15,7-

84,3 мальчиков и девочек). Общий титр Ас anti-*Aspergillus fumigatus*, равный 1:440±49,6, оценивался у детей на исходном уровне и у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями общий титр anti-*Aspergillus fumigatus* был выше – 1:640±130,6 (T=1,8, p>0,05). Общая концентрация Ig E в сыворотке крови у детей с ЧСС 181,5±58,9 МЕ/мл и у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями 96,8±29,1 МЕ/мл (T=0,74, p>0,05).

Вывод. Инфекция *Aspergillus fumigatus* подтверждается повышенным титром ассоциированных с hiter-IgE антител против *Aspergillus fumigatus*, меченных у пациентов с муковисцидозом.

Introducere. *Aspergillus* reprezintă un fung care poate duce la o varietate de boli infecțioase, alergice, în funcție de statutul imun al gazdei sau de integritatea sistemului respirator [8].

Speciile de *Aspergillus* continuă să fie o cauză importantă de pericol pentru viață la pacienții imunocompromisi. Populația din grupul de risc este constituită din pacienți cu neutropenie prelungită, transplant de celule stem, transplant de organe solide, imunodeficiențe primare sau dobândite, administrare de corticosteroizi, pacienții cu fibroză chistică (FC) și altele [4].

Entitățile nozologice cauzate de *Aspergillus* sunt variate, de la o boală de tip alergic la infecții generalizate care pune în pericol viața.

Alături de criteriile tradiționale radiologice utile în diagnosticul infecției cu *Aspergillus* la pacienți, apar noi teste imunologice in/vitro.

Corticosteroizi, itraconazol și voriconazolul continuă să fie de bază a terapiei ABPA, dar alte preparate, cum ar fi posaconazolul, vitamina D, INF-omb recombinant și Regulator de conductanță transmembranară (CFTR) modulatori, au dat rezultate pozitive. Cu toate acestea, s-au efectuat puține studii să constituie instrumente certe pentru monitorizare și clasificare a acestei maladii [6].

La nivel pulmonar *Aspergillus* determină 4 forme: Aspergiloza invazivă (IA), Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), care se găsește predominant la pacienții cu astm bronșic, fibroză chistică și bronșiectazii, Aspergiloza pulmonară cronică – o infecție pulmonară cu *Aspergillus* la pacienți cu sisteme imunitare sănătoase, astfel, fungul nu poate invada rapid pacientul, dar reușește să se instaleze în căile respiratorii sau sinusurile, țesutul pulmonar deteriorat de tuberculoză sau o infecție similară și Aspergilomul [5, 8].

Cu toate acestea, aspergiloza bronho-pulmonară alergică la pacienții cu FC poate fi adesea subdiagnosticat din cauza lipsei unor criterii de diagnostic standardizate.

Se cunosc cinci etape ale aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) [3, 6]. La prima etapa numită acută pacientul este diagnosticat cu toate caracteristicile tipice (IgE specific *Aspergillus*, anomalii radiologice, periferice, eozinofilie din sânge, precipitine serice specifice *Aspergillus*). La etapa a doua numită de remisie este caracteristică pacienților asimptomatic, fără infiltrate radiologice noi, fără creșterea IgE totală timp de cel puțin 6 luni. Exacerbarea este caracteristică următoarei etape, când apar noi infiltrate pulmonare pe radiografia toracică cu eozinofilie din sângele periferic și dublează nivelul

de IgE de remisie. În stadiul patru pacienții dezvoltă un răspuns al astmului bronșic dependent de corticosteroizi cu incapacitatea de a renunța la tratamentul cu corticosteroizi. Pe final se realizează boală pulmonară fibrotică cu fibroză ireversibilă și cavitație cronică la radiografie și tomografie.

Criterii majore de diagnostic pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) [5, 8] sunt: astm bronșic, prezența infiltratelor pulmonare tranzitorii, reactivitate cutanată imediată la *Aspergillus fumigatus*, IgE serică totală crescută, precipitarea anticorpilor împotriva *Aspergillus fumigatus*, eozinofilie în sângele periferic, IgE și IgG serice crescute la *Aspergillus fumigatus*, bronșiectazii centrale/proximale cu conicitate normală a bronhiilor distale și criteriile minore: expectorarea sputei de o culoare aurie-maronie, cultura sputei pozitivă pentru speciile *Aspergillus* și reactivitate târzie a pielii (de tip Arthus) la *Aspergillus fumigatus*.

Stevens David A și colaboratorii 2003 propun criteriile de diagnostic pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) [7]: FC cu deteriorare clinică acută sau subacută, concentrația totală IgE serică >1000 UI/ml, cu excepția cazului în care pacientul primește corticosteroizi sistemici, IgE pozitivă specifică serului (>0,35 kUA/L) sau test cutanat imediat, anticorpi precipitați la *Aspergillus fumigatus* sau anticorpi IgG serici la *Aspergillus fumigatus* printr-un test *in vitro*, infiltrate noi sau recente pe radiografia toracică sau CT care nu răspund la antibiotice și fizioterapie standard.

Scopul lucrării. Evaluarea infecției cu *Aspergillus fumigatus* în afectarea pulmonară la pacienții cu maladii cronice bronhopulmonare.

Material și metode. Lucrarea științifică a preconizat o cercetare retrospectivă, prin studiul de cohortă analitic. Au fost evaluate 120 fișe medicale a copiilor cu aspergiloza pulmonară diagnosticată prin analize de laborator, imagistic sau prezumtiv conform simptomelor și examenului clinic, internați în secția de pneumologie a IMSP IMC pe parcursul anului 2015-2020.

În studiu au fost incluși copiii cu maladii cronice bronhopulmonare: 22 pacienții cu FC (73,3%: 95%CI, 54,1-87,7 cazuri), cu astm bronșic 3 copii (10%: 95%CI, 2,1-26,5), cu emfizem lobar unilateral și tuberculoză pulmonară câte 2 copii (6,7%: 95%CI, 0,8-22,1) și bronșiolită obliterantă un copil (3,3%: 95%CI, 0,1-17,2). Studiul a avut la bază analiza rezultatelor investigațiilor imunologice în ser. Aprecierea cantitativă a anticorpilor

anti-*Aspergillus fumigatus* (IgM, IgA, IgG) prin metode de hemaglutinare indirecta. Rezultatele sunt exprimate sub forma de titru (norma <1/80). Aprecierea concentrației IgE în ser s-a efectuat prin analiza imunoenzimatică. Materialele au fost analizate statistic cu programe *Microsoft Excel*, *Epi Info* -3,5.

Rezultate și discuții. Aspergiloza bronhopulmonară alergică la copiii cu fibroză chistică: o actualizare a celor mai noi instrumente de diagnostic și abordări terapeutice. Fibroza chistică, cea mai frecventă boală genetică autozomală recesivă din populația caucasiană, se caracterizează prin infecții respiratorii frecvente și boli pulmonare progresive. Micozele se găsesc frecvent la pacienții cu FC și, printre aceștia, *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent izolat. În timp ce bacteriile, în special *Pseudomonas aeruginosa*, au un bine stabilit efect negativ asupra bolii pulmonare, în FC, impactul infecțiilor fungice rămâne neclar. La pacienți cu FC, inhalarea *Aspergillus conidia* poate provoca ABPA, o boală pulmonară mediată de Th2 care poate contribui la progresia bolii. Caracteristici clinice, diagnostic, criteriile și tratamentul ABPA sunt încă o chestiune de dezbatere. Având în vedere consecințele unui ABPA depistat târziu diagnosticul sau riscul de supradiagnosticare ABPA, este imperativ ca criteriile de diagnostic să fie îndrumate, revizuite și standardizate [3, 6].

Lotul de bazăconstituit din 22 de copii cu FC (9 băieți 40,9%: 95%CI, 20,7-63,6 și 13 fete 59,1%: 95%CI, 36,4-79,3) și 3 copii cu afecțiuni bronhopulmonare cronice (câte 50%: 95%CI, 15,7-84,3 băieți și fete).

Speciile de *Aspergillus* sunt ciuperci saprofite omniprezente găsite în apă, soluri, degradare organică și în medii anterioare. Cea mai comună specie asociată bolilor respiratorii la om este *Aspergillus fumigatus*. Sporii *Aspergillus* sunt inhalați zilnic, de obicei fără consecințe, dar la persoanele susceptibile cu boli pulmonare, cum ar fi FC, inhalarea *Aspergillus* poate coloniza plămânul și provoacă aspergiloza bronhopulmonară alergică. ABPA este mediată Th2-boală pulmonară cauzată de hipersensibilitate la hifele *Aspergillus* care prezintă morbiditate semnificativă pentru pacienții cu FC și pot evolua spre bronșiectazii și fibroză pulmonară. În timp ce infecțiile bacteriene, în special cei cu *Ps.aeruginosa*, au un efect negativ bine stabilit asupra bolii pulmonare FC, impactul infecțiilor fungice rămâne neclar, dar un diagnostic precoce al ABPA pare clinic relevant pentru a evita deteriorarea funcției pulmonare [7].

A fost evaluat titrul total de Ac anti-*Aspergillus fumigatus* egal cu 1:440±49,6 la copiii cu FC (titru maximal 1:640, minim - 1:160, mediana - 1:360, Mo - 1:640), care prin valori majorate confirmă etiologia fungică a procesului pulmonar cronic. La copiii cu maladii cronice bronhopulmonare titrul total de Ac anti-*Aspergillus fumigatus* a fost mai crescut și a atins valori de 1:640±130,6 (titru maxim 1:1280, minim - 1:320, mediana - 1:640, Mo - 1:640, T statistic = 1,8, p>0,05), care au permis

confirmarea aspergilozei pulmonare la acești copii.

Concentrația IgE totală serică, care este considerată unul dintre markerii etiologiei fungice cu *Aspergillus*, la copiii cu FC era majorată semnificativ și egală cu 181,5±58,9 ME/ml (variații de la 8,7 până la 911,6 ME/ml, mediana - 77,9 ME/ml, Mo - 8,7 ME/ml). Acest parametru imunologic la copiii cu maladii cronice bronhopulmonare nu a prezentat valori foarte exagerate și a constituit 96,8±29,1 ME/ml (valoarea maximă de 182,9 ME/ml, minimă - 35,5 ME/ml, mediana - 104,7 ME/ml și mode (Mo) - 35,5 ME/ml, T statistic = 0,74, p>0,05).

Aspergillus fumigatus confirmă frecvent la pacienții cu FC. *Aspergillusfumigatus* este cel mai frecvent izolat, cu probe de sputa găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai în vârstă. Utilizarea protocoalelor specifice de diagnosticare fungică constând din mediu selectiv pentru ciuperci și metode moleculare a crescut semnificativ detectarea *Aspergillus* în ultimii ani. Colonizarea căilor respiratorii poate fi suspectată atunci când *Aspergillus* este cultivat în două sau mai multe probe peste un an la pacienții fără simptome respiratorii noi și fără IgG fungice specific în ser. La copiii mai mici, datele sunt neclare și prevalența colonizării poate fi subestimată, deoarece aceasta grupa de vârstă produce rareori spută, iar rezultatele microbiologice se bazează pe tampoane de tuse, prevalența ABPA este estimată a fi între 10% și 25%, în funcție de studii [6].

Astfel, printre criteriile de diagnostice pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică [1] sunt obligatorii testul cutanat de tip *Aspergillus*, care testează IgE pozitivă sau crescută împotriva *Aspergillus fumigatus*, niveluri totale crescute de IgE (>1000 UI/ml), și sunt necesare două din trei criterio prezentate mai jos: prezența anticorpilor IgG împotriva *Aspergillus fumigatus* sau a anticorpilor care precipită, prezența opacităților pulmonare trecătoare sau fixe pe Rx toracică, numărul de eozinofile >500 celule/μL la pacienții care nu au primit glucocorticoizi.

Dar Denning DW și colab. face diferență între noțiunile de definiții pentru colonizarea fungică, sensibilizarea fungică și aspergiloza bronhopulmonară alergică [2]. Astfel definiția propusă pentru colonizarea fungicăcuprinde una sau mai multe probe respiratorii pozitive pentru *Aspergillus* de culturi sau PCR, nu există simptome respiratorii majore noi, nu există dovezi ale ABPA sau ale altor forme de aspergiloza, fără imunocompromisuri evidente, ser negativ *Aspergillus* IgG. Criteriile pentru definiția de sensibilizare fungică prevede pozitivareatestului cutanat pentru *Aspergillus*, care testează IgE pozitiv sau crescut împotriva *Aspergillus fumigatus* fără inflamație sau leziuni pulmonare. Nu în ultim moment sunt prezentate criteriile pentru definiția de aspergiloza bronhopulmonară alergicăcaracteristică pacienților cu FC, pacienților cu testul cutanat prin IgE *Aspergillusfumigatus*pozitivi și celor cu concentrații crescute de IgE totale(>1000 UI/ml).

Concluzie. Infecția cu *Aspergillus fumigatus* la copiii este confirmată prin titrul majorat de anticorpi anti-*Aspergillus fumigatus* asociată de hiter-IgE marcată la pacienții cu fibroză chistică. Recunoașterea timpurie și tratamentul precoce al infecțiilor fungice pot fi fundamentale pentru a preveni progresia afectării pulmonare în fibroză chistică și alte boli pulmonare cronice la copii.

BIBLIOGRAFIE

1. Agarwal R., Chakrabarti A., Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013, Aug, 43(8):850-73. doi: 10.1111/cea.12141
2. David W. Denning, Cadranel Jacques et al., Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):45-68 doi: 10.1183/13993003.00583-2015
3. King Jill, Brunel Shan F, Warris Adilia. *Aspergillus* infections in cystic fibrosis. *J. Infect.* 2016, Jul. 5; 72 Suppl: S50-5
4. Kousha M., et al. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 121, 156–174 DOI: 10.1183/09059180.00001011
5. Protocol Clinic Național „Aspergiloza pulmonară la copii”. Chișinău, 2021, 30 p.
6. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005, Apr, 1;24(4):358-64
7. Stevens David A, Moss Richard B., et al.. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003, Oct 1; 37 Suppl. 3, S225-64. doi: 10.1086/376525
8. Thomas F. Patterson, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 63, Issue 4, 2016, p.e1–e60

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ SECUNDARĂ LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, Cluj Napoca, România

SUMMARY

SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Key words: cystic fibrosis, pediatric pulmonary hypertension, spirometry, echocardiography.

Aim. Evaluation of secondary pulmonary hypertension (PH) in children with cystic fibrosis (CF) and bronchopulmonary manifestations.

Methods. The study included 22 children with CF confirmed by the sweat test and CFTR mutations. The mean age of the children in the study is $8,73 \pm 0,9$ years (age variations 6 months–17 years, median 9 years, Mo 8 years). All patients were evaluated by echocardiography, color Doppler, M, 2D and continuous Doppler, and 14 children (>5 years of age) were evaluated by spirometry.

Results. Restrictive functional respiratory disorders in children with CF were confirmed spirometrically by low FVC values $-59,4 \pm 6,3\%$ (variations 31-98%, median 55,5%, Mo 88%). The considerably low indices of $FEV_1 -55,5 \pm 7,7\%$ (variations 20-100%, median 51%, Mo 20%) confirm the presence of obstructive disorders in children with chronic lung infection in CF. Echocardiography testing is useful for identifying PH and assessing valvular insufficiency in patients with CF lung disease. The pump function of the left ventricle in these children is maintained $69,74 \pm 1,3\%$, (maximum value 78%, minimum 57%, median 69%, Mo 66%), but all children achieved tricuspid valve insufficiency grade I and one child - grade II. Echocardiography by Doppler monitoring of children with CF revealed an increase in pulmonary arterial systolic pressure (PsAP) $33,4 \pm 1,9$ mmHg (maximum 50 mmHg, minimum 22 mmHg, median 33 mmHg, Mo 37 mmHg).

Conclusion. Children with CF lung disease have reduced respiratory function associated with secondary PH due to increased PsAP and tricuspid valve insufficiency.

РЕЗЮМЕ

ВТОРИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ключевые слова: муковисцидоз, легочная гипертензия у детей, спирометрия, эхокардиография.

Цель. Оценка вторичной легочной гипертензии (ЛГ) у детей с муковисцидозом (МВ) и бронхолегочными проявлениями.

Методы. В исследование были включены 22 ребенка с МВ, подтвержденным потовым тестом и мутациями CFTR. Средний возраст детей в исследовании составляет $8,73 \pm 0,9$ года (колебания в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, медиана 9 лет, Мо 8 лет). Все пациенты были обследованы с помощью эхокардиографии, цветного доплера, М, 2D и непрерывного доплера, а 14 детей (> 5 лет) были обследованы с помощью спирометрии.

Результаты. Рестриктивные функциональные респираторные расстройства у детей с МВ были подтверждены спирометрически низкими значениями ФЖЕЛ - $59,4 \pm 6,3\%$ (вариации 31-98%, медиана 55,5%, Мо 88%). Достаточно низкие показатели $ОФВ_1 -55,5 \pm 7,7\%$ (вариации 20-100%, медиана 51%, Мо 20%) подтверждают наличие обструктивных нарушений у детей с хронической легочной инфекцией при МВ. Эхокардиография полезна для выявления ЛГ и оценки клапанной недостаточности у пациентов с заболеванием легких при МВ. Насосная функция левого желудочка у этих детей сохраняется $69,74 \pm 1,3\%$ (максимальное значение 78%,

минимальное 57%, медиана 69%, Мо 66%), но все дети достигли недостаточности трикуспидального клапана I степени, один ребенок - II степени. Эхокардиография при доплеровском мониторинге детей с МВ выявило повышение систолического давления в легочной артерии на $33,4 \pm 1,9$ мм рт. Ст (максимум 50 мм рт. ст., минимум 22 мм рт. ст., медиана 33 мм рт. ст., Мо 37 мм рт. ст.).

Вывод. У детей с заболеванием легких при МВ снижена респираторная функция, связанная с вторичной ЛГ, из-за повышенного пСАР и недостаточности трикуспидального клапана.

Introducere. *Hipertensiunea pulmonară* - majorarea presiunii vasculare pulmonare de etiologie diversă. Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o stare fiziopatologică caracterizată prin remodelarea vasculară pulmonară care determină instalarea unei presiuni arteriale pulmonare crescute, care la etapele evolutive conduce spre repercusiuni severe cu disfuncții ale ventriculului drept [20].

Definiția actualizată în cadrul simpozionului mondial (HTAP, Nice, 2018) prezintă hipertensiunea pulmonară (HTP) prin valori ale presiunii medii în artera pulmonară >20 mmHg la nivelul mării și include utilizarea rezistenței vasculare pulmonare (RVP), indexată la suprafața corporală pentru identificarea HP-ului precapilar, definită de $RVP \geq 3$ WU \times m². În cadrul ședințelor și discuțiilor din cadrul Simpozionului al VI-lea al HTAP a fost elaborat un acord unanim de acceptare a definiției HTP atât la pacienții adulți, cât și în populația pediatrică, pentru a facilita tranziția terapiei copiilor cu HTP la terapia adultului [20,21]. Este cunoscut, că HTP poate fi diagnosticată la diferite perioade de vârstă - din perioada neonatală, diferite etape de vârstă a copilăriei până la vârsta adultului. Relatările multiple din literatura de specialitate menționează, că HTP pediatrică prezintă o serie de caracteristici unice care nu se regăsesc la HTP a adultului, incluzând factori etiologici prenatali și anomaliiile parenchimotoase și vasculare postnatale implicate în dezvoltarea pulmonilor [21].

În perioada intrauterină caracteristic pentru circulația fetală este o presiune în artera pulmonară similară cu presiunea sistemică, iar postnatal după naștere aceasta scade rapid, atingând către vârsta de 2-3 luni valori similare cu presiunea în artera pulmonară ale adultului. Variabilitatea hemodinamicii pulmonare din perioada de tranziție postnatală a nou-născutului și sugarului a argumentat anterior o definiție a HTP pentru copii și sugari >3 luni la fel ca și la pacienții adulți, drept o creștere a presiunii medii în artera pulmonară peste 25 mm Hg [20,21].

Datele epidemiologice actuale privind HTP pediatrică estimează o incidența de 4-10 cazuri la un milion de copii pe an, cu o prevalență de 20-40 de cazuri în Europa (Spania, Olanda). Statisticile din SUA raportează o incidență de 5-8 cazuri la un milion de copii pe an și prevalența de 26-33 cazuri de HTP pediatrică.

HTP la copii cel mai frecvent este asociată cu bolile cardiace sau pulmonare cu hipoxie cronică, afecțiuni respiratorii bronhoobstructive, malformații ale cutiei toracice, maladii respiratorii cu hipoxemie acută, detresă

respiratorie acută, pneumonie [15]. HTP realizată în maladii bronhoobstructive cu sindroame hipoxice se poate declanșa la etapele progresive evolutive la copii cu fibroză chistică, astm bronșic, bronșiectazii. Creșterea presiuni arteriale pulmonare caracterizează și unele maladii pulmonare cu tulburări fiziopatologice restrictive, cum ar fi fibroza interstițială pulmonară, pneumonii interstițiale cronice, sindromul Wilson-Mikity, hemosideroza pulmonară, afecțiuni pulmonare în maladii ale țesutului conjunctiv, boala granulomatoasă cronică, histoplasmoza, TBC. Actualmente pentru perioada sugarului se menționează displazia bronhopulmonară.

HTP la copii poate fi cauzată și de o serie de factori extrinseci, printre care poate fi nominalizată obstrucția căilor respiratorii superioare din hipertrofia amigdalelor, hipertrofia adenoideană sau din etiologii malformative ca micrognația, macroglosia, glosoptoza, diafragme laringiene, laringotraheomalacie, sindromul Pierre-Robin, maladia Hurler, boala Crouzon, retard mintal. În structura cauzală a HTP pediatrică sunt nominalizate mai multe afecțiuni neuromusculare cu mecanisme patofiziologice variate - poliomielite, afecțiuni ale măduvei spinării, *miastenia gravis*, sindromul Werdnig-Hoffmann, sindromul Guillain-Barre, amniotrofie progresivă. Unele deformări ale cutiei toracice (malformații osoase ale toracelui, cifoscolioza, acondroplazie, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, anomalii costale, imobilitatea toracelui), tulburările ale centrului respirator, sindromul Pickwick, obezitatea cu hipoventilație, paralizia diafragmului, sindromul de hipoventilație alveolară centrală congenitală sau asociată cu boli endocrine, malformația Arnold-Chiari, sincopa tusigenă s-ar putea complica cu HTP.

Cercetătorii în domeniul geneticii și genomicii umane au estimat, că 25-30% dintre pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică prezintă o cauză genetică mendeliană de bază pentru starea lor și ar trebui clasificată ca hipertensiune arterială pulmonară ereditară. Statisticile din Olanda au relevat o incidență anuală de 0,7 și o prevalență punctuală de 4,4 pentru hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică și o incidență de 2,2 și o prevalență de 15,6 pentru HTP, asociată cu cazuri de boli cardiace congenitale la un milion de copii [8,23]. Date procentuale similare sunt raportate și de specialiștii din Marea Britanie, unde rata de incidență a HTP atinge cifre de 0,48 per milion și o prevalență de 2,1 per milion. [17]. Registrele pacienților cu HTP care includ și copii [3,5,9] raportează o structură etiologică variată a HTP, printre care hipertensiunii

pulmonare asociate bolilor respiratorii îi revine un loc important în direcțiile prioritare ale pneumologiei și cardiologiei pediatrice și prezintă un subiect de studiu actual pentru diagnosticul și elaborările terapeutice [5]. Deși FC are o afectare multisistemică, patologia pulmonară este principalul determinant de morbiditate și mortalitate. Fiind că leziunile pulmonare progresează, un procent mare de pacienți cu FC dezvoltă hipertensiune pulmonară. La această clasă de pacienți, dezvoltarea hipoxiei alveolare (în zone hipoventilate) duce la vasoconstricție pulmonară hipoxică. Când starea hipoxică este prelungită, circulația pulmonară suferă modificări structurale cunoscute sub numele de remodelare, caracterizată prin hipertrofie și hiperplazie a mediei arteriale, precum și a fibrelor musculare din vasele periferice. Procedura de diagnostic care are cea mai mare exactitate în identificarea debutului hipertensiunii pulmonare este cateterismul cardiac [6,7].

Cateterismul cardiac drept este standardul de aur pentru confirmarea și stadializarea HTP; cu toate acestea, invazivitatea tehnicii exclude utilizarea în mod regulat la pacienții cu boli pulmonare cronice, inclusiv FC. Astfel, există un interes tot mai mare în utilizarea metodelor neinvazive pentru evaluarea prezenței HTP, cum ar fi tomografia computerizată, ecocardiografia Doppler și imagistica cardiacă prin rezonanță magnetică. Lărgirea arterei pulmonare măsurată prin CT definită de un diametru majorat al arterei pulmonare (AP) până la diametrul ascendent al aortei (A), AP:A, este un biomarker bazat pe imagistică care detectează HTP și poate fi obținut concomitent cu imagistică pulmonară transversală care informează diagnosticul și prognosticul complicațiilor [13,14,2,24].

Ecocardiografie (EcoCG) Doppler este cea mai sensibilă tehnica neinvazivă de detectare și monitorizare timpurie a HTP. EcoCG ne permite să identificăm și cuantificăm HTP, de asemenea, putem determina variabilitatea acesteia și repercu-siunile asupra camerelor inimii drepte. În plus, EcoCG permite evaluări seriate după intervenții terapeutice. Modificări în evaluarea pacienților cu HTP includ dilatarea camerelor inimii drepte, hipertrofie ventriculară dreaptă, mișcare septală parado-xală, insuficiență tricuspida. Conform studiilor, un procent mare dintre pacienții cu FC prezintă HTP subclinică, care este asociată cu o mortalitate înaltă [12,16,22].

Testele funcției respiratorii nu au reușit să facă distincția între pacienții cu presiune arterială pulmonară normală și cei cu HTP. Dar cum se cunoaște că presiunea arterială pulmonară a fost direct legată de gradul de hipoxie, ameliorarea hipoxiei (fie acut – prin necesar de oxigen sau cronic – prin tratamentul infecțiilor respiratorii și a drenajului bronșic) a redus presiunea arterială pulmonară (PAP) sau a readus-o către normal. Aceste observații fiziologice implică un rol predominant pentru hipoxie în patogeniza HTP în FC și indică reversibilitatea sa potențială în această boală [2,18]. În plus, parametrii cantitativi din practica clinică de rutină, cum ar fi scorul

clinic, scorul radiografic, saturația periferică a oxigenului (SpO_2), și variabilele spirometrice, ar putea indica momentul de timp adecvat la care să se evalueze HTP la pacienții cu FC. Studiile hemodinamice sugerează că PAP anormal de mare la pacienții cu FC care prezintă afectare pulmonară severă au avut un prognostic foarte slab. Datele hemodinamice mai recente, dar retrospective, de la pacienții evaluați pentru transplant pulmonar relatează date ale PAP crescut [1].

Un studiu recent a constatat că 57% (470 din 831) dintre pacienții cu FC au avut HTP înainte de transplantul pulmonar, dar acest fapt nu a modificat semnificativ riscul de deces după transplant [11]. Fără studii epidemiologice considerabile care utilizează cateterismul inimii drepte, standardul de aur pentru diagnosticul HTP, prevalența HTP în populația cu FC este necunoscută [4,10].

Scop. Evaluarea parametrilor ecocardiografici pentru identificarea hipertensiunii pulmonare secundare la copiii cu fibroză chistică, cu tulburări funcționale respiratorii.

Metode. Studiul actual este realizat în baza unei analize clinico-explorative a 22 copii cu fibroza chistică (FC), care au fost spitalizați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Diagnosticul de FC a fost suspectat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară, infecții respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșiectazii, asociate cu sindrom de maldigestie, diaree cu steatoree, tulburări nutriționale cu retard staturo-ponderal ș.a. Confirmarea diagnosticului de FC a fost argumentată prin valorile majorate (>60 mmol/l) ale testului sudorii realizat prin intermediul metodelor automatizate Wescor Macroduct (SUA) și Exudose (Franța).

Toți pacienții au fost evaluați prin EcoCG+Doppler, regim M, 2D și Doppler (Esaote My Lab 50 și SIEMENS-2007), iar 14 copii cu vârsta mai mare de 5 ani – spirometrie („Autospiro Pal”, Japonia). Rezultatele cercetării au fost analizate statistic prin programul *Microsoft Excel, Epi Info -7,0*.

Rezultate și discuții. Grupul de pacienți evaluați în cadrul studiului au prezentat o vârstă medie de $8,73 \pm 0,9$ ani cu vârsta maximă de 17 ani, vârsta minimă de 6 luni (mediana – 9 ani și mode – 8 ani). Analiza distribuției după perioadele de vârstă a copiilor cu FC a constatat doar un sugar cu vârsta de 6 luni (4,5%: 95%CI, 0,1–22,8), 6 copii cu vârsta cuprinsă între 1 – 6 ani (27,3%: 95%CI, 10,7–50,2) având vârsta medie $3,73 \pm 1,9$ ani, și 15 copii cu vârste >6 ani (68,2%: 95%CI, 45,1–86,1) având vârsta medie $11,1 \pm 0,7$ ani (T stat 22,7, $p < 0,001$).

Tulburările funcționale respiratorii de tip restrictiv la copiii cu FC au fost confirmate la examenul spirometric prin reducerea considerabilă a capacității vitale pulmonare forțate (FVC), care a constituit $59,4 \pm 6,3\%$ din valorile predictive (valoarea maximă – 98%, minimă – 31%, mediana – 55,5% și Mo – 88%). Explorările spirometrice la copiii cu afectare pulmonară din FC au

releat prezența tulburărilor obstructive, confirmate prin indici important reduși ai volumului expulzat în prima secundă a expirației forțate (FEV_1) – $55,5 \pm 7,7\%$ (valoarea maximă de 100%, minimă 20%, mediana – 51% și Mo – 20%) confirmă (fig.1).

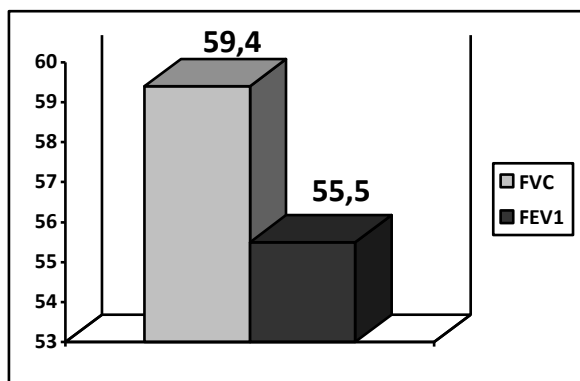


Fig. 1. Parametrii spirometrici FVC și FEV_1 (%) la copiii cu FC

Examenul EcoCG+Dopler este util pentru identificarea hipertensiunii pulmonare și evaluarea insuficiențelor valvulare la pacienții cu boală cronică pulmonară din FC. Explorările ecocardiografice efectuate în lotul de studiu al copiilor cu FC au evidențiat, că funcția de pompă a ventriculului stâng (FE VS) este păstrată și egală cu $69,74 \pm 1,3\%$, (valoarea maximă – 78%, minimă – 57%, mediana – 69% și Mo – 66%), însă toți copiii au realizat insuficiența valvei tricuspideale gradul I și un copil gradul II. Monitorizarea EcoCG a copiilor cu FC a relevat o majorare a presiunii sistolice în artera pulmonară (PsAP) – $33,4 \pm 1,9$ mmHg cu indici ai valorii maxime de 50 mmHg, iar valoarea minimă – 22 mmHg (mediana – 33 mmHg și Mo – 37 mmHg).

Concluzie. Copiii cu boală cronică pulmonară din FC prezintă o funcție respiratorie redusă cu tulburări obstructive și restrictive, care sunt responsabile de realizarea hipertensiunii pulmonare secundare prin valori ale PsAP crescute și insuficiența valvei tricuspide.

BIBLIOGRAFIE.

1. A.R.Tonelli, S.FernandezBussy, S.Lodhi, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Heart Lung Transplant*, 29 (8), 2010, pp. 865-872
2. Aline N. Zouk, Swati Gulati, Dongqi Xing, et al. Pulmonary artery enlargement is associated with pulmonary hypertension and decreased survival in severe cystic fibrosis: A cohort study. *Plos one* 2020;0229173. doi.org/10.1371/journal.pone
3. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:113–122

4. Belle-van Meerkerk G, Cramer MJ, Kwakkel-van Erp JM, et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:609–614
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–546. 288
6. Camargos PA, Queiroz MV. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. *Jornal de Pediatria*. 2002;77(1):45-9
7. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1314-31
8. D Dunbar Ivy, Steven H Abman, Robyn J Barst, et al. Hipertensiune pulmonară pediatrică. *J Am Coll Cardiol.*, 2013; 62 (25 supliment): D117-26
9. Hansmann G, Hoepfer MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–583
10. Hayes D., Daniels C, Mansour HM, et al. Right heart catheterization measuring central hemodynamics in cystic fibrosis during exercise. *Respir Med*. 2013;107:1365-1369
11. Hayes D, Higgins R, Kirkby S, et al. Impact of pulmonary hypertension on survival in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: an analysis of the UNOS registry. *J Cyst Fibros* 2014;13:416-423
12. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N, et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1212-8
13. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest*. 2014;145(4):824–32
14. Karakus G, Kammerlander AA, Aschauer S, et al. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:79
15. Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ*. 2017;7:126-136
16. Menna Barreto SS, Gazzana MB. Hipertensão pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema. *J Pneumol*. 2000;26(6):321-36
17. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401–1406
18. Roberta M.Goldring, Alfred P.Fishman, Gerard M.Turino, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas. *The*

- Journal of Pediatrics Volume 65, Issue 4, October 1964, Pages 501-524*
19. Rosenzweig EB, Abman SH, Adata I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53
 20. Saji T. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. Differences and similarities to adult disease. *Circ J* 2013; 77: 2639–2650
 21. Shin S, King CS, Brown AW, et al. Pulmonary artery size as a predictor of pulmonary hypertension and outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2014;108(11):1626–32. pmid:25225149
 22. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2005;31(2):S1-S8
 23. Loon RL, Roofthoof MTR, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124: 1755–1764
 24. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP, Nath H, Dransfield MT. Pulmonary Artery Enlargement Is Associated With Cardiac Injury During Severe Exacerbations of COPD. *Chest.* 2016;149(5):1197–204

OLESEA NICU

EVOLUȚIA ASTMULUI BRONȘIC LA COPII ȘI NIVELUL DE PERCEPȚIE A STRESULUI

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie*

SUMMARY

THE EVOLUTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND THE LEVEL OF PERCEIVED STRESS

Key words: bronchial asthma, perceived stress, children

From the beginning of the XX century asthma has been recognized as a disease significantly influenced by psychogenic factors and is considered the most representative psychosomatic disease. Psychological stress plays a negative role in the perception of asthma symptoms, affecting the prognosis, morbidity and mortality from this disease. Our research focused on studying the influence of the perception of stress in children with asthma and their parents, on the evolution and level of control of asthma. Reporting the results of the psychometric test with the level of asthma control shows a directly proportional link, so most children with controlled asthma have a low level of perception of stress, while a significant number of children with uncontrolled or partially controlled asthma have a moderate or high perception of stress. In conclusion, the psycho-emotional profile and the perception of stress play an important role in the evolution of asthma and respectively on the control of the disease. Understanding the importance of mental health can lead to the development of interventions in this area that can have a positive impact on asthma control, reducing anxiety and stress in both asthma patients and their parents. Capitalizing on the importance of psychogenic factors will directly contribute to increasing the quality of life of children with asthma and also to increasing the quality of life of the whole family.

РЕЗЮМЕ

ЭВОЛЮЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И УРОВЕНЬ ВОСПРИЯТИЯ СТРЕССА

Ключевые слова. Бронхиальная астма, восприятия стресса, дети

Астма – это гетерогенное заболевание, которое сочетает в себе действие как генетических факторов, так и факторов окружающей среды, а также ряда факторов, влияние и значение которых до конца неизучены. С начала XX века астма признана заболеванием, на которое значительно влияют психогенные факторы, и считается наиболее характерным психосоматическим заболеванием. Было обнаружено, что психологический стресс играет негативную роль в восприятии симптомов астмы, влияя на прогноз, заболеваемость и смертность от этого заболевания. Наше исследование было сосредоточено на изучении влияния восприятия стресса у детей с астмой и их родителей на эволюцию и уровень контроля астмы. Корреляция результатов психометрического теста с уровнем контроля астмы показывает прямопропорциональную связь, так что большинство детей с контролируемой астмой имеют низкий уровень восприятия стресса, в то время как у значительного числа детей с неконтролируемой или частично контролируемой астмой наблюдается умеренная или умеренная астма. Высокое восприятие стресса. В заключение, психоэмоциональный профиль и восприятие стресса играют важную роль в эволюции астмы. Понимание важности психического здоровья может привести к разработке вмешательств в этой области, которые могут иметь положительное влияние на контроль астмы, уменьшая беспокойство и стресс как у пациентов, страдающих астмой, так и у их родителей. Понимание важности психогенных факторов будет напрямую способствовать повышению качества жизни детей, страдающих астмой, а также повышению качества жизни всей семьи.

Introducere. În ultimele decenii Astmul bronșic a devenit o problemă majoră de sănătate publică, fiind una dintre cele mai frecvente boli inflamatorii cronice. Conform estimărilor, în plan mondial, peste 300 de milioane de oameni suferă de astm bronșic. Prevalența astmului variază în diferite țări și constituie de la 2 la 18% în populația generală, prevalența astmului la copii este de aproximativ 5%.

Astmul este o boală heterogenă care combină acțiunea atât a factorilor genetici, cât și a factorilor de mediu (alergeni inhalatori, infecții virale, fum de țigară, exerciții fizice etc.), dar și o serie de factori, al căror influență și importanță nu sunt pe deplin înțelese și studiate.

De la începutul sec. XX astmul bronșic a fost recunoscut ca fiind o boală influențată semnificativ de factorii psihogeni și este considerată drept cea mai reprezentativă boală psihosomatică. S-a constatat că stresul psihologic joacă un rol negativ în percepția simptomelor astmului, afectând prognosticul, morbiditatea și mortalitatea din această boală [1]. Se cunoaște că prevalența afecțiunilor depresive la pacienții cu astm este mai mare decât în populația generală [1].

Potrivit sondajului mondial asupra sănătății mintale (*World Mental Health Survey*), petrecut în 17 țări, proporția tulburărilor psihice și a tulburărilor depresive la pacienții cu astm este mai mare decât la populația fără astm bronșic [6]. În aceeași măsură, s-a demonstrat că stresul prenatal și expunerea timpurie la factorii de stres sunt asociate cu o incidență crescută a astmului bronșic la copii [6]. Copiii expuși la stres matern în timpul perioadelor prenatale și postpartum au un risc crescut de episoade obstructive [4]. Alte studii au arătat că expunerea copiilor la condiții de viață cu un grad sporit de violență (mediu, familie) afectează incidența astmului [6]. Conform studiilor meta-analitice, reviuiri Cochrane, s-au obținut efecte pozitive ale terapiei cognitiv-comportamentale și ale tehnicilor de relaxare asupra calității vieții și a scorurilor PEF [4,6,11]. Intervențiile psihologice sunt variate în tratamentul astmului și completează tratamentele farmacologice (terapia cognitivă, psihoterapia psihodinamică, tehnicile de relaxare - individuale și familiale).

Cu toate acestea, nu există date suficiente despre eficacitatea intervențiilor psihologice în tratamentul astmului la copii și adulți [4,6,11]. În acest context, studierea factorilor psiho-emoționali în patogeneza și evoluția astmului bronșic este de importanță majoră.

Conform Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății CIF, astmul poate afecta prezența și participarea copiilor în diferite domenii precum sportul, activitățile școlare, performanța socială și calitatea vieții. Factorii personali și de mediu, familia, părinții și educația-școală pot juca, de asemenea, un rol în modul în care funcționează copiii cu astm bronșic. Există trei bariere principale percepute în calea activității fizice la copiii cu astm.

Aceste bariere sunt legate de incapacitatea de a finaliza sau de a participa la activitate fizică.

Barierile sunt protecția părinților, convingerile copilului și mediul școlar. Studiile arată că aproximativ unul din cinci părinți consideră că exercițiile fizice prezintă pericol pentru copiii cu astm, iar unul din patru părinți se tem că sportul ar putea agrava simptomele. [7]. S-a constatat că 37% dintre mame au impus restricții la nivelul activității fizice a copiilor lor din cauza atitudinilor negative și a fricii de sufocare în urma acceselor de astm bronșic. Convingerile copiilor, sunt la fel de relevante și au impact asupra activității fizice, mulți copii cu astm consideră că limitarea sau absentarea la activitățile sportive, cum ar fi fotbalul sau înotul, este o parte inevitabilă a astmului bronșic. Studiul a constatat, de asemenea, că copiii cu astm au dorința de a se conforma formelor de normalitate definite social, fapt ce ar duce la evitarea stigmatizării, deoarece „izolarea socială” pare a fi un factor important în participarea copiilor cu astm la activitatea fizică. Acest lucru poate duce la niveluri scăzute de autoeficiență, mai ales atunci când activitatea fizică este apreciată de colegii lor. La fel de important este și mediul școlar, este esențial ca profesorii să învețe să recunoască semnele și simptomele corecte ale astmului bronșic. Principala problemă pentru profesori este distincția dintre consecințele normale, fiziologice ale efortului fizic și dificultățile de respirație datorate astmului bronșic. [7,8,9].

Incidența astmului a crescut semnificativ în ultimii 15 ani, atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare. Povara globală a astmului este semnificativă datorită scăderii calității vieții; scăderea productivității muncii; absenteismului școlar; creșterea costurilor asistenței medicale; existența riscului de spitalizare și chiar de deces, dar și a aderenței scăzute la tratament.

Scopul studiului. Influența percepției stresului copiilor ce suferă de astm bronșic și părinții acestora, asupra evoluției și a nivelului de control al astmului bronșic.

Material și metode. În studiu au participat 80 de copii, mai mare de 10 ani, cu diagnosticul confirmat de astm bronșic și părinții acestora. Toți participanții au semnat acordul informat de participare în cercetare. A fost utilizată o anchetă adaptată care include datele anamnestice, eredocolaterale, acuze, rezultatele examinărilor de laborator și funcționale. Pentru aprecierea nivelului de control al bolii s-a folosit Testul de control al astmului bronșic, care presupune trei nivele de control: controlat, parțial-controlat și necontrolat. Instrumentul psihodiagnostic utilizat a fost Chestionarul de percepție a stresului Levenshtein, care cuprinde 30 de întrebări și interpretarea cărui permite aprecierea a trei nivele de percepție a stresului: redus, moderat și înalt. Chestionarul de percepție a stresului a fost completat atât de către pacienți cât și părinții acestora.

Rezultate și discuții. Interpretarea rezultatelor arată că 32.5% dintre copii prezentau un nivel controlat al simptomelor de astm bronșic, conform Testului de control al astmului bronșic, 67.5% erau cu astm necontrolat sau

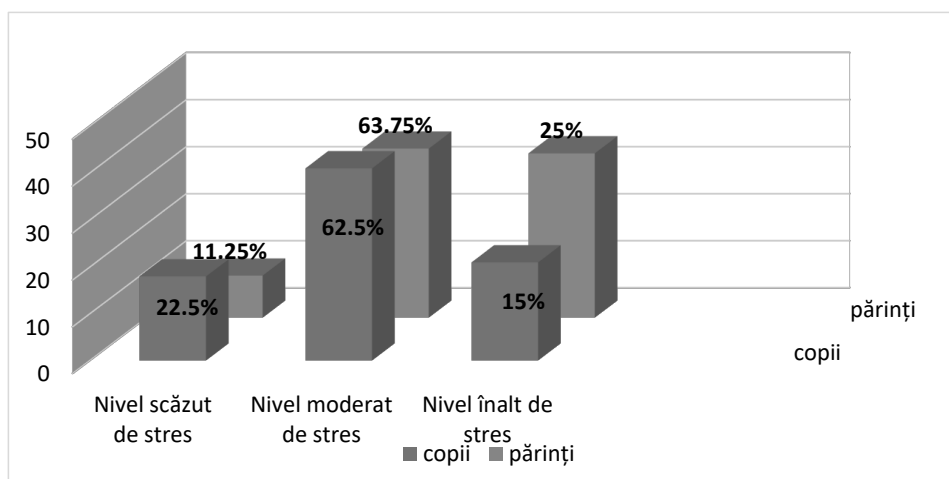


Fig. 1. Percepția stresului la copii cu astm bronșic și părinții acestora.

parțial controlat. Interpretarea rezultatelor chestionarului psihometric de percepție a stresului Levenshtein, sunt redată în graficul 1, și evidențiază un număr sporit de copii cu un nivel moderat al stresului – 62,5% și stres înalt la 15 % dintre copii cu astm bronșic.

Raportarea rezultatelor tesului psihometric cu nivelul de control al astmului, denotă o legătură direct proporțională (tabel 1) astfel, majoritatea copiilor cu astm bronșic controlat prezintă un nivel scăzut de percepție a stresului, pe când un număr impunător de copii cu astm necontrolat sau parțial controlat, prezintă un nivel moderat sau înalt de percepție a stresului.

Testarea psihometrică a părinților la dimensiunea percepției stresului, denotă un statul alarmant, o patrimie dintre părinți (25%) prezintă un nivel înalt de stres, majoritatea dinte ei avînd copii cu astm necontrolat sau parțial controlat; 63,75 % dintre părinți prezintă un nivel moderat de percepție a stresului.

Tabelul 1.

Nivelul de percepție a stresului la copii, raportat la nivelul de control al astmului bronșic.

	AB controlat	AB parțial controlat/necontrolat
Nivel scăzut de stres(copii)	20% (16)	2.5% (2)
Nivel moderat de stres(copii)	11.25% (9)	51.25% (41)
Nivel înalt de stres (copii)	1.25% (1)	13.75% (11)

Tabelul 2.

Nivelul de percepție a stresului la părinții copiilor cu astm bronșic

Chestionar de percepție a stresului, completat de părinți	
Nivel scăzut de stres(părinți)	11.25% (9)
Nivel moderat de stres(părinți)	63.75% (51)
Nivel înalt de stres(părinți)	25% (20)

Toți copiii au primit întrebări despre activitatea fizică școală și activitatea fizică extracurriculară.În rezultat

41% dintre copii sunt precauți și evită activitatea fizică, chiar dacă au săptămâni sau luni fără simptome de astm bronșic.Părinții la fel manifestă o rezistență și o eventuală frică și precauție, respectiv, 58% dintre părinți evită să-și înscrie copiii în cluburi sportive, există o tendință spre cursuri statice - șah, desen, muzică.

Concluzii. Profilul psiho-emoțional și percepția stresului joacă un rol important în evoluția astmului bronșic și respectiv asupra controlul bolii. Înțelegerea importanței sănătății mintale poate duce la dezvoltarea unor intervenții în acest domeniu care poate avea impact pozitiv asupra controlului astmului, reducerea anxietății și stresului atât la pacienții cu astm cât și a părinții acestora. Mai mult decât atât suportul psihologic de rînd cu instruirea corectă a pacenților cât și a familiei va contribui la sporirea aderenței terapeutice a rezilienței dar și va crește gradul de participare a copiilor in varia activități fizice. Valorificarea importanței factorilor psihogeni va contribui direct la creșterea calității vieții copiilor cu astm bronșic și în egală măsura la creșterea calității vieții a întregii familii.

BIBLIOGRAFIE

- BOUSQUET J, JEFFERY PK, BUSSE WW, JOHNSON M, VIGNOLA AM. ASTHMA. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May. 161(5):1720-45.
- CALLERY P, MILNES L, VERDUYN C, COURIEL J. Qualitative study of young people's and parents' beliefs about childhood asthma 2003; 53(488): 185-90. Full version: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314542/pdf/14694693.pdf> (Accessed 6 october 2016).
- DANTAS FM, CORREIA MA, SILVA AR, PEIXOTO DM, SARINHO ES, RIZZO JA. Mothers impose

- physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014; 14(1): 287-94
4. GOOWIN R., ROBINSON M., et al. Severity and persistence of asthma and mental health: a birth cohort study. *Psycho.Med* 2003; 43:1313-22
 5. LANG DM, BUTZ AM, DUGGAN AK, SERWINT JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics* 2004; 113(4): e341-6
 6. SCOTT KM, VON KORFF M, ORMEL J, ZHANG MY, BRUFFAERTS R, ALONS J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:123-133.
 7. VAN GENT R, VAN ESSEN-ZANDVLIET EEM, KLIJN P, BRACKEL HJL, KIMPEN JLL, VAN DER ENT CK. Participation in daily life of children with asthma. *Journal of Asthma* 2008; 45(9): 807-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972300> (Accessed 10 October 2016).
 8. WILLIAMS B, POWELL A, HOSKINS G, NEVILLE R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: A review. *BMC Family Practice* 2008; 9(1): 40-51. Full version: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2447841/pdf/1471-2296-9-40.pdf> (Accessed 11 October 2016).
 9. WILLIAMS B, HOSKINS G, POW J, NEVILLE R, MUKHOPADHYAY S, COYLE J. Low exercise among children with asthma: a culture of over protection? a qualitative study of experiences and beliefs. *British Journal of General Practice* 2010; 60(577): e319-26. Full version: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913757/pdf/bjgp60-e319.pdf> (Accessed 11 October 2016).
 10. WOOD RA, BLOOMBERG GR, KATTAN M, CONROY K, SANDEL MT, DRESEN A, GERGEN PJ, GOLD DR, SCHWARZ JC, VISNESS CM, et al. Relationships among environmental exposures, cord blood cytokine responses, allergy, and wheeze at 1 year of age in an inner-city birth cohort (Urban Environment and Childhood Asthma study) *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:913-919. e911-e916.
 11. YORKE J, FLEMING SL, SHULDHAM C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Art. No.: CD002982.

IRINA MOLDOVAN

DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL ALERGIEI LA LAPTE LA COPII ȘI CORELAREA CU CALITATEA VIEȚII PĂRINȚILOR ACESTORA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie*

SUMMARY

MOLECULAR DIAGNOSIS OF MILK ALLERGY IN CHILDREN AND CORRELATION WITH THE QUALITY OF LIFE OF THEIR PARENTS

Key words: cow's milk protein allergy, quality of life, FLIP questionnaire

Introduction. Allergy to cow's milk protein (CMPA) is a serious problem in modern pediatrics, as it often occurs in the first months of a child's life and can affect the formation of severe allergic diseases at an older age, as a result, can affect the general condition of patients, their quality of life, as well as their parents.

Aim of the study. To study the correlation between the molecular diagnostics of Ig-E mediated allergy to cow's milk proteins in children and the quality of life of their family members.

Material and methods. The study included 20 parents of children with cow's milk protein allergy, aged 1 month to 17 years. The ALEX test was used for molecular diagnostics of CMPA. To assess the quality of life of parents of children with CMPA was applied the questionnaire "The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP".

Results. There was a direct correlation between the FLIP score and the Ig E level: the wider the spectrum of sensitization to food allergens, the higher the FLIP score. In 30% of cases, the family history of allergy was burdened and negatively affected the quality of life. A lower quality of life was observed in the parents of patients with CMPA, sensitive to Bos d 8. Analysis of the spectrum of sensitization by the ALEX test allowed determining monoallergy (to CMP) in 40% of cases; food polysensitization in 60% of cases (for seafood, eggs, raspberries). When assessing the content of allergens in cow's milk, α -lactalbumin and β -lactoglobulin prevailed in 75% of cases, followed by casein in 40% and serum albumin in 25% of cases.

Conclusions. Was spotted a direct relationship between the type of cow's milk allergen and the quality of life of family members of patients with CMPA (in the case of thermostable allergens, the quality of life was lower). The more pronounced the clinical manifestations of CMPA and the more products are excluded from the diet of the mother and/or children, was the lower quality of life of the child and his family members. Improving their quality of life requires a holistic approach that includes educating patients and their families.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ НА БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ИХ РОДИТЕЛЕЙ

Ключевые слова: аллергия на белки коровьего молока, качество жизни, опросник FLIP

Введение. Аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) является серьезной проблемой в современной педиатрии, так как часто возникает в первые месяцы жизни ребенка и может повлиять на формирование тяжелых аллергических заболеваний в старшем возрасте, как следствие, может повлиять на общее состояние пациентов, качество их жизни, а так же их родителей. Цель исследования. Изучение корреляции между молекулярной диагностикой Ig- E опосредованной аллергией на белки коровьего молока у детей и качеством жизни членов их семей.

Материал и методы. В исследование были включены 20 родителей / опекунов детей с аллергией на белки коровьего молока в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Для молекулярной диагностики АБКМ использовался

тест ALEX. Для оценки качества жизни родителей/опекунов детей с АБКМ был применен опросник «*The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP*».

Результаты. Между значением опросника FLIP и общим уровнем Ig-E наблюдалась прямая корреляция: чем шире спектр сенсibilизации к пищевым аллергенам, тем выше показатель опросника FLIP. В 30% случаев семейный аллергологический анамнез был отягощен и отрицательно сказался на качестве жизни родителей / опекунов пациентов с АБКМ. Более низкое качество жизни наблюдался у родителей / опекунов пациентов с АБКМ, чувствительных к Bos d 8. Анализ спектра сенсibilизации методом ALEX позволил определить моноаллергию (к БКМ) в 40% случаев; пищевая полисенсibilизация в 60% случаев (на морепродукты, яйца, малину). При оценке содержания аллергенов в коровьем молоке преобладали α -лактальбумин и β -лактоглобулин - 75% случаев, за которыми следовал казеин в 40% и сывороточный альбумин в 25% случаев.

Выводы. Выявлена прямая зависимость между типом аллергена коровьего молока и качеством жизни членов семьи пациентов с АБКМ (в случае термостабильных аллергенов качество жизни было ниже). Чем более выражены клинические проявления АБКМ и чем больше продуктов исключено из рациона матери и / или ребенка, тем ниже качество жизни ребенка и членов его семьи. Чтобы улучшить качество их жизни, необходим комплексный подход, который включает обучение пациентов и членов их семей.

Introducere. Alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV) este o problemă semnificativă a pediatriei moderne, deoarece apare adesea din primele luni de viață a copilului și poate afecta formarea de boli alergice severe la o vârstă mai înaintată, ca urmare, poate afecta calitatea vieții pacienților și părinților acestora [1]. Alergia la laptele de vacă se numără printre cele mai frecvente alergii, întâlnită la copii cu vârsta sub 2 ani. Cercetările populaționale demonstrează, că alergia la laptele de vacă se întâlnește la 1,9-3,2% cazuri în perioada sugarului.

Alergia la proteinele din laptele de vacă (APLV) este definită ca reacția imunologică, mediată sau nemediată IgE, la una sau mai multe proteine din laptele de vacă (PLV) [2]. În laptele de vacă au fost identificate peste 20 fracțiuni proteice. Zerul (în proporție de 20%) este reprezentat de β -lactoglobulină și α -lactalbumină, iar cazeina (80%) de fracțiunile alfa-S1, alfa-S2, beta, gamma, kappa. Beta-lactoglobulina este răspunzătoare de 60-80% din cazurile de APLV, proteinele din cazeină fiind puțin alergizante datorită structurii flexibile (necomacte) [2,6]. Tabloul clinic al APLV poate avea manifestări clinice variate cu afectarea mai multor organe și sisteme: preponderent cutanat, digestiv, respirator, ce creează unele dificultăți pentru dezvoltarea normală fizică, psihică și morală copiilor, și constituind fundalul favorabil pentru dezvoltarea unor patologii asociate [3]. Dificultățile de diagnostic, necesitatea examinărilor imunologice costisitoare și performante, absența unor criterii standard deduc la erori și diagnostic tardiv, ce la fel poate influența calitatea vieții pacienților și părinților acestora.

Studiul calității vieții (QOL) a copiilor cu alergie la proteinele din laptele de vacă și a părinților lor este o parte integrantă a managementului acestor pacienți și a familiilor acestora, pentru a înțelege gradul de influență al APLV [7].

Problema APLV rezidă din evoluția sa spontană și uneori agravată prin asocierea reacțiilor alergice acute, chiar și a șocului anafilactic. Astfel APLV reprezintă o cauză frecventă de solicitare a asistenței medicale în serviciul de

urgență. APLV poate influența evoluția unor maladii de cea mai diversă etiologie, patogenie și viitor prognostic, pentru care se impun și atitudini principial diferite de diagnostic, terapie și prevenire.

Într-un studiu efectuat în SUA s-a constatat că majoritatea părinților a copiilor care se afla la diete restricționate nu sunt în măsură pentru a identifica ingredientele comune de alimente alergice. Numai șapte la sută dintre părinți au identificat corect laptele. Majoritatea părinților au identificat corect produsele ce contin grâul și ouă, dar nu lapte. Aceste constatări susțin cu fermitate necesitatea unei metode mai bune de etichetare a produselor și de educație a pacienților și părinților cu privire la citirea etichetelor [4,7]. Aceste date arată ca pacienții cu o APLV se confruntă cu o serie de provocări atunci când mănâncă în restaurante și în alte unități alimentare. Având în vedere efortul necesar pentru a evita expunerile accidentale și incertitudinea ale succesului, diagnosticul APLV poate avea o influență negativă asupra calității vieții întregii familii [5].

Studiul de față constituie abordare a multiplelor aspecte privind APLV, fiind motivat și de impactul pe care această patologie influențează asupra pacientului de vârstă pediatrică. La copil stabilirea diagnosticului diferitelor forme de APLV poate fi o provocare prin particularitățile de apariție, prin polimorfismul formelor clinice și prin mijloacele de profilaxie și tratament.

Impactul APLV asupra calității vieții a fost mai puțin studiat, dar este grevat de necesitatea unei vigilențe permanente pentru evitarea alimentului declanșant, sub toate formele sale. În cazul APLV auto-diagnosticate și neverificate prin investigații specifice, restricționarea inutilă a unuia sau mai multor alimente poate avea consecințe nutriționale, emoționale și financiare mai mari, comparativ cu pacienții diagnosticați și alimentați în baza investigațiilor la nivel molecular [8].

Scopul studiului. Studiarea corelării între diagnosticul APLV Ig-mediată la copii și calitatea vieții al membrilor familiei lor.

Material și metode. În studiu au fost incluși 20 de părinți/apartinători a copiilor cu APLV, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani. 65% au constituit copiii <2 ani. Toți participanții studiului au semnat acordul informat de participare în cercetare. În studiu a fost utilizată o anchetă adaptată, care include: datele anamnestice, eredocolaterale, rezultatele examinărilor de laborator. Pentru diagnosticul molecular al APLV a fost utilizat testul ALEX allergy explorer. Pentru evaluarea nivelului calității vieții părinților/apartinătorilor copiilor cu APLV a fost aplicat «The Food hypersensitivity famiLy ImPact, FLIP», care cuprinde 18 întrebări pe 3 compartimente (alimentație, sănătate/emoții și viața cotidiană). Chestionarul folosește o gradație de răspunsuri de la 0 („Nu am acordat nicio importanță”) până la 7 puncte („În mod constant”). Pentru a simplifica evaluarea datelor, în calcularea rezultatelor a fost utilizată media aritmetică: scorul total de 7 puncte a corespuns impactului maxim, 0 puncte - absența unui impact negativ al bolii asupra vieții membrilor familiei unui copil cu APLV. Severitatea manifestărilor dermatitei atopice la copii a fost evaluată prin indicele SCORAD. Pentru evaluarea severității simptomelor gastro-intestinale, a fost utilizat instrumentul CoMiSS.

Rezultate și discuții. Structura bolnavilor după sex ne permite să constatăm căfețele și băieții sunt afectați, în aceeași măsură, cu predominare ușoară a băieților 55% asupra fetelor 45%. Toți pacienții au fost grupați în funcție de principalele simptome clinice ale APLV. Au predominat pacienții cu manifestări clinice combinate, în 2/3 din cazuri (cutanate cu manifestări gastrointestinale, cutanate cu manifestări respiratorii). Dintre manifestările izolate, au predominat leziunile cutanate - 55%; cu manifestări gastrointestinale - 30%; cu manifestări respiratorii - 10%.

În urma analizei datelor obținute s-a demonstrat o creștere a concentrației IgE totală în ser la 60 % cazuri, cu intervalul de la 16-745 kU/l ($N \leq 16$ kU/l). La 5 copii hiper-IgE >400 kU/l, la 7 pacienți valori între Ig E au fost între 399 și 16 kU/l; în 8 cazuri Ig E totală a fost în limite normei. Analiza rezultatelor de studiu a spectrului de sensibilizare prin metoda ALEX ne-a permis să determinăm monoalergie (la lapte) în 40 % cazuri; polisensibilizare alimentară în 60 % cazuri (la fructe de mare, ou, zmeură). În aprecierea valorilor alergenilor din laptele de vacă au predominat α -lactalbumină și β -lactoglobulină - 75 % cazuri, care au fost urmate de cazeina 40% și albumina serică în 25 % cazuri (tabelul 1).

Tabelul 1.

Rezultatele investigațiilor imunologice
a pacienților cu APLV

	A fost depistat în Numărul de cazuri (%)	Valoarea medie, kUA/l
Bos d 4 α -lactalbumină	15 (75 %)	0,91
Bos d 5 β -lactoglobulină	15 (75 %)	1,4

	A fost depistat în Numărul de cazuri (%)	Valoarea medie, kUA/l
Bos d 6 Albuminaserică	5 (25 %)	0,48
Bos d 8 Caseină	8 (40 %)	0,77

S-a observat o corelare directă între valoarea chestionarului FLIP și nivelul IgE totală, Cu cât spectrul de sensibilizare la alergeni alimentari a fost mai larg, cu atât valoarea chestionarului FLIP a fost mai înaltă, în special pe compartimentul „Alimentație”. În 30 % cazuri anamneza alergologică familială a fost gravată și a avut efect negativ asupra nivelului calității vieții părinților/apartinătorilor, ce a fost observat în rezultatele chestionarului FLIP-creșterea valorilor la compartimentul „Emoții și sănătate”. În baza chestionării s-a observat un indicator FLIP mai mare (nivel de calitate a vieții mai jos) la părinții/apartinătorii copiilor cu APLV, care au sensibilizare către Bos d 8. Părinții/a părinții copiilor, sensibilizați înalt către Bos d 4, Bos d 5 și Bos d 6, dar cu sensibilizare redusă sau absentă către Bos d 8 au avut un indicator FLIP mai mic (nivel de calitate a vieții mai înalt). Acest fapt poate fi explicat prin numărul produselor excluse din alimentație, deoarece pacienții cu sensibilizare doar către Bos d 4, Bos d 5 și Bos d 6 pot tolera produsele lactate prelucrate termic (tabelul 2).

Tabelul 2.

Valori medii al chestionarului FLIP în raport cu spectrul alergenilor

	Sensibilizare către Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6	Sensibilizare către Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 8
Compartiment «Alimentație»	2,95	3,3
Compartiment «Emoții și sănătate»	2,7	2,7
Compartiment «Viața cotidiană»	3,0	3,1

S-a observat, că părinții/apartinătorii copiilor cu APLV cu manifestări cutanate și un indice SCORAD mai mare de 50 au avut valori medii mai mari ale chestionarului FLIP, în special pe compartimentul „Viața cotidiană”. S-a stabilit, că părinții/apartinătorii copiilor cu APLV cu manifestări gastro-intestinale și un indicator CoMiSS mai mare de 20 au un indicator al chestionarului FLIP mai înalt (nivel de calitate a vieții mai jos), în special la compartimentul alimentație.

Concluzii. APLV are un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și membrilor familiilor acestora. S-a constatat o relație directă între tipul de alergen din laptele de vacă și calitatea vieții membrilor familiei a pacienților cu APLV (în cazul alergenilor termostabili nivelul calității vieții a fost mai jos). Cu cât manifestările clinice ale APLV sunt mai pronunțate și cu cât mai multe produse sunt excluse din alimentația mamei și/sau a copilului, cu atât este mai scăzut nivelul calității vieții a copilului și a membrilor familiei acestuia.

Pentru a-și îmbunătăți calitatea vieții, este necesară o abordare complexă, care include educația pacienților și a membrilor familiei lor.

BIBLIOGRAFIE

1. ПАМПУРА А. Н. Пищевая аллергия у детей. М., 2007;5-54
2. BAHNA ST. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1): 36-60
3. НОГАЛЛЕР А. Пищевая аллергия. *Врач.*2014;3:15-18.
4. JONES S. M. The spectrum of allergic reactions to foods. In: Metcalfe D. D , Sampson H.A., Simon R. A. editor. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 4th ed.. Malden (MA): Wiley-Blackwell; 2008; p. 101–109.
5. ALEXOAE M., GOȚIA S. Evaluarea calității vieții – componentă importantă a managementului alergiei alimentare la copil. // *Revista română de pediatrie*. Vol. LX, № 3. – 2011 - p. 207-213.
6. M. L. NEAMȚU, N. BODRUG, LUMINIȚA DOBROTĂ, MIHAELA CERBU. Alergia la proteinele din laptele de vacă. *AMT*, vol II, nr. 4, 2019, pag. 143-146
7. ANTONELLA MURARO. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014, p. 68-70.
8. ALESSANDRO FIOCCHI 1, GABRIEL R BOUYGUE, MARCO ALBARINI, PATRIZIA RESTANI, Molecular diagnosis of cow's milk allergy, 2019 Jun;11(3):216-21.

CONSUELA ADAM¹, RODICA SELEVESTRU^{1,2}, IANOȘ ADAM¹, LIUBA NEAMȚU³, SVETLANA ȘCIUCA^{1,2}

INFECȚIA CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* LA COPIII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii nr.1

SUMMARY

MYCOPLASMA PNEUMONIAE INFECTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY PNEUMONIA

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, children, community pneumonia

Aim. Evaluation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in lung damage in children of different ages with community pneumonia.

Methods. The study was performed on 958 children with bronchitis, pneumonia (age 3 months – 18 years) hospitalized in the pulmonology department of the Mother and Child Institute during 2019-2020. Immunological examination for the presence of IgM and IgG antibodies (Ac) to *Mycoplasma pneumoniae* was performed by ELISA test with the assessment of the confidence interval and statistical significance.

Results. Immunological examination for the presence of IgM Ac to *Mycoplasma pneumoniae* yielded the following results: out of 178 children 3-12 months of age, 7.9% were confirmed positive: 95CI 4.4-12.9 children; out of 191 children aged 1-3 years old, specific diagnosis of Ac were confirmed in 20 children (10.5%: 95CI 6.5-15.7); out of 124 children aged 3-7 years old, 31.5% were confirmed: 95CI 23.4-40.4 positive children, and the highest frequency was found in children 7-18 years old-out of 75 children examined presented 40% diagnostic titer: 95CI 28.9-52 children. Immunological examination of IgG Ac to *Mycoplasma pneumoniae* performed in 182 children aged 3-12 months of age confirmed the presence in 12 children (6.6%: 95CI 3.5-11.2). In 194 children aged 1-3 years old, the presence of anti-*Mycoplasma* IgG Ac was confirmed in 13.4%: 95CI 8.9-19 cases. In 129 preschool children (3-7 years) examined this Ac was found in 29 children (22.5%: 95CI 15.6-30.7). The highest share of children with a diagnosis of antimycoplasmic IgG was in 38 schoolchildren 7-18 years of age - 39.2%: 95CI 29.4-49.6 ($\chi^2=51.2$, $p<0.001$).

Conclusion. Respiratory infections with *Mycoplasma pneumoniae* are much more common in children of preschool (31.5%) and school-age (40%) with diseases confirmed by the presence of IgM Ac ($\chi^2=58.9$, $p<0.001$) and IgG Ac in diagnostic titer in preschoolers 22.5% and 39.3% schoolchildren ($\chi^2 = 51.2$, $p <0.001$).

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ С *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, ребенок, пневмония

Цель: Оценить частоту инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* у детей разного возраста с пневмонией.

Методы. Было обследовано 958 детей с бронхитом, пневмонией (возраст от 3 месяцев до 18 лет), госпитализированных в отделение пульмонологии Института Матери и Ребенка в течение 2019-2020 годов. Иммунологическое исследование на наличие антител IgM и IgG (Ac) *Mycoplasma pneumoniae* проводили с помощью теста ELISA с оценкой индекса конфиденциальности и статистической значимости.

Результаты. Иммунологическое обследование на наличие IgM антител к *Mycoplasma pneumoniae* выявило, что из 178 детей в возрасте 3-12 месяцев в 7,9% 95CI 4,4–12,9 случаев подтвердили микоплазменную этиологию; из 191 детей в возрасте от 1-7 лет специфические Ат были у 20 детей (10,5%: 95 CI 6,5-15,7); из 124 детей в возрасте 3-7 лет микоплазма подтвердилась у 31,5%: 95 CI 23,4-40 детей, причем самая высокая частота была обнаружена у детей 7-18 лет – из 75 обследованных детей диагностический титр был у 40%: 95 CI 28,9

52 ребенка. Иммунологическое исследование IgG антител при микоплазменной пневмонии, проведенное у 182 детей в возрасте 3-12 месяцев, подтвердило наличие антител у 12 детей (6,6%: 95 CI 3,5-11,2). У 194 детей в возрасте 1-3 лет наличие анти-*Mycoplasma* IgG Ат было подтверждено в 13,4%: 95CI 8,9-19 случаев. У 129 обследованных дошкольников эти Ат были обнаружены у 29 детей (22,5%: 95 CI 15,6-30,7). Наибольшая доля детей с антимиоплазменными IgG Ат была у 38 школьников (39,2%: 95CI 29,4-49,6; $\chi^2=51,2$, $p<0,001$).

Вывод. Пневмонии с *Mycoplasma pneumoniae* гораздо чаще встречаются у детей дошкольного (31,5%) и школьного (40%) возраста, подтвержденными наличием IgM Ат ($\chi^2=58,9$, $p<0,001$) и IgG Ат в диагностическом титре у дошкольников 22,5% и 39,3% у школьников ($\chi^2=51,2$, $p<0,001$)

Introducere. Pneumonia comunitară este un proces inflamator acut al parenchimului pulmonar, de etiologie infecțioasă, care debutează prin prezența semnelor clinice și simptomelor de pneumonie apărute la un copil sănătos, în condiții de habitat zilnic, extraspitalicesc. Afectează toate grupele de vârstă, determină peste 2 milioane de vizite de urgență anual și este o cauză principală de mortalitate atât la adulți, cât și la copii [7]. Pneumonia dobândită în comunitate ocupă un loc important în pediatrie. Este prima cauza infecțioasă de spitalizare a copiilor și reprezintă de la 3 până la 18% din motivele internării în staționar [12].

Anuarul statistic din Republica Moldova pentru anii 2010-2013 pune în evidență o incidență înaltă a cazurilor de pneumonie în structura morbidității copiilor cu variații între 260,8 în anul 2011, 187,6 în anul 2012, până la 225 cazuri în 2013 la 10000 populație pediatrică. În același timp, conform datelor anuarului statistic din Republica Moldova cu diagnosticul „Pneumonie” în anul 2014 au fost internați în secții de profil respirologic 20076 pacienți, dintre care 63% au fost copii [9].

În fiecare an, în lume, OMS numără 2 milioane de decese cauzate de pneumonie dobândită în comunitate la copii sub 5 ani, dintre care 70% în țările în curs de dezvoltare. Sunt implicați mai mulți agenți infecțioși, distribuția lor depinde de vârsta copilului și de datele epidemiologice [2,14].

La sugarul mare, la copilul mic și preșcolar, cauza pneumoniei comunitare este flora bacteriană pneumotropă, iar de primă importanță este *Streptococcus pneumoniae* (53-88%), *Haemophilus influenzae* revenindu-i un rol secundar (12-28%). Incidența infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* este în creștere la acești copii (15%), iar *Chlamydia pneumoniae* se depistează mai rar (3-7%) [10]. *Mycoplasma pneumoniae* este responsabilă pentru marea majoritate a infecțiilor respiratorii atipice. Cu toate acestea, doar 10% dintre pacienții care dobândesc micoplasmă vor dezvolta pneumonie. Infecția poate apărea pe tot parcursul anului și focarele în comunitățile mici sunt frecvente (de exemplu, școli, case) [14].

Micoplasmele aparțin clasei *Mollicutes*. Nu au perete, rezultând un aspect polimorf și insensibilitate totală la beta-lactame. Sunt cei mai mici procarioni capabili de replicare autonomă. Clasa *Mollicutes*, cuprinde patru ordine: *Mycoplasmales*, *Entomoplasmatales*, *Acholeplasmatales* și *Anaeroplasmatales*. Unele specii

sunt întotdeauna comensale și colonizează membranele mucoase respiratorii și genitale, altele sunt responsabil pentru diferite tipuri de infecții. Dintre speciile respiratorii, doar *Mycoplasma pneumoniae* are o patogenitate certă la om. Trei specii de micoplasme sunt patogene pentru oameni. Acesta este *Mycoplasma pneumoniae*, care este responsabil pentru infecții pulmonare, *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*, care sunt implicați în infecții ale tractului uro/genital. Alte specii de micoplasme pot fi izolate de la oameni, în special în orofaringe (*Mycoplasma oral* și *Mycoplasma salivarium*) și tractul genito-urinar (*Mycoplasma genitalium*), dar rolul lor patogen nu a fost încă demonstrat încă [4].

Mycoplasma pneumoniae se transmite pe cale respiratorie prin picături fine în timpul contactului strâns de la om la om. Perioada de incubație este de până la trei săptămâni. *Mycoplasma pneumoniae* provoacă infecții respiratorii care se manifestă endemic, cu focare mici la fiecare 4-7 ani. Deci o creștere endemică a avut loc în 2010-2012 în Europa, Israel și Asia. Aceste infecții sunt relativ necontagioase și ajung adesea la comunități închise, familii, școli, nave, armate. Natura ciclică a epidemiilor este favorizată de pierderea imunității în timp după infecție și existența diferitelor genotipuri de *Mycoplasma pneumoniae* care circulă în populație. Persistența micoplasmei în căile respiratorii pentru câteva săptămâni după infecție contribuie la natura endemică a bolii [11].

Una din manifestările clinice a infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* este pneumonia. Sunt observate și alte simptome respiratorii, cum sunt faringita, otita medie, bronșita, sinuzita, crupul și bronșiolita. Perioada de incubație a pneumoniei cu *Mycoplasma pneumoniae* este de 1 până la 3 săptămâni. Pacienții cu pneumonie etiologie atipică cu *Mycoplasma pneumoniae* prezintă debut acut cu febră, dureri în gât, stare generală de rău și cefalee. La 3-7 zile de apariție a simptomelor clinice, apare tusea și dovezi radiografice de pneumonie. Febra în debut 38-39,5°C, dar mai frecvent este subfebrilitate. Simptomele clinice și confirmarea fizică ale pneumoniei sunt adesea slab corelate cu constatarea radiografică a pneumoniei [6].

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* a arătat o asociere cu astmul. Infecția poate preceda apariția astmului bronșic, poate exacerba sau poate juca un rol în cronicizarea astmului la unii copii și adulți. Implicarea extrapulmonară în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost identificată în tulburări neurologice, dermatologice, hematologice

și alte tulburări imunologice. Eruptia cutanată este cea mai frecventă manifestare, iar complicațiile sistemului nervos central, cum ar fi meningoencefalita și sindromul Guillain-Barre, sunt rareori observate. *Mycoplasma pneumoniae* este o cauză majoră a encefalitei la copii [8]. Diagnosticul direct, prin detectarea bacteriilor, se efectuează în spută, produse de aspirație bronșică, lichide pleurale, lichide de lavaj bronhoalveolar endobronșic și tampoane nazofaringiene. Examinarea directă nu permite vizualizarea micoplasmei datorită dimensiunilor mici. Singurul interes al examinării directe este de a exclude eventual prezența altui patogen.

Scopul. Evaluarea infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferită vârstă cu pneumonia comunitară.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe 958 copii cu pneumonii (vârsta 3 luni – 18 ani) internati în secția pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2019-2020. Au fost create 4 subloturi de copii în funcție de vârstă: copiii sugari luați în studiu de 3-12 luni, copiii antipreșcolari (1-3 ani), copiii preșcolari (3-7 ani), copiii școlari (7-18ani). În prezent se folosesc tehnicile ELISA pentru a detecta anticorpul IgM specifici pentru *M.pneumoniae*. În studiul nostru examenul imunologic la prezenta anticorpilor (Ac) IgM și IgG la *Mycoplasma pneumoniae* s-a efectuat prin testul ELISA cu aprecierea indicelui de confidențialitate și semnificației statistice. Rezultatele au fost analizate statistic prin programa Epi Info, Excel.

Rezultate și discuții. În timpul unei infecții primare, anticorpul specific de tip IgM sunt detectați în a șaptea zi după debutul primelor simptome și rata acestora crește de două ori până la trei săptămâni. În timpul reinfecțiilor, anticorpul de tipul IgM sunt absente de cele mai multe ori [1]. Examenul imunologic la prezenta Ac IgM la *Mycoplasma pneumoniae* a relatat următoarele rezultate: din 567 copii au fost confirmați pozitivi 103 copii, care constituie 18,2%:95CI 15,1-21,6 copii (figura 1). Ponderea copiilor în funcție de vârstă a confirmat 14 copii (7,9%:95CI 4,4-12,9) din 178 copii cu vârsta

3-12 luni ca fiind pozitivi; din 191 copii de 1-3 ani titru diagnostic de Ac specifici au fost confirmați la 20 copii (10,5%:95 CI 6,5-15,7); din 124 copii de 3-7 ani au fost confirmați (31,5%:95CI 23,4-40,4) 39 copii pozitivi, iar cea mai înaltă frecvență a fost constatată la copiii cu vârsta de 7-18 ani – din 75 copii examinați au prezentat titru diagnostic 40%:95CI 28.9-52 copii (figura 1).

Diagnosticul imunologic al infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae* este un diagnostic indirect, dar este cel mai mult utilizat în practica curentă, iar semnificație prezintă rezultatele a două seruri luate la interval de 3 săptămâni. Diagnosticul pneumoniei atipice cu *Mycoplasma* se poate face numai în prezența seroconversiei sau creșterii semnificative a ratei de anticorpi între cele două seruri. Această tehnică detectează în primul rând, dar nu exclusiv, anticorpul de tip IgM [5].

În timpul unei reinfecții cu *Mycoplasma pneumoniae* crește semnificativ nivelul IgG sau la nivelul IgA. Un titru de anticorp ridicat, dar stabil IgG nu trebuie luat în considerație, având în vedere durata persistenței dintre acești anticorpi după infecție (în medie un an) [1].

Examenul imunologic la prezenta Ac IgG la *Mycoplasma pneumoniae* (figura 1) a relatat, că din 602 copii au fost confirmați pozitivi 105 copii, care constituie 17,4%:95CI 14,5-20,8. În funcție de vârstă din 182 copii cu vârsta 3-12 luni au fost confirmați pozitivi 12 (6,6%:95CI 3,5-11,2) copii; din 194 copii de 1-3 ani titru diagnostic de Ac specifici au fost depistați la 26 copii (13,4%:95 CI 8,9-19,0); din 129 copii de 3-7 ani au fost confirmați 29 copii (22,5%:95CI 15,6-30,7) copii pozitivi, iar cea mai înaltă frecvență a fost constatată la copiii cu vârsta de 7-18 ani – din 97 copii examinați au prezentat titru diagnostic 38 (39,2%:95CI 29,4-49,6) copii (fig.1).

Analiza statistică Anova relevă, că din 567 copii examinați imunologic infecția acută confirmată prin prezenta anticorpilor IgM anti *Mycoplasma pneumoniae*, cea mai înaltă frecvență de copii confirmați pozitivi a fost înregistrată în rândul celor mai mari de 7 ani (52 de copii confirmați pozitivi – 40%), pe când în rândul copiilor sugari se înregistrează cea mai mică frecvență (7,9% copii).

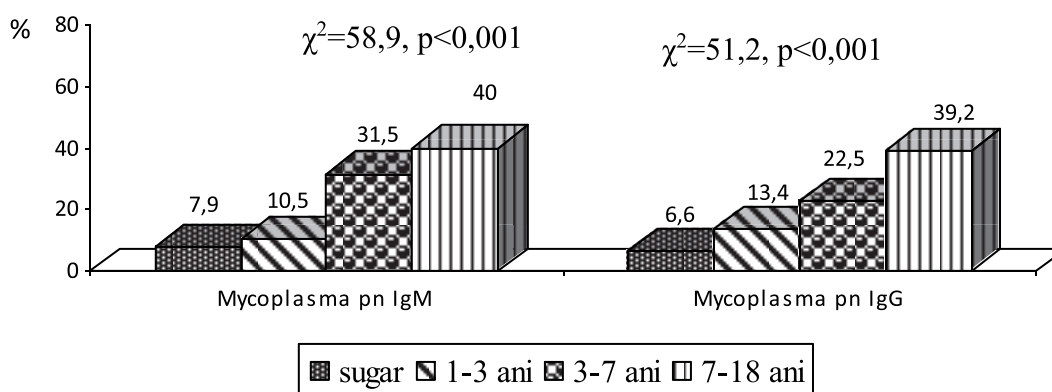


Fig. 1. Frecvența infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferită vârstă cu pneumonie comunitară

Imunitatea postinfecțioasă confirmată prin IgG la *Mycoplasma pneumoniae* a fost demonstrată în lotul copiilor școlari (7-18 ani), unde se raportează o frecvență maximă a depistării, ceea ce constituie 39,2% cu o diferență semnificativ statistică comparativ cu alte loturi de copii. Într-un studiu pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmată în 15% cazuri la copiii cu vârsta de 2-5 ani.

Semnele clinice, simptomele și constatările radiologice sunt nespecifice și nu pot fi diferențiate de alte cauze ale pneumoniei comunitare [3].

Media concentrației anticorpilor IgM *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferite vârste este constatată crescută fără diferență semnificativă statistic, $F_{stat}=0,75$, $p>0,05$ (tabelul 1).

Tabelul 1.

Media concentrației anticorpilor infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copiii de diferite vârste cu pneumonie comunitară

	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM					<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG			
Sugari (12 copii)	0,92±0,14	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	Sugari (12 copii)	0,59±0,06	Min	0,43	F stat 2,7 p < 0,05
		Max	1,94				Max	1,16	
		M	0,77				M	0,5	
		Mo	0,42				Mo	0,44	
1-3 ani (26 copii)	0,77±0,10	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	1-3 ani (26 copii)	0,98±0,11	Min	0,44	F stat 2,7 p < 0,05
		Max	1,97				Max	2,87	
		M	0,56				M	0,78	
		Mo	0,42				Mo	0,44	
3-7 ani (29 copii)	0,98±0,10	Min	0,44	F stat 0,75 p > 0,05	3-7 ani (29 copii)	0,85±0,06	Min	0,42	F stat 2,7 p < 0,05
		Max	2,58				Max	1,81	
		M	0,52				M	0,78	
		Mo	0,44				Mo	0,71	
7-18 ani (38 copii)	1,01±0,11	Min	0,42	F stat 0,75 p > 0,05	7-18 ani (38 copii)	0,78±0,05	Min	0,44	F stat 2,7 p < 0,05
		Max	2,52				Max	0,80	
		M	0,51				M	0,69	
		Mo	0,49				Mo	0,5	

Memoria post infecțioasă IgG *Mycoplasma pneumoniae* analizată conform concentrațiilor medii crescute a fost constatată cu un titru mai majorat la grupul de copii antepreșcolari și preșcolari, comparativ cu grupul copiilor sugari și școlari, astfel evidențiată o diferență statistic semnificativă, $F_{stat}=2,7$, $p<0,05$. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* tinde să fie mai frecventă la copiii mai mari și poate apărea pe tot parcursul anului.

Concluzie. Infecțiile respiratorii acute cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt mult mai frecvente la 31,5% copii de vârsta prescolară și 40% școlari ($\chi^2=58,9$, $p<0,001$). Memoria post infecțioasă IgG *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmată prin prezenta anticorpilor IgG la 22,5% prescolari și 39,3% școlari, $\chi^2=51,2$, $p<0,001$.

BIBLIOGRAFIE

- Bernet C., Garret M., Barbeyrac B., et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 2492-6
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147-52
- Bunnag Thanyanat, et al., *Mycoplasma pneumoniae* in young children, 2-5 years of age. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 Suppl 3:S124-7
- Carrière C., Marchandin H.. Infections respiratoires dues à *Mycoplasma pneumoniae*. *La Lettre du Pneumologue*, vol. III, N 65, 2000, p. 65-68

- Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections : a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 (Suppl. 1) : S79-82.
- Lee KY, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:263-268.
- Nanulescu M. Pneumonia comunitară. *Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie*. Cluj-Napoca. 2011. p. 31-36
- Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J.Infect. Chemother*. 2010;16:162-169.
- Neamțu L. Infecția micoplasmică în afecțiunile bronhopulmonare acute la copii. *Teză de doctor în științe medicale*. Chișinău. 2015,140 p.
- Sciuca S. Pneumologie. In: *Pediatrie*. Chișinău. 2014. p. 176-226
- Sabine Pereyre, Cecile Bebear. *Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte*.
- Șciuca S., Neamțu L., Selevestru R. Pneumonii comunitare la copil. *Protocol clinic național*. 2021. p.8-38
- Wagner K, Springer B, Imkamp F, et al. Detection of respiratory bacterial pathogens causing atypical pneumonia by multiplex Lightmix RT-PCR. *Int J Med Microbiol*. 2018, 308(3):317-323
- Williams B, Gows E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of worldwide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*, 2002;2:25-32

ECATERINA LUNGU¹, OLGA BUGA¹, ADRIAN CHIRIAC², NINEL REVENCO¹

STUDIUL ACTIVITĂȚII FIZICE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI IMPACTUL PANDEMIEI CU INFECȚIA COVID-19

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

A STUDY OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND EFFECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC

Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease caused by the destruction of pancreatic beta cells. Observational and experimental studies have highlighted that moderate aerobic exercise in diabetic patients, interspersed with periods of high-intensity physical activity, are effective in reducing the rate of hypoglycemia and influence positively the evolution of diseases complications.

The aim of the study was to assess peculiarities of physical activity in a group of children and adolescents with T1DM and non-diabetic controls based on the estimation of the Metabolic Equivalent of Task indicator, and to evaluate effects of COVID-19 pandemic on physical activity of diabetic patients.

Material and methods. The study was conducted on a cohort of 53 children, of which 23 with T1DM hospitalized in the period between January 15, 2021 and March 20, 2021 to the Endocrinology Unit of the Institute for Maternal and Child Healthcare. The control group included 30 non-diabetic children, hospitalized in the same time and same hospital due to trauma or acute surgical disease. Individuals included in the study were aged from 9 to 17 years, leaving in both urban and rural areas. The Metabolic Equivalent of Task indicator was studied based on a questionnaire which included 20 items selected from the Compendium of Physical Activities [3].

Results and discussion. Results of the study show that patients with T1DM aged from 9 to 11 years more frequently participate at dance classes, household activities and do stretching exercises at school comparing to diabetic adolescents (MET 8,00±2,80 vs 1,60±0,79 (p<0,05); MET 15,25±5,08 vs 1,94±0,75 (p<0,05); MET 2,11±0,28 vs 0,90±0,16 (p<0,05), accordingly). In the pre-pandemic COVID-19 times children with diabetes of 9-11 years more frequently were riding a bicycle and were participating actively at sports classes at school (MET 19,22±6,24 and 2,11±0,28 vs 4,16±1,71 and 0,97±0,23; accordingly; p<0,05); patients from urban areas went for walks more often as comparing to pandemic period (MET 31,97±8,74 vs 13,62±4,26; p=0,07).

Conclusion. Utilization of simple screening tools to assess the level of physical activity in children with type 1 diabetes, similar to the questionnaire developed and applied in our study, allows a better understanding of the metabolic profile in patients of different ages, which may play an important role in controlling glycemic profile and preventing diabetes complications.

Introducere. Diabetul zaharat tip 1 este cea mai frecventă maladie cronică în rândul copiilor și adolescenților [14]. Managementul diabetului zaharat tip 1 necesită monitorizarea permanentă a glicemiei prin planificarea riguroasă a dietei alimentare și administrarea insulinei [4, 7, 17]. Responsabilitatea pentru un management eficient al diabetului zaharat tip 1 la copii și adolescenți este de obicei luată de către copiii sau adolescenții, membrii familiei, tutori, inclusiv profesori și medici [6, 19]. Un aspect important pentru un management eficient al diabetului zaharat tip 1 este reprezentat de activitatea

fizică regulată, care implică beneficii generale pentru sănătatea fizică și psihologică [13].

Activitatea fizică reprezintă o componentă majoră a cheltuielilor energetice zilnice și cea mai variabilă în rândul copiilor și adolescenților. Înțelegerea relației activității fizice cu creșterea și dezvoltarea este de o importanță majoră pentru sănătatea și bunăstarea copiilor [22]. Activitatea fizică este o componentă complexă clasificată calitativ în categorii majore în baza funcției (ocupație, recreere, sport, locomoție și auto-îngrijire), și respectiv cantitativ – bazată pe intensitatea efortului fizic

(sedentar, ușor, moderat, viguros) [2]. Cunoscând nivelul de intensitate al activităților fizice, la care participă tinerii, poate ajuta cercetătorii și practicienii să înțeleagă tiparele activităților fizice și respectiv să recomande și încurajeze o cantitate de activitate fizică pentru o sănătate optimă.

Activitatea fizică în diabetul zaharat tip 1 are beneficii adiționale pentru sănătate, precum îmbunătățirea controlului glicemic, profilului lipidic și aspectul fizic, precum și reducerea riscurilor cardiovasculare asociate diabetului zaharat tip 1 [17]. În pofida acestor beneficii, practicarea activităților fizice în diabetul zaharat tip 1 are careva provocări. Efortul depus în timpul activităților fizice modifică homeostazia glicemiei și poate duce la niveluri glicemice scăzute sau chiar hipoglicemie la persoanele cu diabet zaharat tip 1 [10]. Simptomele hipoglicemiei includ anxietatea, vedere neclară, amețeli, fatigabilitate. Frica de hipoglicemie și efectele secundare ale acesteia frecvent sunt barierele pentru efectuarea activităților fizice la copii, adolescenți și adulți cu diabet zaharat tip 1 [1, 8].

Odată cu apariția și răspândirea corona-virusului de tip nou (COVID-19) din China, Wuhan și instalarea pandemiei și respectiv a carantinei, stilul de viață a populației s-a modificat considerabil. Restricțiile aspre impuse asupra activităților în aer liber au rezultat cu accesul limitat la suport medical specializat, activități fizice mai puține, schimbări în ritmul circadian și stres [11, 15], dar pe de altă parte, probabil, a motivat la un mod de viață mai sănătos, planificarea eficientă a timpului și probabil administrarea mai corectă a insulinei în cazul persoanelor cu diabet [12, 18, 20, 21]. Cu atât mai mult, există dovezi că pacienții COVID-19 cu diabet sunt susceptibile de a face o formă mai severă a bolii SARS-COV-2 [5, 23]. Pe de altă parte copiii și adolescenții inițial au fost considerați mai puțin afectați de COVID-19 decât adulții [24], dar au fost raportate manifestări severe și la copii [9, 16, 25].

Scopul studiului este evaluarea particularităților activității fizice a copiilor cu diabet zaharat în comparație cu copiii non-diabetici în baza estimării echivalentului metabolic al sarcinii.

Obiectivele studiului:

- Elaborarea chestionarului pentru evaluarea activității fizice la copii și adolescenți, utilizând sistemul de codificare a echivalentului metabolic al sarcinii (MET) în baza unui instrument standardizat.
- Estimarea particularităților nivelului de activitate fizică la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 și copii non-diabetici.
- Evaluarea nivelului de activitate fizică la copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 1 în perioada pre-pandemică și pandemică COVID-19.

Material și metode de cercetare. A fost realizat un studiu prospectiv pe o cohortă de 53 copii, dintre care 23 cu diabet zaharat tip 1 și 30 de copii fără diabet

zaharat sau alte afecțiuni cronice, spitalizați pe motiv de traumatism sau afecțiune chirurgicală acută, care au constituit lotul de control. Copiii și adolescenții incluși în studiu au avut vârsta cuprinsă între 9-17 ani, reședința în mediul atât urban, cât și rural, și au fost spitalizați în perioada 15 ianuarie 2021-20 martie 2021 în secțiile de Endocrinologie, Traumatologie și Urologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Activitatea fizică a copiilor incluși în studiu a fost evaluată utilizând o selecție de activități fizice caracteristice acestui grup de vârstă din toate domeniile de activitate – casnică, școlară și extrașcolară. Toate activitățile au fost selectate din Compendiul Activităților Fizice, ediția anului 2011, un ghid internațional al Centrului American pentru Controlul și Prevenția Maladiilor (CDC), unde fiecărui timp de activitate îi este acordat un echivalent metabolic (MET). Echivalentul metabolic (MET) este definit ca consumul caloric a unei persoane active comparativ cu rata metabolică bazală în repaus. Un MET este echivalentul ratei metabolice în care consumul de oxigen este de 3,5 ml per kilogram de greutate corporală și minut (aproximativ 1,2 kcal/min pentru un om cu masa de 70 kg). De exemplu, o activitate echivalentă cu 2 MET necesită de 2 ori mai mult consum energetic decât activitatea de a sta așezat în repaus [3]. Copiii au selectat activitățile fizice efectuate în decursul unei săptămâni, numărul de zile în care a fost efectuată, durata acesteia pe parcursul unei zile, pentru ca în final să fie calculat un MET săptămânal al activităților fizice selectate. După indicarea tuturor activităților fizice, a fost calculat un MET total săptămânal pentru fiecare copil chestionat și evaluat. Studiul a fost realizat pe baza interviuării copiilor în baza chestionarului elaborat în baza Compendiului de Activitate Fizică la Copii și Tineri care a inclus vârsta, sexul copilului și activitățile fizice codificate cu ajutorul indicelui Echivalentului Metabolic al Sarcinii (MET) [3] (tabelul 1):

Tabelul 1.

Activitățile fizice și MET atribuit selectate pentru evaluarea activității fizice la copiii și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 și lotul control

Nr d/o	Activitatea fizică	MET atribuit
1.	Plimbare cu bicicleta	4
2.	Plimbare pe jos	3.5
3.	Mersul pe jos la școală, activități extracuriculare	3.5
4.	Urcarea scârilor la școală, acasă	3.5
5.	Secție de înot	5
6.	Secție de dans	4.5
7.	Secție de fotbal, baschet	7
8.	Secție de tenis, volei	4.5
9.	Arte marțiale	10
10.	Alt sport (<i>specificare</i>)	MET atribuit în funcție de activitatea sportivă
11.	Plimbări cu animal de companie	3

Nr d/o	Activitatea fizică	MET atribuit
12.	Curățenie in camera proprie	3
13.	Utilizarea aspiratorului	3
14.	Prepararea mâncării cu parinții	3
15.	Alte activități casnice (<i>specificare</i>)	
16.	Alergat – la școală	6
17.	Exerciții de întindere (<i>stretching</i>) – la școală	4
18.	Competiții sportive – la școală	4
19.	Tenis, volei – la școală	4,5
20.	Fotbal, baschet – la școală	6

Lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 a inclus 23 indivizi (43,4%) iar lotul control a inclus 30 copii și adolescenți (56,6%). Din 23 copii cu diabet zaharat tip 1 – 15 (65,2%) erau fete și 8 (34,8%) băieți, iar în lotul de control 13 (43,4%) erau fete și 17 (56,6%) băieți. Nouă copii (39,1%) aveau vârsta de 9-11 ani, iar 14 (60,9%) aveau vârsta de 12-17 ani; în lotul de control 13 (43,4%) și 17 (56,6%) indivizi, respectiv. Din mediul urban au studiat inclus 11 (47,8%) indivizi cu diabet și 13 (43,4%) non-diabetici, iar din mediu rural au fost incluși 12 (52,2%) pacienți cu diabet și 17 (56,6%) non-diabetici.

Baza de date a studiului dat a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Excel, unde au fost introduse toate datele pacienților chestionați. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul aceluiași program Microsoft Excel și cu ajutorul GraphPad QuickCalcs [24].

Rezultate proprii și discuții. Analiza rezultatelor studiului arată că în grupul copiilor diabetici cu vârsta 9-11 ani cu semnificație statistic veridică se atestă mai frecvent antrenarea copiilor la secțiile de dans, implicarea în activitățile casnice și îndeplinirea exercițiilor de întindere la orele de educație fizică la școală, în comparație cu adolescenții din același grup (fig. 1):

În subgrupul copiilor cu vârsta de 9-11 ani cu diabet zaharat tip 1 se observă că fetele mai frecvent prepară mâncare cu părinții comparativ cu băieții de aceeași vârstă: MET pe activitate egal cu $8,50 \pm 2,38$ vs $1,00 \pm 1,00$ ($p=0,07$; CI 95%: -15,87-0,87). În subgrupul adolescenților (12-17 ani) cu diabet zaharat tip 1, băieții sunt mai activi în activități precum – plimbări cu bicicleta, frecventarea secțiilor de fotbal sau baschet, iar fetele pe de altă parte sunt mai active în cadrul efectuării exercițiilor de întindere la lecțiile de educație fizică (fig. 2):

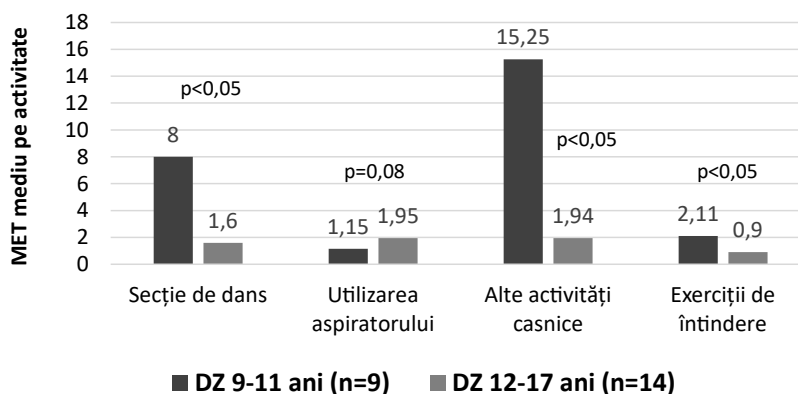


Figura 1. Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după vârsta copiilor

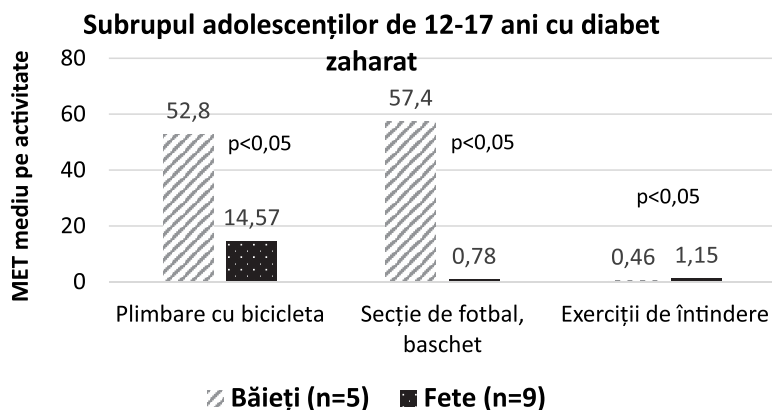


Figura 2. Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după vârsta și sexul copiilor

Tabelul 2 reflectă faptul că din grupul copiilor și adolescenților cu diabet zaharat tip 1, cei din mediul urban fac mai des și mai mult timp curățenie în camera proprie, comparativ cu copiii și adolescenții cu diabet din mediul rural: MET pe activitate egal cu $5,95 \pm 0,84$ vs $3,44 \pm 0,71$ ($p < 0,05$; CI 95%: -4,79- (-0,23)). Copiii din mediul rural cu vârsta de 9-11 ani sunt implicați mai mult în activitățile casnice și exercițiile de întindere la lecțiile de educație fizică decât adolescenții din același mediu. În mediul urban se observă aceeași tendință a copiilor cu vârsta de 9-11 ani de a fi implicați mai activ în activitățile casnice, exercițiile de întindere la lecțiile de educație fizică dar și frecventarea secțiilor de dans în comparație cu adolescenții din același mediu (tabelul 2).

Tabelul 2.

Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după mediul de trai al copiilor (MET mediu±ESM*)

ACTIVITATE EVALUATĂ	Mediu de reședință		valoarea p; CI 95%**
	Rural (n=12)	Urban (n=11)	
Curățenie în camera proprie	$3,44 \pm 0,71$	$5,95 \pm 0,84$	$p < 0,05$; CI 95%: -4,79- (-0,23)
	Mediu rural de reședință		
	9-11 ani (n=5)	12-17 ani (n=7)	
Alte activități casnice	$10,38 \pm 4,82$	$1,85 \pm 0,94$	$p = 0,06$; CI 95%: -17,77- 0,72
Exerciții de întindere (stretching) – la școală	$1,76 \pm 0,33$	$0,79 \pm 0,22$	$p < 0,05$; CI 95%: -1,83- (-0,11)
	Mediu urban de reședință		
	9-11 ani (n=4)	12-17 ani (n=7)	
Secție de dans	$9,56 \pm 3,93$	$1,92 \pm 1,03$	$p < 0,05$; CI 95%: -14,81- (-0,45)
Alte activități casnice	$21,35 \pm 9,68$	$2,04 \pm 1,25$	$p < 0,05$; CI 95%: -35,62- (-2,98)
Exerciții de întindere (stretching) – la școală	$2,55 \pm 0,44$	$1,02 \pm 0,24$	$p < 0,05$; CI 95%: -2,56- (-0,49)
Tenis, volei – la școală	$2,78 \pm 1,32$	$0,74 \pm 0,36$	$p = 0,09$; CI 95%: -4,47- 0,39

*ESM – eroarea standard a mediei

**CI 95% - Intervalul de încredere de 95%

Analiza comparativă a echivalentului metabolic în loturile de studiu după vârsta și diagnosticul copiilor intervievați a demonstrat că copiii cu vârsta 9-11 ani cu diabet zaharat tip 1 frecventează mai des secțiile de dans și urcă mai frecvent scări. Adolescenții cu diabet zaharat tip 1 mai frecvent prepară mâncare împreună cu părinții, iar adolescenții din lotul de control sunt implicați mai mult în alte activități casnice (tabelul 3):

Tabelul 3.

Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după vârsta și diagnosticul copiilor (MET mediu±ESM*)

ACTIVITATE EVALUATĂ	Subgrup 9-11 ani		valoarea p; CI 95%**
	DZ (n=9)	Control (n=13)	
Urcarea scârilor la școală, acasă	$2,88 \pm 0,76$	$1,11 \pm 0,46$	$p < 0,05$; CI 95%: 0,00- 3,53
Secție de dans	$8,00 \pm 2,80$	$1,55 \pm 0,85$	$p < 0,05$; CI 95%: 1,15- 11,72
	Subgrup 12-17 ani		
	DZ (n=14)	Control (n=17)	
Prepararea mâncării cu părinții	$12,52 \pm 3,77$	$3,21 \pm 1,27$	$p < 0,05$; CI 95%: 1,74- 16,86
Alte activități casnice	$1,94 \pm 0,75$	$10,44 \pm 3,63$	$p < 0,05$; CI 95%: -16,84- (-0,15)

*ESM – eroarea standard a mediei

**CI 95% - Intervalul de încredere de 95%

Pacienții cu diabet zaharat tip 1 din mediul urban mai frecvent urcă scări, fac curățenie în camera proprie, prepară mâncare cu părinții și frecventează mai mult secțiile de fotbal și baschet (fig. 3).

Analiza comparativă a echivalentului metabolic în loturile de studiu după vârsta pacienților cu diabet zaharat tip 1 în perioada pre-pandemică și pandemică a demonstrat că în perioada pre-pandemică copiii de 9-11 ani mai frecvent se plimbau cu bicicleta și participau mai activ în exercițiile de întindere la lecțiile de educație fizică. Adolescenții de 12-17 ani în perioada pre-pandemică, mai frecvent se plimbau cu bicicleta, frecventau secțiile de dans, fotbal și baschet (tabelul 4).

În perioada pre-pandemică, pacienții cu diabet din mediul rural se plimbau mai frecvent cu bicicleta comparativ cu perioada pandemică COVID (tab. 4). Și pacienții cu diabet din mediul urban în perioada pre-pandemică se plimbau mai des cu bicicleta și ieșeau la plimbări pe jos comparativ cu perioada pandemică (tab. 4):

Tabelul 4.

Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după vârsta și perioada pre-pandemică și pandemică COVID-19 (MET mediu±ESM*)

ACTIVITATE EVALUATĂ	Subgrupul DZ cu vârsta 9-11 ani (n=9)		valoarea p; CI 95%**
	Pre-COVID-19	COVID-19	
Plimbare cu bicicleta	$19,22 \pm 6,24$	$4,16 \pm 1,71$	$p < 0,05$; CI 95%: 1,31- 28,79
Exerciții de întindere (stretching) – la școală	$2,11 \pm 0,28$	$0,97 \pm 0,23$	$p < 0,05$; CI 95%: 0,34- 1,92
	Subgrupul DZ cu vârsta 12-17 ani (n=14)		
	Pre-COVID-19	COVID-19	
Plimbare cu bicicleta	$28,22 \pm 9,37$	$8,62 \pm 3,74$	$p = 0,06$; CI 95%: -1,16- 40,35

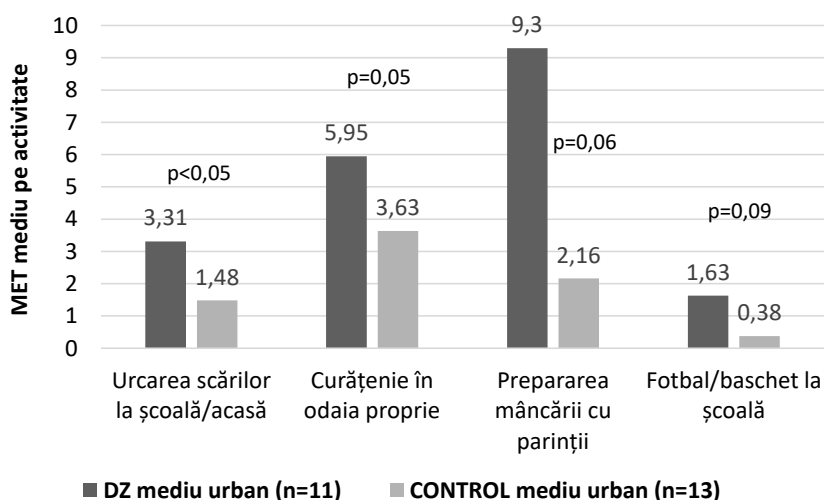


Figura 3. Echivalentul metabolic a activităților fizice în lotul copiilor cu diabet zaharat tip 1 comparat după mediul de trai diagnosticul copiilor

ACTIVITATE EVALUATĂ	Subgrupul DZ cu vârsta 9-11 ani (n=9)		valoarea p; CI 95%**
	Pre-COVID-19	COVID-19	
Sectie de dans	1,60±0,79	0,08±0,08	p=0,06; CI 95%: -0,12- 3,17
Sectie de fotbal, baschet	21,00±11,12	1,18±0,89	p=0,08; CI 95%: -3,13- 42,76
	Subgrupul DZ din mediu rural (n=12)		
	Pre-COVID-19	COVID-19	
Plimbare cu bicicleta	29,47±10,47	6,48±3,99	p=0,05; CI 95%: -0,26- 46,23
	Subgrupul DZ din mediu urban (n=11)		
	Pre-COVID-19	COVID-19	
Plimbare cu bicicleta	19,49±6,18	7,31±2,64	p=0,08; CI 95%: -1,84- 26,21
Plimbare pe jos	31,97±8,74	13,62±4,26	p=0,07; CI 95%: -1,95- 38,65

*ESM – eroarea standard a mediei

**CI 95% - Intervalul de încredere de 95%

CONCLUZII

În cadrul studiului a fost elaborat și utilizat chestionarul pentru evaluarea activității fizice la copii și adolescenți în baza sistemului standardizat de codificare a echivalentului metabolic al sarcinii. Acest chestionar poate fi utilizat în calitate de instrument simplu de screening a intensității activității fizice la copiii cu diabet zaharat tip 1 în scopul unui control optim al profilului glicemic și prevenirea complicațiilor.

Rezultatele studiului arată că în grupul cu diabet zaharat tip 1 copiii cu vârsta de 9-11 ani mai frecvent sunt antrenați la secțiile de dans, sunt implicați în activitățile casnice și îndeplinesc exerciții de întindere la orele de educație fizică la școală în comparație cu adolescenții.

Băieții adolescenți de 12-17 ani cu diabet zaharat tip 1 sunt mai activi la plimbările cu bicicleta și frecventează mai frecvent secțiile de fotbal sau baschet în comparație cu fetițele de aceeași vârstă.

Adolescenții cu diabet zaharat tip 1 mai frecvent prepară mâncare împreună cu părinții în comparație cu lotul de control, iar adolescenții non-diabetici sunt implicați mai mult în alte activități casnice.

În perioada pre-pandemică, copiii cu DZ tip 1 cu vârsta de 9-11 ani mai frecvent se plimbau cu bicicleta și participau mai activ la lecțiile de educație fizică, în comparație cu perioada pandemiei cu infecția COVID-19, iar pacienții din mediul urban ieșeau mai frecvent la plimbări pe jos.

BIBLIOGRAFIE

1. Brazeau AS, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R, Strychar I. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. In: *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108-9.
2. Butte NF, Ekelund U, Westerterp KR. Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(1 Suppl 1):S5-12
3. Butte NF, Watson KB, Ridley K. et.al. A Youth Compendium of Physical Activities: Activity Codes and Metabolic Intensities. In: *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Feb;50(2):246-256.
4. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC. et.al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):2026-2044.
5. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D. et.al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. In: *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770.

6. Danne T, Phillip M, Buckingham BA. et.al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. In: *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-135.
7. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E. et.al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. In: *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:105-114.
8. Diouri O, Cigler M, Vettoretti M, et al. Hypoglycaemia detection and prediction techniques: A systematic review on the latest developments. HYPO-RESOLVE Consortium. In: *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; e344.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y. et.al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. In: *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702.
10. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. In: *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):24-32.
11. Ghosh A, Arora B, Gupta R. et.al. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. In: *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):917-920.
12. Guo J, Whittlemore R, He GP. The relationship between diabetes self-management and metabolic control in youth with type 1 diabetes: an integrative review. In: *J Adv Nurs*. 2011 Nov;67(11):2294-310.
13. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. In: *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010 May 11;7:40.
14. Jin, M., An, Q., Wang, L."Chronic conditions in adolescents (Review)". In: *Experimental and Therapeutic Medicine* 14, no. 1 (2017): 478-482.
15. Nachimuthu S, Sudha M, Vijayalakshmi R, Viswanathan V. Coping with diabetes during the COVID - 19 lockdown in India: Results of an online pilot survey. In: *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):579-582.
16. Pavone P, Ceccarelli M, Taibi R, La Rocca G. et.al. Outbreak of COVID-19 infection in children: fear and serenity. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(8):4572-4575.
17. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL. et.al. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. In: *Diabet Med*. 2014 Oct;31(10):1163-73.
18. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC. et.al. COVID-19 Lockdown and Changes of the Dietary Pattern and Physical Activity Habits in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Nutrients*. 2020; 12(8):2327.
19. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: Past, present and future. In: *Int J Pharm Investig*. 2016 Jan-Mar;6(1):1-9.
20. Simmons JH, Chen V, Miller KM. et.al. T1D Exchange Clinic Network. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry. In: *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3573-7.
21. Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB. et.al. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study. In: *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Aug 14;17(1):141.
22. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996
23. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. et.al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. In: *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436.
24. <https://www.graphpad.com/quickcalcs/>
25. <https://www.ispad.org/page/Coronavirusinfection> COVID-19-IIISPADSummary

GALINA GORBUNOV

COPII MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ: ADRESABILITATEA ȘI ACCESUL LA ASISTENȚA MEDICALĂ

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

SUMMARY

CHILDREN MERKED BY PARENTIAL WORKFORCE MIGRATION: ADDRESSABILITY AND ACCESS TO MEDICAL ASSISTANCE

Key words: children, parental labour migration, addressability, medical assistance

Actuality. In Republic of Moldova the phenomenon of children, separated by one or both parents who left to work abroad, has reached one of the highest levels in Europe. Being deprived from parent care, especially at a fragile age, is considered to be a factor of risk for the healthbeing of children. According to rationality of the fact that parental workforce migration can influence the morbidity of children, we need studies that would identify the causal ties between childrens' morbidity and the effects of migration.

Aim of the study was to elucidate the peculiarities of adresability of children of those parents who left to work abroad.

Material and methods. In order to evaluate the medical and social efects of parental migration upon the health of children who are affected by their parents' workforce migration there was performed a selective transversal study, that included 400 of children from four regions of republic of Moldova with a high incidence of children of the parents' workforce migration. The questionnaires were used as instruments of research: Questionnaire for children affected by the parnets' workforce migration; Questionnaire for parent/tutor of the child affected by parents workforce migration.

The results. The weekly necessituy in medical assistance was declared by 5,2 % (95 % CI 1,09 % - 7,1 %) of respondents, however only 3,5 % (95 % CI 1,3 % - 9,2 %) had addressed. Once in a month, 29 children or 7,2 % (95 % CI 1,77 - 18,2 %) had a need to be offered medical assistance, but from the respondents only 14,7 % (95 % CI 1,77 - 18,2 %) had adressed. At the same time those who addressed for medical assistance were 12,3% (95 % CI 1,63 - 15,6 %) of children. The number of those who had a frequent necessity in beeing offered medical assistance from one time till three months were 30,3 % of children (95 % CI 2,42 % - 42,2 %). In this case everybody had addressed and got medical assistance.

Conclusions. Children of migrants present a greater necessity in medical assistance than the mode of real addressability for medical help. The evaluation of medicational preferences had confirmed that children of migrants accept treatment methods both medical and non-medical on a more or less equal basis. The majority of children of migrants are using are using their parents'remittances as medicational aqizition.

РЕЗЮМЕ

ДОСТУПНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОБРАЩАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ МИГРАНТОВ

Ключевые слова: дети, трудовая миграция родителей, обращаемость, медицинские услуги

Актуальность темы: В Республике Молдова, трудовая миграция родителей обусловила один из самых высоких уровней в Европе феномена детей оставшихся без попечения родителей. Лишение родительской заботы в раннем возрасте является фактором риска для состояния здоровья детей. Так как, трудовая миграция родителей может влиять на здоровье детей, необходимо исследовать причинные связи между эффектами миграции родителей и заболеваемостью их детей.

Цель работы. Выявление особенностей обращаемости за медицинской помощью детей мигрантов.

Материал и методы. Для изучения медико-социальных эффектов трудовой миграции родителей на здоровье детей было проведено выборочное поперечное исследование с вовлечением 400 детей из четырех районов

Moldovy с наибольшей частотой встречаемости детей мигрантов. Инструментом исследования были использованы: опросник для ребенка трудового мигранта; опросник для родителя/опекуна ребенка трудового мигранта.

Результаты. Необходимость в еженедельном оказании медицинской помощи подтвердили 5,2 % (95 % ДИ 1,09 % - 7,1 %) респондентов, но обратились за помощью только 3,5 % (95 % ДИ 1,3 % - 9,2 %) из детей; о необходимости в оказании медицинской помощи 2 раза в месяц объявили 29 детей или 7,2 % (95 % ДИ 1,77 - 18,2 %), но обратились только 5,0 % (95 % ДИ 1,06 - 6,8 %) из них. Ежемесячные проблемы со здоровьем отметили 14,7 % (95 % ДИ 1,77-18,2 %) детей, в тоже время, для оказания специализированной медицинской помощи обратились 12,3% (95 % ДИ 1,63 - 15,6 %) детей. Нуждались в оказании медицинской помощи 1 раз в 3 месяца 30,3 % детей (95 % ДИ 2,42 % - 42,2 %), которую все получили своевременно.

Заключение. Дети мигрантов обращаются за первичной и специализированной медицинской помощью реже чем реально нуждаются в ней. При изучении предпочтений в лечении было выявлено что дети мигрантов пользуются, приблизительно в равных долях, как медицинскими, так и немедицинскими методами лечения. Большинство исследуемых детей использовали для приобретения лекарств денежные переводы родителей, находящихся в трудовой миграции.

Introducere. Drept un factor de risc pentru starea de sănătate a copiilor este considerată privarea de grija părintească, în special la o vârstă fragedă [1,10]. Părinții părăsesc copiii din motivul unui beneficiu material, plecând la muncă peste hotare și lăsându-i în seama bunelor, a rudelor, a prietenilor sau chiar în a lor însăși atunci când rămân singuri [3]. Adesea, plecarea părinților este urmată de o schimbare radicală a mediului și a condițiilor de viață ale copiilor rămași în țară. Această situație implică întreruperea vieții obișnuite și schimbarea ambientului confortabil, făcându-i pe copii să sufere din cauza lipsei casei, a familiei, determină deteriorarea sănătății lor fizice și psihice [2, 6, 8].

Asigurarea unui nivel înalt al sănătății, prevenirea riscurilor de sănătate, inclusiv ale celor asociate migrației, precum și prestarea echitabilă a serviciilor de asistență medicală către populație, reprezintă scopul primordial al oricărui sistem de ocrotire al sănătății. În acest context, *sănătatea și migrația* sunt două domenii de interes major al statului și se află într-o strânsă corelare [4, 5, 7, 9].

Pornind de la ipoteza decelării unor particularități în evoluția sănătății copiilor miganților, am inițiat studiul prin evaluarea asistenței medicale acordate acestor copii după inițierea migrației la muncă a părinților.

Scopul studiului a fost elucidarea particularităților adresabilității pentru accesarea serviciilor de asistență medicală a copiilor cu părinți migrați la muncă.

Material și metode. Pentru evaluarea efectelele medico-sociale ale migrației parentale de muncă asupra sănătății copiilor a fost efectuat studiul selectiv transversal. Studiul a inclus 400 de copii din patru raioane a Republicii Moldova cu o incidență mai mare a copiilor marcați de migrația de muncă a părinților. În cadrul studiului a fost analizată adresabilitatea copiilor marcați de migrația parentală de muncă pentru accesarea serviciilor medicale. Ca instrument de cercetare au servit chestionarele: Chestionarul pentru copilul marcat de migrația parentală de muncă; Chestionarul pentru părintele/tutorele copilului marcat de migrația parentală de muncă.

Rezultate și discuții. Ne-am orientat cercetarea spre studierea a două subiecte: necesitatea acordării asistenței medicale copiilor incluși în studiu, invocată de problemele intercurrente de sănătate; adresabilitatea participanților studiului pentru accesarea asistenței medicale. În Tabelul 1 am inclus datele privind frecvența necesității acordării asistenței medicale copiilor miganților și cele privind adresabilitatea reală la instituțiile medicale a acestor copii prin intermediul îngrijitorilor sau tutelelor.

Tabelul 1.

Particularitățile de acordare a asistenței medicale copiilor miganților

Frecvența	Necesitatea acordării asistenței medicale copiilor miganților			Adresabilitatea copiilor miganților pentru acordarea asistenței medicale		
	Abs	%	IÎ 95%	Abs	%	IÎ 95%
Săptămânal	21	5,2	1,09 – 7,1	14	3,5	1,3 - 9,2
1 dată/2 săptămâni	29	7,2	1,3 - 9,2	20	5,0	1,06 - 6,8
1 dată/lună	59	14,7	1,77 – 18,2	49	12,25	1,63 - 15,6
1 dată/3 luni	121	30,3	2,42 – 42,2	121	30,25	2,42 – 42,2
1 dată/6 luni	65	16,3	1,84 – 19,9	80	20,0	2,04 - 24,2
1 dată/an	105	26,3	2,2 - 30,6	116	29,0	2,27 - 33,4

Notă: IÎ- interval de încredere

Conform analizei rezultatelor prezentate în tabel, am constatat că, uneori, copiii incluși în studiu aveau o necesitate mai mare de a se adresa pentru asistență medicală decât s-au adresat în realitate pentru ajutorul medical. Spre exemplu, necesitatea *săptămânală* în asistență medicală au declarat 5,2 % (95 % IÎ 1,09 % - 7,1 %) de respondenți, dar s-au adresat doar 3,5 % (95 % IÎ 1,3 % - 9,2 %). *O dată în lună* - 29 de copii sau 7,2 % (95 % IÎ 1,77 - 18,2 %) aveau necesitatea de a li se acorda asistență medicală, dar s-au adresat doar 5,0 % (95 % IÎ 1,06 - 6,8 %) din ei. *Lunar* au invocat probleme de sănătate 14,7 % (95 % IÎ 1,77 - 18,2 %) de respondenți, totodată, pentru

asistență medicală s-au adresat 12,3% (95 % Î 1,63 - 15,6 %) de copii. Cu frecvența necesității acordării ajutorului medical de *1 dată la 3 luni* au fost 30,3 % de copii (95 % Î 2,42 % - 42,2 %). În acest caz toți solicitanții au primit asistență medicală necesară. De menționat, că evaluând frecvențele următoare, am detectat o tendință de adresare pentru consilierea medicală mai mare decât necesitatea prezentată conform chestionarelor. Au anunțat despre necesitatea în consultare și monitorizare medicală cu frecvența de *1 dată la 6 luni* - 65 copii sau 16,3 % (95 % Î 1,84 % - 19,9 %), dar cifrele demonstrează că real s-au adresat cu frecvența anunțată 20,0 % (95 % Î 2,04 % - 24,2 %) de copii. Adresabilitatea a prevalat necesității de adresare și în cazul frecvenței de *1 dată în an*: necesitate de asistență medicală au relatat 26,3 % (95 % Î 2,2 % - 30,6 %), iar adresabilitate au vociferat 29,0 % (95 % Î 2,27 % - 33,4 %) din intervievați.

Deoarece necesitatea în acordarea asistenței medicale este în marea parte determinată de epizoadele de îmbolnăviri ale copiilor, iar adresabilitatea include și prezentarea la medic pentru efectuarea măsurilor de prevenire a maladiilor (controale medicale profilactice, imunizarea), ne-am permis să conchidem că copiii migranților, în unele cazuri, nu se adresează pentru asistență medicală, din considerentele evoluției ușoare a maladii sau lipsei surselor financiare pentru procurarea medicației, se tratează de sinestătător, utilizând metodele tradiționale, ceea ce este uneori în detrimentul sănătății lor. Prezentarea panoramică a adresabilității copiilor migranților pentru asistența medicală este afișată în figura 1.

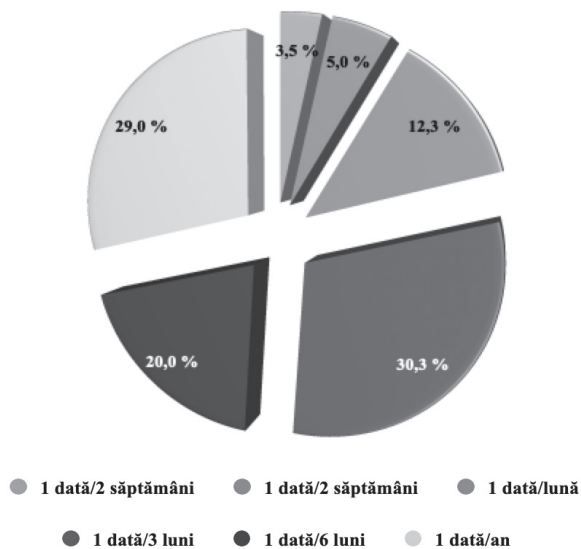


Fig. 1. Adresabilitatea copiilor migranților pentru acordarea asistenței medicale

Indicii de sănătate a copiilor marcați de migrație sunt în dependență directă nu numai de calitatea asistenței medicale acordate, ci și de capacitatea financiară a familiei pentru procurarea medicației necesare. Intervievarea membrilor de familie despre suficiența surselor financiare pentru acordarea asistenței medicale calitative a elucidat că 2/3 din respondenți au suficiente finanțe, ce a constituit

67,0 % (95 % Î 2,35 % - 71,6 %). Totodată, 1/3 sau 33,0 % (95 % Î 2,10 % - 36,12 %) din toți intervievații au anunțat insuficiența surselor financiare.

În continuare, am insistat să precizăm la pacienți care sunt metodele preferate de tratament în cazul declanșării maladiilor acute intercurrente sau acutizării maladiilor cronice. Anchetarea a demonstrat ponderea copiilor care utilizează metodele nemedicamentoase - 51,25 % (95 % Î 2,5 % - 56,1 %), cota celor ce folosesc în epizoadele de boală metode medicamentoase a fost de 48,75 % (95 % Î 2,48 % - 53,9 %).

De asemenea am fost tentați să analizăm cauza cotei elevate a metodelor nemedicamentoase uzuale în familiile cu migranți de muncă. Rezultatele obținute denotă faptul că 160 de intervievați sau 78,1 % (95 % Î 2,05 % - 82,6 %) și-au exprimat părerea despre încrederea în eficiența mai mare a metodelor nemedicamentoase de terapie. Totodată, 45 de chestionați sau 21,9 % (95 % Î 2,03 % - 24,7 %) au relatat că sunt nevoiți să aplice metodele nemedicamentoase de tratament, deoarece nu dispun de surse financiare necesare pentru procurarea medicamentelor.

Pornind de la raționamentul diferențierii particularităților de bunăstare financiară în familiile cu părinți migranți, am acumulat material despre originea surselor financiare, utilizate pentru procurarea medicației. Totalurile au determinat că aproape 2/3 din copii se tratează medicamentos, beneficiind remitențele părinților, ceea ce reprezintă 61,5 % (95 % Î 2,36 % - 70,82 %), aproximativ 1/3 din copii sau 31 % (95 % Î 2,40 % - 68,9 %) profită de banii tutelelor, iar o cotă neconsiderabilă de 7,5 % administrează banii câștigați prin munca proprie pentru procurarea medicamentelor.

Concluzii. Copii migranților prezintă o necesitate în acordarea asistenței medicale mai elevată decât adresabilitatea reală pentru ajutorul medical. De cele mai multe ori, aceasta poate fi explicat prin lipsa surselor financiare, încrederea mai mare în metodele nemedicamentoase de tratament sau dificultățile în accesul serviciilor medicale (centrul medical plasat departe, lipsa transportului personal, experiența negativă precedentă în comunicarea cu personalul medical). Evaluarea preferințelor medicației a constatat ca copii migranților acceptă ambele metode de medicație în cote aproximativ egale: nemedicamentoase - 52,25 % și medicamentoase - 48,75 % de cazuri. Majoritatea copiilor migranților utilizează pentru achiziționarea medicației remitențele părinților (61,5 %).

BIBLIOGRAFIE.

1. Antonov, V., Gamanji T. Abandonul copilului în Republica Moldova: actori, soluții și lacune. În: Monitor social, 2010, nr.6, pp.14-16.
2. Boderscova, L. Aspectele medico-sociale ale sarcinii și nașterii la adolescente în Republica Moldova: tz. de doct. în medicină. Chișinău, 2005, 442 p.

3. Buciuceanu-Vrabie, M. Copiii rămași singuri acasă în urma migrației părinților: Riscuri și Realități. Institutul Integrare Europeană și Științe Politice. În: Revista de Filozofie, Sociologie și Științe Politice. Chișinău, 2011, 1(155), pp.169-177. ISSN 1957-2294.
4. Ceban, O. Interacțiunea domeniilor de sănătate și educație pentru protejarea sănătății reproductive a tinerilor: tz. De dr.în medicină. Chișinău, 2018. 148 p.
5. Cheianu-Andrei, Diana. Necesitățile prestatorilor de servicii sociale în relaționarea cu copiii separați de părinți și copiii în situație de risc. Min. Muncii, Protecției Sociale și Familiei., Centrul de Investigații și Consultanță „SocioPolis”. Chișinău, 2015, 122 p. ISBN 978-9975-80-978-8.
6. Consumul de alcool, droguri și tutun în rândul elevilor din clasele a 8-a și a 9-a din R. Moldova, anul 2015. Centrul European de Monitorizare a Drogurilor și Dependenței de Droguri. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Centrul Național de Management în Sănătate. 2016. Disponibil: <http://www.espad.org/en/Reports--Documents/ESPAD-Reports/>.
7. Issop Migration Working Group. ISSOP position statement on migrant child health. În: Child Care Health Dev, 2018, 44(1), pp.161–70.
8. Migration and child health in Moldova and Georgia. Comparative Migration Studies, 2018. Disponibil: https://www.researchgate.net/publication/323024569_Migration_and_child_health_in_Moldova_and_Georgia.
9. Инвестируя в будущее детей: Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков, 2015–2020. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. 2014. Disponibil: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/253776/64wd12_Rus_InvestCANstrategy_140440.pdf.
10. Состояние здоровья детей и подростков в Европе. Доклад Секретариата ВОЗ. Европейское региональное бюро, 2018, с. 104-119. ISBN 978-92-8-905385-3.

© NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², DORINA SAVOSCHIN², OLESEA GRIN², ALIONA ROTARU³, ALA HOLBAN^{1,3}, ANA MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², DORINA SAVOSCHIN², OLESEA GRIN², ALIONA ROTARU³, ALA HOLBAN^{1,3}, ANA MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

STUDIU DESCRIPTIV PRIVIND CUNOȘTIȚELE, ATITUDINILE ȘI PRACTICILE PĂRINȚILOR DE UTILIZARE A ANTIBIOTICELOR LA COPIII CU INFECȚII ALE SISTEMULUI RESPIRATOR SUPERIOR

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii din Chișinău nr. 1

SUMMARY

DESCRIPTIVE STUDY OF PARENTS' KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES OF USING ANTIBIOTICS IN CHILDREN WITH UPPER RESPIRATORY SYSTEM INFECTIONS

Key words: antibiotics, antimicrobial resistance, attitude, practice, knowledge, upper respiratory tract infections.

Background. Antibiotic resistance is a major threatening to global public health with a major impact on mortality and morbidity, and the general population plays a significant role in the fight against antimicrobial resistance. Abuse of antibiotics is one of the main causes of antibiotic resistance. The pediatric population is very involved in this problem due to the large number of prescriptions of these drugs.

Objectives. This study aims to assess the general knowledge about the use of antibiotics, as well as the attitudes related to their administration to children, among the parents of young children.

Methods. In December 2020, within the National project “The impact of immunization on the morbidity and mortality of children with respiratory diseases in the Republic of Moldova.” a cross-sectional study was initiated among the parents of children aged between 8 weeks and 5 years. A questionnaire consisting of 49 items was administered to parents hospitalized within the PHI Mother and Child Institute and PHI Municipal Children's Clinical Hospital No. 1 in Chisinau. Statistical analysis was performed using Excel.

Results. Doctors have been identified as the main source of information on the correct use of antibiotics. About 32% of respondents said that antibiotics are useful for viral infections, 18% - that antibiotics should be given to all children with fever, and 44 percent of parents said they would like their doctor to prescribe antibiotics if that their child is suffering from a respiratory infection.

Conclusion. This study identified major misconceptions regarding the use of antibiotics in the treatment of respiratory infections in young children, which necessitates the development of effective interventions to provide practical and appropriate advice to change behavior and attitudes among the general population and especially parents with young children.

РЕЗЮМЕ

ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЗНАНИЙ, ОТНОШЕНИЙ И ПРАКТИК РОДИТЕЛЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Ключевые слова: антибиотики, устойчивость к противомикробным препаратам, отношение, практика, знания, респираторная инфекция.

Введение. Устойчивость к антибиотикам представляет собой серьезную угрозу для глобального общественного здравоохранения, оказывая серьезное влияние на смертность и заболеваемость, и население в целом играет значительную роль в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Злоупотребление

антибиотиками - одна из основных причин устойчивости к антибиотикам. Детское население очень вовлечено в эту проблему из-за большого количества рецептов на эти препараты.

Цель исследования. Это исследование направлено на оценку общих знаний об использовании антибиотиков, а также отношения родителей маленьких детей к их назначению детям.

Материал и методы. В декабре 2020 года в рамках Национального проекта «Влияние иммунизации на заболеваемость и смертность детей с респираторными заболеваниями в Республике Молдова». перекрестное исследование было начато среди родителей детей в возрасте от 8 недель до 5 лет. Опросник, состоящий из 49 пунктов, был разослан родителям, госпитализированным в Институт Батери и Ребенка и Городской детской клинической больницы № 1 в Кишиневе. Статистический анализ проводился с использованием Excel.

Результаты. Доктора были определены как главный источник информации о правильном применении антибиотиков. Около 32% респондентов заявили, что антибиотики полезны при вирусных инфекциях, 18% - что антибиотики следует давать всем детям с лихорадкой, а 44 процента родителей заявили, что хотели бы, чтобы их врач прописал антибиотики, если их ребенок страдает от лихорадки.

Выводы. В этом исследовании были выявлены основные заблуждения относительно использования антибиотиков для лечения респираторных инфекций у детей младшего возраста, что требует разработки эффективных мер вмешательства для предоставления практических и надлежащих рекомендаций по изменению поведения и отношения среди населения в целом и особенно родителей с маленькими детьми.

Introducere. Rezistența antimicrobiană reprezintă una dintre cele mai complexe provocări ale secolului XXI la nivel mondial, constituind o amenințare gravă asupra sănătății și continuității existenței speciei umane, ducând la creșterea mortalității și a costurilor asistenței medicale [1,2]. Potrivit datelor raportului Comisiei Europene din 2011 privind rezistența la antimicrobiene, infecțiile cu bacterii rezistente reprezintă cauza la aproximativ 25 000 din decesele anuale în UE [3]. OMS estimează că până în 2050 populația lumii se va reduce cu aproximativ 11 – 444 milioane și economia globală se va reduce cu 0,1-3,1% fără antibiotice eficiente [4]. Utilizarea excesivă și neadecvată a antibioticilor, terapiile incomplete, dozele lipsă și reutilizarea antibioticelor rămase constituie principalii factori care determină creșterea rezistenței antimicrobiene [3-6]. Utilizarea antibioticelor este strâns legată de cunoștințele, atitudinea și practicile populației generale și a personalului medical, cel din urmă fiind responsabil de prescrierea acestora. Consumul crescut de antibiotice este rezultatul sumării mai multor factori, precum prescrierea neargumentată a acestora de către personalul medical, eliberarea antibioticelor fără prescripție medicală de către farmaciști, absența unor politici cu privire la utilizarea antibioticelor și nu în ultimul rând, expunerea pacienților la microorganisme din ce în ce mai rezistente [7,8]. Aceste practici inadecvate au implicații și în ceea ce privește administrarea de antibiotice la populația pediatrică. Acest lucru este și mai alarmant, având în vedere că copiii sunt categoria pacienților care primesc cea mai mare cantitate de prescripții ale acestor medicamente [4]. Mai mulți cercetători au constatat că mai mult de 40% dintre pacienții pediatrici cu infecții respiratorii primesc tratament cu antibiotic [5,6]. Potrivit unui alt studiu realizat recent de către Adam și colab., infecția cu *Streptococcus Pneumoniae* și *Escherichia*

Coli, rezistente la cele mai frecvente antibiotice utilizate, au avut o incidență mai crescută la copii decât la adulți [7]. În acest context, rolul îngrijitorilor copiilor este crucial, deoarece aceștia sunt cei care se ocupă de administrarea tratamentului ambulator, inclusiv a antibioticelor. Există numeroase studii care au analizat corelația dintre percepția pacienților față de antibiotic și practicile lor de utilizare. Multe dintre acestea au evidențiat lipsa de cunoștințe a părinților privind utilizarea antibioticelor la copii [10-25]. Acest lucru ar putea duce la administrarea necorespunzătoare de antibiotice la copii, dat fiind faptul că 10% până la 60% dintre părinți recunosc că administrează antibiotice fără prescripție medicală [9-12,14,18]. Deasemenea, s-a constatat că un nivel mai înalt de cunoștințe a constituit un predictor pentru o atitudine pozitivă care, în cele din urmă, influențează comportamentul de automedicație al pacienților. Nonaderența la schemele de antibioticoterapie și utilizarea inadecvată a antibioticilor este puternic asociată cu gradul de conștientizare și cunoaștere a antibioticilor. Până în prezent, niciun studiu nu a evaluat cunoștințele și atitudinile față de antibiotice în rândul părinților copiilor cu vârste cuprinse între 0-5 ani în Republica Moldova. Prin urmare, studiul de față a urmărit să analizeze cunoștințele generale ale părinților privind utilizarea corectă a antibioticelor, frecvența administrării acestor medicamente copiilor, modul de achiziție și conștientizarea sensului rezistenței la antibiotice.

Scopul. Obiectivul acestui studiu este de a evalua nivelul de cunoștințe și atitudinea cu privire la utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor sistemului respirator superior la copii în rândurile părinților cu copii cu vârsta cuprinsă între 8 săptămâni și 5 ani.

Material și metode. Studiul respectiv este la moment în derulare și se realizează în cadrul proiectului Național *“Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în Republica Moldova.”*, înregistrat cu cifrul 20 80009 8007 80 și reprezintă doar unul dintre aspectele întregului studiu, iar rezultatele acestuia nu sunt definitive. Acesta vizează părinții care au copii cu vârsta cuprinsă între 8 săptămâni și 5 ani spitalizați în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii Nr.1 din Chișinău. Chestionarul a fost elaborat pe baza studiilor anterioare efectuate în Grecia, România și Italia. A fost testat în rândul a 25 de părinți spitalizați în Spitalele Raionale Ungheni, Orhei, Criuleni și Bălți. Ulterior, chestionarul a fost revizuit pe baza feedback-ului lor și a sfaturilor suplimentare din partea a doi experți superiori. A fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul ședinței din 25 11 2020. Chestionarul final este constituit din patru compartimente și include 49 de întrebări cu privire la următoarele: (1) date demografice; (2) cunoașterea antibioticelor; (3) atitudinea față de utilizarea antibioticelor și (4) practicile în ceea ce privește utilizarea antibioticelor. Colectarea datelor a fost realizată în perioada decembrie 2020 – ianuarie 2021. Informațiile au fost obținute prin chestionarea personală a părinților de către doi dintre cercetătorii incluși în proiect. Interviuul a fost realizat în limba română și cu traducere în limba rusă după necesitate. Participarea în studiu a fost pe deplin voluntară, dovada fiind consimțământul în scris obținut de la fiecare dintre participanți. Analiza statistică a fost realizată utilizând programul Excel.

Rezultate. În studiul respectiv am inclus rezultatele chestionarelor valide ale primilor 100 respondenți. Lotul a fost constituit în totalitate de reprezentante ale sexului feminin, deținătoare a cetățeniei Republicii Moldova. Aproximativ 60% dintre respondente au declarat că au mai mult de un copil (numărul minim de copii – 1, numărul maxim de copii – 6), iar 77% dintre acestea au afirmat că familialor este completă. Mai mult de 75 la sută dintre persoanele intervievate au afirmat că au un nivel moderat al veniturilor în familie, în timp ce alte aproximativ 15% au declarat că nivelul veniturilor este jos sau foarte rău. Un lucru îmbucurător pentru noi este faptul că, circa 63% dintre participantele la studiu au afirmat că accesul la serviciile de sănătate este bun sau chiar foarte bun.

Potrivit respondenților, principala sursă de informare cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor a fost obținută de la medici (92%), urmată de internet, inclusiv rețelele sociale (14%) și rudele de familie (13%). În vederea aprecierii cunoștințelor părinților, acestora le-a fost propusă o listă de medicamente și au fost rugați să le selecteze pe cele care cunosc că sunt antibiotice. Pentru fiecare alegere, cel puțin jumătate dintre respondenți au selectat răspunsul incorect. Aproximativ 20% dintre părinți consideră că antibioticul trebuie administrat

tuturor copiilor care dezvoltă febră, în timp ce alte 54% au declarat că nu sunt de acord cu aceasta, iar 26% au afirmat că sunt nesiguri în această privință. Mai mult, circa o pătrime din respondenți au afirmat că antibioticul este eficient în tratamentul infecțiilor virale, iar 47% dintre părinți consideră că copiii cu simptome asemănătoare gripei se vindecă mai repede atunci când se administrează antibiotice. Pe de altă parte, un total de 44% dintre respondenți au fost conștienți de faptul că utilizarea abuzivă a antibioticelor va conduce la creșterea rezistenței bacteriene, iar 48% dintre părinți sunt de acord că antibioticele prezintă efecte adverse.

Toți respondenții au afirmat unanim că vor solicita opinia medicului pediatru odată ce copilul lor va dezvolta simptome ale infecției sistemului respirator superior. Cele mai frecvente simptome care îi vor determina să se adreseze la medic au fost febra (92%), tusea (68%), durerea de gât (63%) și durerea de ureche (59%). Atunci când părinților li s-a cerut să aleagă opțiuni terapeutice, aproape jumătate dintre aceștia au optat pentru inhalatii și antibiotice (52% și 44% respectiv). Așteptările părinților pentru utilizarea antibioticilor în raport cu infecțiile sistemului respirator superior au relevat că răceala, febra, tusea și durerea de ureche sunt cele mai frecvente simptome pentru care ei se așteaptă să li se indice tratament antibacterian (16%, 14%, 13% și respectiv 13%). Îmbucurător este faptul că mai mult de 90 la sută dintre participante au declarat că nu vor administra niciodată antibiotic fără indicația medicului, iar 75% susțin că nu ar reutiliza oricare antibiotic rămas în cazul în care la copil vor apărea manifestări similare infecției sistemului respirator superior. Atunci când părinții au fost întrebați dacă ei consideră că sunt bine informați cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor, mai mult de jumătate au răspuns că nu mult, puțin sau deloc. Totodată, 95 la sută dintre aceștia consideră că medicii și părinții trebuie să fie informați cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor, iar 47% dintre aceștia au afirmat că ar schimba medicul pediatru dacă acesta ar continua să le prescrie antibiotic la fiecare dintre vizite. De menționat este și faptul că aproximativ o treime dintre respondenți consideră antibioticele sunt utilizate prea mult și inutil, iar mai mult de 50% dintre participanți au afirmat că nu sunt siguri că oamenii de știință pot produce antibiotice noi eficiente și asupra bacteriilor rezistente.

La secțiunea aprecierea abilităților practice, circa 86% dintre participante au afirmat că au respectat întotdeauna sau în majoritatea timpului toate sfaturile și recomandările medicului, iar 52 la sută au afirmat că medicul le informează despre starea copilului la momentul vizitei și necesitatea acestuia de a primi antibiotic, în timp ce alte 47% au recunoscut că nu au întrebat niciodată medicul pediatru despre necesitatea prescrierii antibioticului, sau rareori au făcut aceasta. Un lucru laudabil este și faptul că mai mult de 80% dintre mămici au declarat că medicul nu le-a indicat niciodată antibiotic prin telefon și circa 90% susțin că nu au insistat

niciodată să li prescrie o rețetă de antibiotic și doar 2% consideră că medicul le-a indicat antibiotic doar din cauza că ei au insistat.

Discuții. Mai multe țări au raportat o lipsă de cunoștințe față de utilizarea antibioticelor în rândul populației generale precum și a cadrelor medicale, ceea ce poate duce la utilizarea abuzivă a acestora [21]. Utilizarea abuzivă, la rândul său, poate duce la creșterea rezistenței bacteriilor la antibiotice, cu un impact negativ asupra evoluției bolilor [11-14]. Pentru a gestiona cu succes rezistența la antibiotice, modificarea comportamentului și atitudinii populației generale, cum ar fi înțelegerea utilizării judicioase a antibioticelor, ar trebui promovată în rândul părților interesate din comunitate, inclusiv a părinților copiilor. Cu toate acestea, în Republica Moldova există puține studii care să demonstreze în mod cuprinzător cunoștințele, atitudinile și practicile față de utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor sistemului respirator superior. Acesta este un prim studiu realizat în rândurile părinților cu copii cu vârsta cuprinsă între 8 săptămâni și 5 ani. Studiul actual a constatat că părinții, principalii îngrijitori ai copiilor, recunosc cunoștințele lor despre utilizarea antibioticelor ca fiind insuficiente. Prin urmare, ar trebui să fie inițiate campanii de informare pentru creșterea gradului de conștientizare a consumului de antibiotice în rândul populației generale, în special în rândul părinților. În Arabia Saudită, Al Rasheed și colab. recomandă distribuirea de broșuri cu informații despre impactul negativ al antibioticelor auto-prescise, precum și stabilirea unor orientări locale bazate pe dovezi privind utilizarea antibioticelor pentru a îmbunătăți gradul de conștientizare a publicului [16]. Prin urmare, îmbunătățirea practicilor de administrare a antibioticelor necesită o abordare continuă și colaborativă între toate părțile interesate, inclusiv personalul medical și populația generală, în special îngrijitorii, cum ar fi părinții.

Majoritatea (92%) dintre respondenți au raportat că medicul lor a fost cea mai comună sursă de informare cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor, situație similară cu cea raportată anterior și în alte țări [19, 25]. Febra a fost cel mai frecvent simptom care i-ar determina să se adreseze cu copilul la medic. Rezultate similare au fost raportate și de către Zyoud și colab. în unul din studiile sale [6], precum și de către Khawla și colab. într-un alt studiu realizat în Iordania [28]. Rezultate surprinzătoare am remarcat la secțiunea practici de utilizare a antibioticilor, unde mai mult de 80% dintre părinții au raportat că nu vor administra antibiotice fără prescripția medicului indiferent de motiv. Totuși, 20% rămâne a fi o cifră destul de mare, când vine vorba de administrarea antibioticelor fără indicația medicului din diverse motive, inclusiv deoarece medicul i-a indicat în trecut același antibiotic pentru aceleași simptome. Rezultatele noastre, în acest sens sunt similare cu cele obținute în unul din studiile realizate în Iordania [28], unde 27,1% dintre părinți au afirmat că vor administra antibiotic copilului

lor fără prescripția medicului deoarece în trecut au mai primit acest preparat pentru aceleași simptome și sunt în contrast cu cele realizate în Cipru [27], unde doar un număr mic de părinți au raportat administrarea de antibiotice copiilor lor sau chiar lor înșiși fără indicația medicului.

Acest studiu a relevat că părinții sunt mulțumiți de calitatea și accesul la serviciile de îngrijire medicală. Cu toate acestea, se pare că o proporție semnificativă dintre părinții participanți în studiu (47%) s-au manifestat sceptici cu privire la practica medicului lor pediatru, afirmând că si-ar schimba medicul dacă acesta ar continua să prescrie antibiotic copilului lor. Totodată, am constatat că o bună parte dintre participanți prezintă o concepție eronată sau cunoștințe generale insuficiente cu privire la antibiotic și utilizarea corectă a acestora. Majoritatea părinților recrutați în studio au fost de acord că antibioticele sunt necesare odată ce copilul prezintă febră. Mai mult, 46% dintre aceștia au considerat că antibioticele pot preveni dezvoltarea complicațiilor infecțiilor sistemului respirator superior, iar o mare parte dintre ei au afirmat că nu sunt siguri cu privire la mai multe aspecte ce țin de indicațiile și efectele antibioticelor în contextual infecțiilor virale sau dezvoltarea rezistenței microbiene în cazul utilizării excesive și iraționale a acestora.

Studiul actual a avut o dimensiune relativ mică a eșantionului și, prin urmare, rezultatele studiului ar putea să nu fie complet reprezentative pentru întreaga populație de părinți din Republica Moldova cu copii vârsta ≤ 5 ani. Mai mult, majoritatea respondenților din acest studiu provin din zone urbane, deoarece cea mai mare parte a eșantionului a fost constituită din pacienții spitalizați în cadrul spitalului municipal de copii N.1. Prin urmare, concluziile acestui studiu sunt probabil mai reprezentative pentru populația urbană din Republica Moldova. În consecință, pentru a obține informații mai reprezentative pentru țara noastră, se recomandă efectuarea de studii la scară largă în regiuni specifice și includerea proporțională atât a părinților din mediul urban cât și a celor din mediul rural. Deși intervierea a fost realizată de către o persoană cu studii medicale, aprecierea subiectivă a termenilor medicali, cum ar fi numele antibioticului sau simptomul bolii, precum și jena față de interviator ar fi putut influența răspunsurile respondenților.

Concluzii. În pofida limitărilor prezentului studiu, aceste rezultate preliminare furnizează date cantitative despre cunoștințele, atitudinea și practicile părinților cu privire la utilizarea antibioticilor în tratamentul infecțiilor sistemului respirator superior. Rezultatele respective evidențiază necesitatea acută a unor programe de educație parentală în ceea ce privește utilizarea prudentă și rațională a antibioticelor precum și implementarea unor reglementări mai stricte privind prescripția antibioticelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9
2. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):751-763. doi: 10.1586/14787210.6.5.751
3. European Commission. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Available at: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf
4. Kardas P, Devine S, Golembesky A, et al. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:106–13.
5. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJ, Degener JE; European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):278-282.
6. Cebotarenco N., Bush P. Reducing antibiotics for colds and flu: a student-taught program. *Heal Educ Res* 2008; 23:146–57.
7. Andreas Rousounidis, Vassiliki Papaevangelou, Adamos Hadjipanayis et al. Descriptive Study on Parents' Knowledge, Attitudes and Practices on Antibiotic Use and Misuse in Children with Upper Respiratory Tract Infections in Cyprus. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011, 8, 3246-3262; doi:10.3390/ijerph8083246
8. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi3-vi12. doi: 10.1093/jac/dkr453
9. van Roosmalen MS, Braspenning JC, De Smet PA, Grol RP. Antibiotic prescribing in primary care: first choice and restrictive prescribing are two different traits. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(2):105-109.
10. Ciofi degli Atti ML, Massari M, Bella A, et al. Clinical, social and relational determinants of pediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:1055–64.
11. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875–7.
12. Adam HJ, Baxter MR, Davidson RJ, et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in pediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 Suppl 1:i31–7.
13. Huang S, Rifas-Shiman S, Kleinman K, et al. Parental knowledge about antibiotic Use: results of a cluster-randomized, multicommunity intervention. *Paediatrics* 2007;119:698–706.
14. Bi P, Tong SL, Parton KA. Family self-medication and antibiotics abuse for children and juveniles in a Chinese city. *SocSci Med* 2000;50:1445–50.
15. Larsson M, Kronvall G, Chuc NTK, et al. Antibiotic medication and bacterial resistance to antibiotics: a survey of children in a Vietnamese community. *Trop Med Int Health* 2000;5:711–21.
16. Abobotain AH, Sheerah HA, Alotaibi FN, et al. Socio-demographic determinants of antibiotic misuse in children. A survey from the central region of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2013;34:832–40.
17. Togoobaatar G, Ikeda N, Ali M, et al. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in Mongolia. *Bull World Health Organ* 2010;88:930–6.
18. Rousounidis A, Papaevangelou V, Hadjipanayis A, et al. Descriptive study on parents' knowledge, attitudes and practices on antibiotic use and misuse in children with upper respiratory tract infections in Cyprus. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:3246–62.
19. Panagakou SG, Papaevangelou V, Chadjipanayis A, et al. Risk factors of antibiotic misuse for upper respiratory tract infections in children: results from a cross-sectional knowledge-attitude-practice study in Greece. *ISRN Pediatr* 2012;2012:685302.
20. Panagakou SG, Spyridis N, Papaevangelou V, et al. Antibiotic use for upper respiratory tract infections in children: a cross-sectional survey of knowledge, attitudes, and practices (KAP) of parents in Greece. *BMC Pediatr* 2011;11:60.
21. Bagshaw SM, Kellner JD. Beliefs and behaviours of parents regarding antibiotic use by children. *Can J Infect Dis* 2001;12:93–7.
22. Salazar ML, English TM, Eiland LS. Caregivers' baseline understanding and expectations of antibiotic use for their children. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:632–7.
23. Chan GC, Tang SF. Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infection in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia. *Singapore Med J* 2006;47:266–70.
24. Wun YT, Lam TP, Lam KF, et al. Antibiotic use: do parents act differently for their children?. *Int J Clin Pract* 2012;66:1197–203.
25. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcaˆo A, et al. Understanding physician antibiotic prescribing

- behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:203–12.
26. S.H. Zyoud, A. Abu Taha, K.F. Araj, et al. Parental knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in children: a cross-sectional study in Palestine. *BMC Pediatr.*, 15 (2015), p. 176
27. A Rousounidis, V. Papaevangelou, A. Hadjipanayis, et al. Descriptive study on parents' knowledge, attitudes and practices on antibiotic use and misuse in children with upper respiratory tract infections in Cyprus. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, 8 (2011), pp. 3246-3262
28. Khawla AbuHammour, Mariam AbdelJalil, Walid AbuHammour An exploration of parents' knowledge, attitudes and practices towards the use of antibiotics in childhood upper respiratory tract infections in a tertiary Jordanian Hospital *Saudi Pharmaceutical Journal* Volume 26, Issue 6, September 2018, Pages 780-785

GALINA GORBUNOV

COSTURILE MEDICAȚIEI SUPTORATE DE FAMILIILE CU COPII MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ

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

SUMMARY

COSTS FOR MEDICATIONS SPENT BY THE FAMILIES OF CHILDREN MARKED BY PARENTAL LABOR MIGRATION

Key words: children, parental labour migration, costs of medications, remittances

Actuality. The protection of child, family and motherhood by state and society in Moldova, constitute political, social and economical issue of a paramount importance. Every child has the right to live in wellness and to have a perfect health having free access to health and protective services. What refers to the state of health and wellness of children we can speak about the way they are fed, quality of food and the access to care and health services, as well as social security and the level of life of this category of children. Improving the situation of children in republic of Moldova, of those ones who are affected by the parents' migration is a paramount problem that needs interdisciplinary actions at all the levels: local, national and regional authorities, where each plays its own personal role in growth of the quality of childrens' lives.

The aims of the study. The aim of the study was to elucidate the peculiarities of medical and social state of children of migrants through the prism of phenomenon of parental work migration.

Material and methods. There was a study held on a case-control sample of 330 of cases, that included 165 of children, marked by parental work migration – grup 1 (basic) and 165 of children with parents who did not migrate for work – grup 2 (control), who were selected according to the principle where both parents during the last 12 months had not left republic of Moldova with the aim of work migration. These cases were evaluated with the help of the following instruments: 1) Questionnaire for the child marked by parental workforce migration; 2) Questionnaire for parent/tutor of the child marked by parents workforce migration; 3) Questionnaire for the parent of the child with no experience of parental workforce migration.

The results. The medium age of children included in the study was 10,7 years, from 6 months to 18 years limits. Desintegrated families were distincted in 44,8 % of cases (95 % CI 3,87 % - 52,4 %) group I, in relation to 10,9 % of cases (95 % CI 2,43 % - 15,7 %) of the children from group 2. The majority of children from group I - 66,1 % (95 % CI 3,69 % - 73,3 %) confirmed that they did not have necessary financial resources to access medical services, the fact that constitutes the weight of 5,5 times more versus the weight of children from group 2 - 12,1 % (95 % CI 2,54 % - 17,1 %). Children from group 1 mentioned that in 54,6 % (95 % CI 3,86 % - 63,9 %) cases their main source for accessing medical services were their parents' remittances; 23,6 % (95 % CI 3,31 % - 30,1 %) had noted that they benefited from the tutor's money, but the fifth part of migrants' children had specified that they use financial sources earned from their own work - 20,0 % (95 % CI 3,14 % - 26,5 %). A considerable quota of migrants' children can afford only the purchase of the most necessary medications - 27,2 % (95 % CI 3,47 % - 34,1 %), something that constitutes about the third from the total number of group 1. The differences comparing the groups have proved to be of a statistical significance ($\chi^2=101,4$; $df=7$; $p<0,0005$). The majority of migrants' children - 52,7% (95 % CI 3,89 % - 60,3 %) usually use about 101-500 lei per year to purchase the medications. At the same time in 10,3 % (95 % CI 2,37 % - 14,9 %) cases there were mentioned the sums even lower than 100 lei, that are used to purchase the medications, a miserable and incapable sum to buy medications that are necessary in case of an illness.

Conclusions. Migration is one of the most acute problems that republic of Moldova faces. Deprivation from parent care, especially at a fragile age, is considered to be the risk factor for the health state of children. In most cases parents' leaving is followed by a radical change of environment and conditions of life of children left in the country. The remittances sent by parents can not immediately and promptly modify the financial situation in the families of migrants' children.

The diminished level of expences aimed on the purchase of medications is determined both by the limited financial possibility in families with migrants and by the fact that this category of patients is mostly prescribed the medications provided by National Medical Insurance Company of a lower price. The lack of necessary medication, taken promptly and in an optimal volume can contribute for development to aggravate or provoke chronicization of diseases at children.

РЕЗЮМЕ

СТОИМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ЗАТРАТ В СЕМЬЯХ ДЕТЕЙ МИГРАНТОВ

Ключевые слова: дети, трудовая миграция родителей, медицинские затраты, денежные переводы мигрантов.

Актуальность темы: В Республике Молдова охрана государством и обществом ребенка, семьи и материнства является одной из важнейших политических, социальных и экономических задач. Каждый ребенок имеет право жить в благосостоянии и в отличном состоянии здоровья, имея доступ к медицинским услугам. Здоровье детей и их благосостояние зависят от условий приема и качества пищи, доступности медицинских услуг, социальной защищенности и их уровня жизни. Улучшение состояния здоровья детей мигрантов Молдовы является приоритарной задачей, которая нуждается в междисциплинарных мероприятиях на всех уровнях: местном, национальном и региональном, каждый имея свою роль в улучшении качества жизни детей.

Целью работы было выявление особенностей медико-социального статуса детей мигрантов через призму феномена трудовой миграции родителей.

Материал и методы. Проведено исследование типа случай-контроль на 330 случаях, были вовлечены 165 детей мигрантов - группа I (основная) и 165 детей без опыта трудовой миграции родителей - группа II (контрольная), в которую вошли дети родители которых не находились в трудовой миграции за пределами Республики Молдова в течении последних 12 месяцев. В качестве инструментов исследования были использованы: 1) Опросник детей мигрантов; 2) Опросник родителей/опекунов детей мигрантов; 3) Опросник детей без опыта трудовой миграции родителей; 4) Опросник родителей без опыта трудовой миграции.

Результаты. В исследование были включены дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, средний возраст составлял 10,7 лет. Распавшиеся семьи были выявлены в 44,8 % случаях (95 % ДИ 3,87 % - 52,4 %) детей I группы и 10,9 % случаях (95 % ДИ 2,43 % - 15,7 %) детей II группы. Большинство детей I группы - 66,1 % (95 % ДИ 3,69 % - 73,3 %) отметили отсутствие достаточных финансовых средств для получения качественных медицинских услуг, что составляет долю в 5,5 раз больше чем у детей II группы - 12,1 % (95 % ДИ 2,54 % - 17,1 %). Дети мигрантов в 54,6, % (95 % ДИ 3,86 % - 63,9 %) случаев, утверждали что денежные переводы родителей являются главным финансовым источником для оплаты медицинских услуг; 23,6 % (95 % ДИ 3,31 % - 30,1 %) детей используют денежные средства опекунов, в тоже время пятая часть детей мигрантов используют средства полученные собственным трудом - 20,0 % (95 % ДИ 3,14 % - 26,5 %). Почти треть детей основной группы могут позволить себе приобрести только самые необходимые лекарства - 27,2 % (95 % ДИ 3,47 % - 34,1 %). Выявленные различия в сравниваемых группах имели высокую статистическую достоверность ($\chi^2=101,4$; $df=7$; $p<0,0005$). Большинство детей мигрантов - 52,7% (95 % ДИ 3,89 % - 60,3 %) тратят на покупку лекарств средства в диапазоне 101 - 500 лей в год, в тоже время 10,3 % (95 % ДИ 2,37 % - 14,9 %) детей анонсировали используемую для оплаты медицинских услуг сумму менее 100 лей в год, что является недостаточным для приобретения необходимых лечебных препаратов в случае заболевания.

Заключение. Миграция одна из самых насущных проблем Республики Молдова. Лишение родительской заботы, особенно в раннем возрасте следует рассматривать как фактор риска для здоровья детей. Миграция родителей способствует радикальной перемене среды обитания и условий жизни детей. Денежные средства посылаемые мигрантами не могут изменить быстро и на длительный период финансовую состоятельность их семей. В семьях с детьми мигрантов, низкий уровень затрат используемых на приобретение лекарств обусловлен как финансовыми ограничениями в этих семьях, так и тем что им прописывают компенсированные или менее дорогостоящие лекарства. Отсутствие необходимых лекарственных препаратов, назначенных своевременно и в оптимальном объеме может привести к развитию осложнений или хроническому течению заболеваний у детей.

Introducere. Ocrotirea de către stat și societate a copilului, familiei și maternității constituie în Republica Moldova o preocupare politică, socială și economică de prim ordin [8]. Orice copil are dreptul de a trăi în bunăstare și într-o perfectă stare de sănătate, prin accesul la serviciile de sănătate și protective [1,10]. În ceea ce privește sănătatea și bunăstarea copiilor putem vorbi de modul în care se alimentează, de calitatea hranei și accesul la serviciile de îngrijire și sănătate, precum și de securitatea socială și nivelul de viață al acestei categorii de copii [6]. Ameliorarea sănătății copiilor Moldovei, afectați de migrația părinților la muncă este o problemă prioritară, care necesită acțiuni interdisciplinare la toate nivelele: autorități locale, naționale și regionale, fiecare având propriul rol în creșterea calității vieții copiilor [3,4,9,11,13].

Starea de bine a copilului, rămas temporar fără părinți, depinde, în marea măsură, de condițiile și circumstanțele în care ei se află după migrarea părinților la muncă [2,5,7,12].

Scopul studiului a fost elucidarea particularităților stării medicato-sociale al copiilor migranților prin prisma fenomenului migrației parentale de muncă.

Material și metode. În conformitate cu obiectivul anunțat, am efectuat un studiu de caz-control pe un eșantion de 330 cazuri, care a inclus 165 copii marcați de migrația parentală de muncă - lotul I (de bază) și 165 copii fără experiența migrației la muncă a părinților - lotul II (grupul de control), aceștia fiind selectați după principiul conform căruia ambii părinți pe parcursul ultimelor 12 luni nu au migrat cu scop de muncă în afara Republicii Moldova. Cazurile au fost evaluate utilizând următoarele instrumente: 1) Chestionarul pentru copilul marcat de migrația parentală de muncă; b) Chestionarul pentru părintele/tutorele copilului marcat de migrația parentală de muncă; c) Chestionarul pentru copilul fără experiența migrației parentale de muncă; d) Chestionarul pentru părintele copilului fără experiența migrației de muncă.

Rezultate și discuții. Analiza rezultatelor interviurilor s-a realizat în conformitate cu compartimentele chestionarelor confidențiale, care elucidează: indicii sociodemografici, particularitățile școlarizării și problemelor social-psihologice, calitatea și volumul de asistență medicală acordată conform standardelor și protocoalelor, datele fiind comparate cu cele obținute în lotul de control.

În continuare, vom realiza o descriere mai detaliată a eșantionului evaluat. Vârsta medie a copiilor incluși în studiu a fost de 10,7 ani, cu limite cuprinse între 6 luni și 18 ani. Mediana de vârstă a copiilor lotului I a fost de $11,7 \pm 3,5$ ani, iar a celor din lotul II de $9,7 \pm 3,5$ ani.

Repartizarea pe sex a coortei de pacienți incluși în cercetare a fost următoarea: lotul I a fost prezentat de 82 de persoane de gen feminin și 83 de persoane de gen masculin, cea ce constituie 49 și respectiv 51 %; lotul II a înglobat 94 de persoane de gen feminin (57 %) și 71 de persoane de gen masculin (43 %). Configurația datelor segregate au fost integrată în figura 1.

Una dintre consecințele cu cele mai profunde implicații negative ale migrației la muncă este că o mare parte a generației actuale de copii din Moldova crește fără sprijinul de neînlocuit al părinților. Plecarea unuia dintre părinți sau a ambilor, provoacă urme adânci în evoluția copiilor care rămân acasă. Familiile, din ce în ce mai numeroase, care au trait sau trăiesc experiența migrației la muncă în străinătate s-au confruntat cu probleme de o gravitate marcantă, materializate în decizii de divorț. Deplasarea unuia dintre membrii familiei pentru o perioadă în străinătate poate să ducă la modificări de roluri și funcții în familie: cel care rămâne în țară preia funcția de cap de familie, iar efortul membrilor familiei de a îndeplini sarcinile celui plecat este adesea resimțit negativ. În contextul celor relatate, am considerat oportun să analizăm familiile incluse în studiu din aspectul integrității (figura 2).

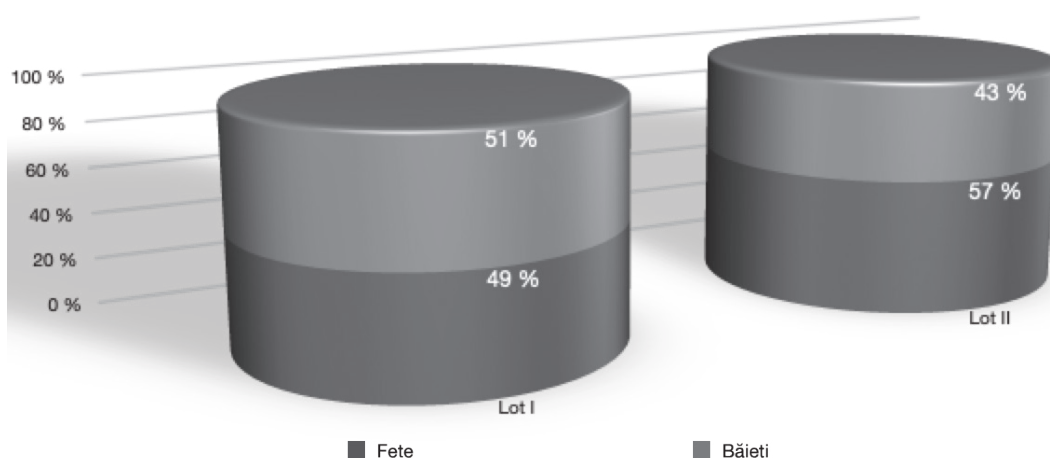


Fig. 1. Repartizarea pe sexe a copiilor din loturile de studiu, %

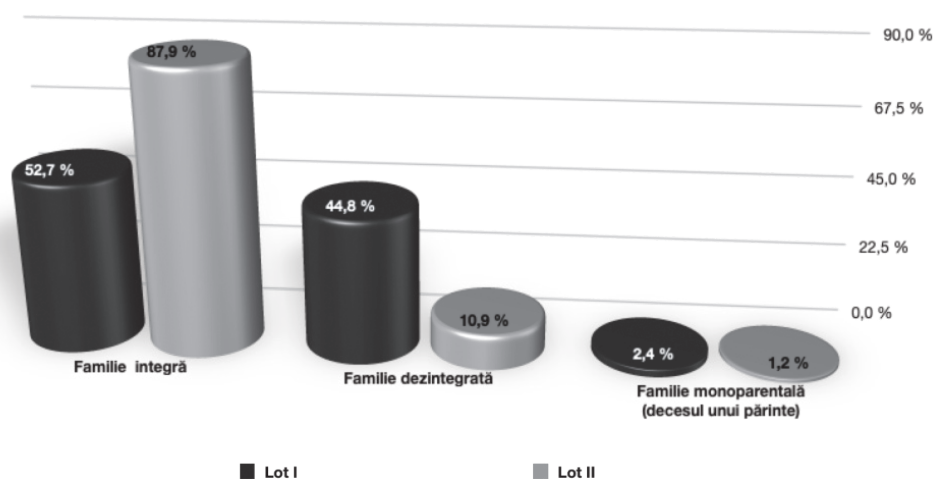


Fig. 2. Integritatea familiilor incluse în studiu

Datele prezentate în figură denotă că cota familiilor integre prevalează circa 1,7 ori la copiii lotului II - 87,9 % (95 % ÎI 2,54 % - 92,9 %) versus copiii lotului I - 52,7 % (95 % ÎI 3,89 % - 60,3 %). Familii dezintegrate au fost distinse în 44,8 % cazuri (95 % ÎI 3,87 % - 52,4 %) lotului I, în raport cu 10,9 % cazuri (95 % ÎI 2,43 % - 15,7 %) ai copiilor din lotul II. De notat că, 2/3 din totalul divorțurilor au fost semnalate în primii 3 ani de migrațiune. Totodată, familii monoparentale, cauzate de decesul unuia din părinți, au fost relatate de 2 ori mai frecvent la copiii lotului I - 2,4 % (95 % ÎI 1,2 % - 4,8 %) comparativ cu copiii lotului II - 1,2 % (95 % ÎI 0,85 % - 2,9 %). Cercetarea realizată a constatat diferențe statistice semnificative în familiile evaluate la compartimentul integrității ($\chi^2=303,14$; $gl=3$; $p < 0,0001$) cea ce este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1.

Integritatea familiilor incluse în studiu

Integritatea familiei	Lot I			Lot II		
	Abs	%	ÎI 95%	Abs	%	ÎI 95%
Familie integră	87	52,7	3,89 - 60,3	145	87,9	2,54 - 92,9
Familie dezintegrată	74	44,8	3,87 - 52,4	18	10,9	2,43 - 15,7
Familie monoparentală (decesul unui părinte)	4	2,4	1,2 - 4,8	2	1,2	0,85 - 2,9

Notă: gl -grad de libertate; ÎI - interval de încredere; $\chi^2=303,14$; $gl=3$; $p < 0,0001$

Copiii Republicii Moldova sunt asigurați de asistență medicală gratuită în temeiul LP Nr.1585 din 27.02.1998. Pornind de la raționamentul existenței în familiile cu migranți a particularităților de trai anevoios, cu carențe financiare și perpetuarea în societatea noastră a opiniei remunerării obligatorii a cadrelor medicale pentru orice serviciu medical prestat, am fost provocați să elucidăm

factorii sociali de influență asupra serviciului de asistență medicală acordată copiilor rămași temporar fără grija parentală.

În conformitate cu sarcinile trasate, am estimat prezența în familiile evaluate a surselor financiare necesare pentru accesarea serviciilor medicale (figura 3).

Grație interviului practicat, am depistat un fenomen alarmant ca cel al lipsei volumului necesar de surse financiare pentru accesarea asistenței medicale în majoritatea cazurilor copiilor lotului I. Astfel, 66,1 % (95 % ÎI 3,69 % - 73,3 %) din copiii migranților au afirmat că *nu au surse financiare necesare*, ceea ce constituie o pondere de 5,5 ori mai mare versus ponderea copiilor lotului II - 12,1 % (95 % ÎI 2,54 % - 17,1 %). Totodată, menționăm că doar 33,9 % (95 % ÎI 3,69 % - 41,2 %) de copii din lotul I au relatat despre *suficiența surselor financiare* versus 87,9 % (95 % ÎI 2,6 % - 92,5 %) de copii cu părinți non-migranți, raportul alcătuind 1:3. Analiza datelor obținute a elucidat diferențe statistice semnificative în loturile comparate ($\chi^2=83,5$; $gl=1$; $p<0,0005$). Noțiunea de „surse financiare necesare” intervievații au explicat ca „surse bănești necesare pentru achitarea transportului spre CMF, remunerarea neoficială a cadrelor medicale și procurarea medicației care nu este asigurată de CNAM”.

Ulterior, am continuat cercetarea prin determinarea provenienței surselor financiare, destinate pentru accesarea serviciilor medicale. Toți participanții lotului II au afirmat că se servesc de banii părinților săi, pe când copiii lotului I au menționat în 54,6 % (95 % ÎI 3,86 % - 63,9 %) cazuri, precum că, remitențele părinților sunt principala sursă de achiziționare a serviciilor medicale; 23,6 % (95 % ÎI 3,31 % - 30,1 %) au notat că profită de banii tutelelor, iar a cincea parte din copiii migranților au specificat că folosesc sursele financiare, dobândite prin munca proprie - 20,0 % (95 % ÎI 3,14 % - 26,5 %). Cifrele obținute au generat diferențele statistice semnificative în

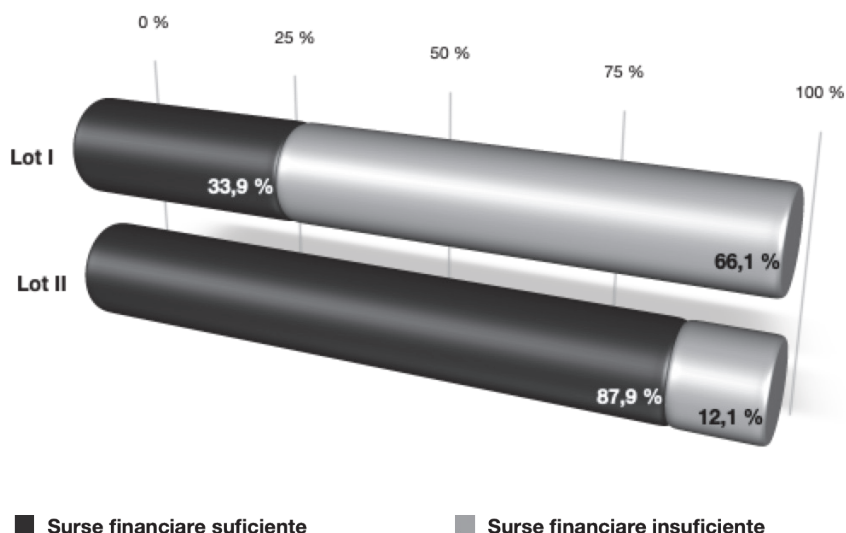


Fig. 3. Prezența surselor financiare necesare pentru accesarea serviciilor medicale

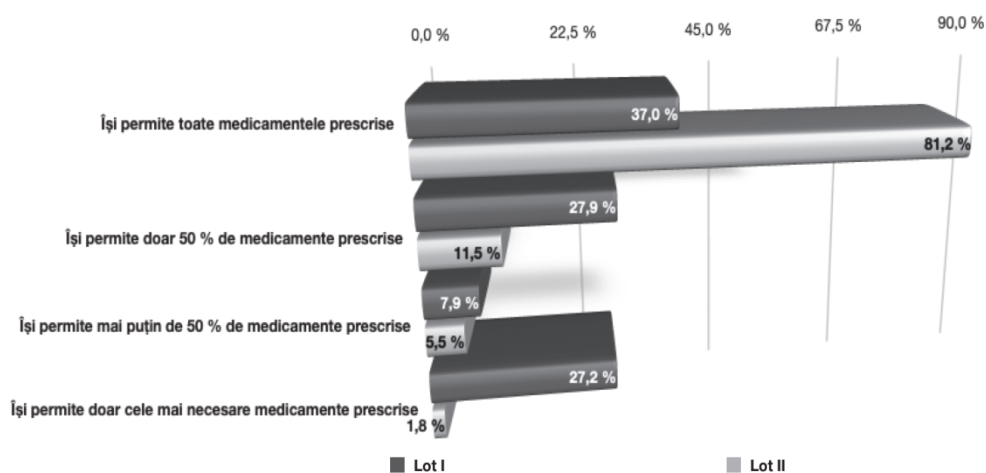


Fig. 4. Volumul permis de medicamente procurate la 1 epizod de boală, %

loturile analizate ($\chi^2=228,5$; $gl=7$; $p<0,0005$).

În continuare am meditat, prin prisma posibilităților financiare, asupra volumului de medicație permis spre procurare de către intervievați la un epizod de boală. Rezultatele cuantificate sunt afișate panoramic în figura 4. Procesând datele prezentate am identificat că ponderea celor care își permit toate medicamentele prescrise de mediceste mai mare atât la copiii lotului I - 37 % (95 % ÎÎ 37,6 % - 44,3 %) cât și la copiii lotului II - 81,2 % (95 % ÎÎ 3,09 % - 86,7 %). Totodată, menționăm că deși intervievații lotului I pentru procurarea medicației foloseau remitențele părinților migranți, totuși posibilitățile lor financiare erau mai modeste de circa 2,2 ori. Își permit doar 50 % de medicamente prescrise de circa 2,4 ori mai mulți copii ai lotului I - 27,9 % (95 % ÎÎ 3,49 % - 34,7 %) versus copiii lotului II - 11,5 % (95 % ÎÎ 2,49 % - 16,4 %). Aceși tendință se detectă la aprecierea filierelor: își permit mai puțin de 50 % de medicamente prescrise și își permit doar cele mai necesare medicamente prescrise (tabelul 2).

Tabel 2.

Volumul permis de medicamente procurate la 1 epizod de boală, %

Volumul permis de medicamente procurate la 1 epizod de boală	Lot I			Lot II		
	Abs	%	ÎÎ 95%	Abs	%	ÎÎ 95%
Își permit toate medicamentele prescrise	61	37,0	37,6 - 44,3	134	81,2	3,09 - 86,7
Își permit doar 50 % de medicamente prescrise	46	27,9	3,49 - 34,7	19	11,5	2,49 - 16,4
Își permit mai puțin de 50 % de medicamente prescrise	13	7,9	2,10 - 12,0	9	5,5	1,77 - 8,9
Își permit doar cele mai necesare medicamente prescrise	45	27,2	3,47 - 34,1	3	1,8	1,04 - 3,9

Notă: gl -grad de libertate; ÎÎ - interval de încredere; $\chi^2=101,4$; $gl=7$; $p < 0,0005$

Remarcăm că o cotă considerabilă a copiilor migranților își permit procurarea doar celor mai necesare medicamente - 27,2 % (95 % ÎI 3,47 % - 34,1 %), ceea ce constituie aproximativ o treime din totalul lotului I. Diferențele dintre loturile comparate sau dovedit a fi statistic semnificative ($\chi^2=101,4$; $gl=7$; $p<0,0005$).

Meditația asupra consumurilor financiare suportate de familiile evaluate a permis divizarea costurilor directe în cele medicale și non-medicale. Costurile directe medicale au fost alcătuite din sursele utilizate pentru procurarea medicamentelor, remunerarea consultațiilor și investigațiilor medicale, iar cele non-medicale au înglobat cheluielile pentru transportarea copiilor în incinta instituțiilor medicale.

În contextul sarcinilor trasate am reflectat asupra cheltuielilor directe medicale suportate de persoanele incluse în studiu, informația acumulată a fost inclusă în fișa de cercetare, care a servit drept sursă pentru evaluările ulterioare. Rezultatele obținute în cadrul evaluării costurilor, orientate spre procurarea medicamentelor la un episod de boală sunt placardate în figura 5.

Analiza datelor din figură relevă că cota celor ce *procură medicație pe o sumă de până la 100 lei* este de circa 2,2 ori mai mare la copiii migranților - 81,2 % (95 % ÎI 3,09 % - 86,7 %) comparativ celei a copiilor cu părinți non-migranți 36,3 % (95 % ÎI 2,24 % - 13,5 %). Ponderea copiilor ce procură medicamente în *diapazonul 101 - 200 și 201 - 500 lei* este vădit mai mica la cei din lotul I versus lotul II: de circa 2,4 și, respectiv, de 4,9 ori. Au anunțat dezechilibrul pentru medicații de *peste 500 lei* de circa 4,3 ori mai frecvent copiii din lotul II versus cei din lotul I: 7,9 % (95 % ÎI 2,10 % - 12,0 %) și, respectiv, 1,8 % (95 % ÎI 1,04 % - 3,9 %). Situația financiară diferită în familiile copiilor din loturile comparate a determinat deosebiri statistice semnificative a problemei studiate ($p<0,0005$).

Deși, circa o treime din copiii migranților au relatat despre posibilitatea procurării tuturor medicamentelor prescrise, investigațiile noastre au detectat că majoritatea din copiii menționați - 52,7 % (95 % ÎI 3,89 % - 60,3 %) cheltuiesc pentru medicație o sumă de 101 - 500 lei pe an (figura 6).

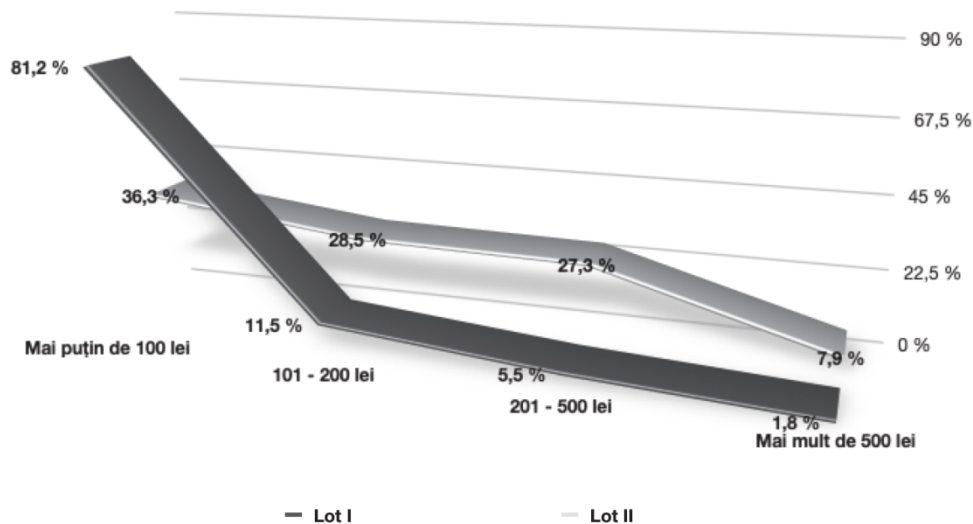


Fig. 5. Volumul permis de surse financiare la un episod de boală, lei

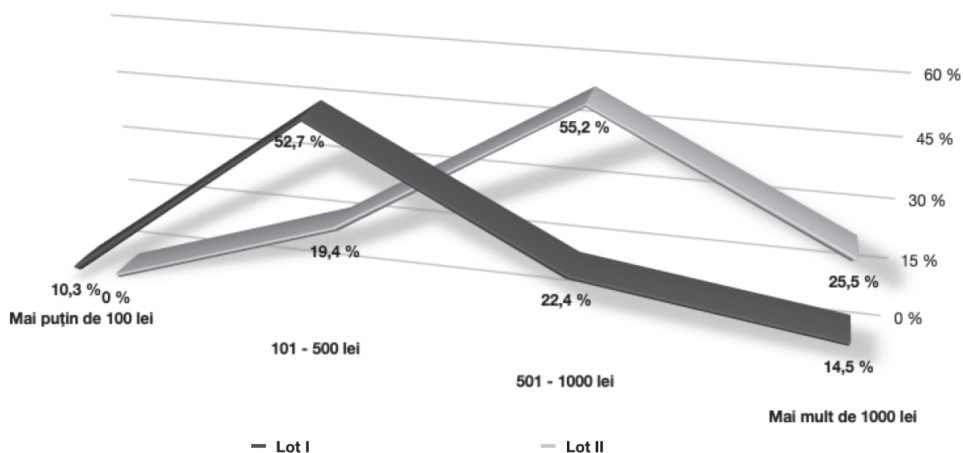


Fig. 6. Volumul cheltuielilor acordate pentru serviciile medicale, pe parcursul ultimelor 12 luni, lei

Considerăm că acest nivel diminuat de cheltuieli este determinat atât de posibilitățile limitate financiare în familiile cu migranți, cât și de prescrierea acestui contingent de pacienți a medicației preponderent asigurate de CNAM sau a celei cu un cost mai mic. Copiii cu părinți non-migranți au relatat, în majoritatea cazurilor, costuri anuale pentru medicație ce depășeau 500 lei. De exemplu 55,2 % (95 % ÎI 3,87 % - 62,7 %) de copii ai lotului II au avut costuri anuale în suma de 501-1000 de lei, ceea ce este de circa 2,4 ori mai mult versus copiii din lotul I - 22,4 % (95 % ÎI 3,25 % - 28,8 %). Mai mult de 1000 de lei au folosit pentru medicamente 25,5 % (95 % ÎI 3,39 % - 32,1 %) de copii cu părinți non-migranți, prezentând o cotă de circa 1,7 ori mai elevată comparativ cu cea a copiilor migranților -14,4 % (95 % ÎI 2,74 % - 19,9 %). În același timp, menționăm că 10,3 % (95 % ÎI 2,37 % - 14,9 %) din copiii lotului I au anunțat sume mai mici de 100 de lei, folosite pentru achiziționarea medicației, o sumă mizeră și incapabilă pentru a procura medicamentele necesare în cazul îmbolnăvirii (tabelul 3).

Tabel 3.

Volumul cheltuielilor acordate pentru serviciile medicale pe parcursul ultimelor 12 luni, lei

Volumul cheltuielilor	Lot I			Lot II		
	Abs	%	ÎI 95%	Abs	%	ÎI 95%
Mai puțin de 100 lei	17	10,3	2,37 - 14,9	-	-	-
101 - 500 lei	87	52,7	3,89 - 60,3	32	19,4	3,08 - 25,4
501 - 1000 lei	37	22,4	3,25 - 28,8	91	55,2	3,87 - 62,7
Mai mult de 1000 lei	24	14,5	2,74 - 19,9	42	25,5	3,39 - 32,1

Notă: *gl*-grad de libertate; *ÎI* - interval de încredere; $\chi^2=61,95$; $gl=3$; $p < 0,0005$

Lipsa medicației necesare, administrate prompt și într-un volum optimal poate contribui la dezvoltarea complicațiilor sau cronicizarea maladiilor la copii.

Concluzii. Migrația este una din cele mai stringente probleme cu care se confruntă Republica Moldova. Privarea de grija părintească, în special la o vârstă fragedă, este considerată ca un factor de risc pentru starea de sănătate a copiilor. Plecarea părinților este urmată, de cele mai multe ori, de o schimbare radicală a mediului și condițiilor de viață a copiilor rămași în țară. Remitențele trimise de părinți nu pot modifica prompt și stabil situația financiară în familiile cu copii rămași în țară. Nivelul diminuat de cheltuieli orientate spre procurarea medicației este determinat atât de posibilitățile financiare limitate în familiile cu migranți, cât și de prescrierea acestui contingent de pacienți a medicației preponderent asigurate de CNAM sau a celei cu un cost mai mic. Lipsa medicației necesare, administrate prompt și într-un volum optimal poate contribui la dezvoltarea complicațiilor sau cronicizarea maladiilor la copii.

BIBLIOGRAFIE.

1. Accesul populației la serviciile de sănătate. Rezultatele studiului în gospodării. În: Raportul de sinteză elaborat de către Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. 2017. Disponibil: http://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/acces_servicii_sanatate/Acces_servicii_sanatate_2016.pdf.
2. Buciuceanu-Vrabie, M. Copiii rămași singuri acasă în urma migrației părinților: Riscuri și Realități. Institutul Integrare Europeană și Științe Politice. În: Revista de Filozofie, Sociologie și Științe Politice. Chișinău, 2011, nr. 1(155), pp.169-177. ISSN 1957-2294.
3. Cheianu-Andrei, Diana. Necesitățile prestatorilor de servicii sociale în relaționarea cu copiii separați de părinți și copiii în situație de risc. Min. Muncii, Protecției Sociale și Familiei., Centrul de Investigații și Consultanță „SocioPolis”. Chișinău, 2015, 122 p. ISBN 978-9975-80-978-8.
4. Consolidarea legăturii dintre migrație și dezvoltare în Moldova. Centrul de analiza și investigații sociologice, politologice și psihologice. Agenția internațională pentru informație din țara de origine. Chișinău, 2010, pag 32-37. Disponibil: <http://siteresources.worldbank.org/INTMOLDOVA/Resources/ConsolidareaLegaturiiDintreMigratieDezvoltare.pdf>.
5. Consumul de alcool, droguri și tutun în rîndul elevilor din clasele a 8-a și a 9-a din R. Moldova, anul 2015. Centrul European de Monitorizare a Drogurilor și Dependenței de Droguri. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Centrul Național de Management în Sănătate. 2016. Disponibil: <http://www.espad.org/en/Reports--Documents/ESPAD-Reports/>.
6. Copiii rămași fără îngrijire părintească. Evaluarea tutelei oficiale și neoficiale în cadrul sistemului de îngrijire și protecție a copilului în Republica Moldova. UNICEF Moldova. 2015. 89 p. Disponibil: <https://www.unicef.org/moldova/media/841/file/Copii-ramasi-fara-ingrijire-parinteasca.pdf>.
7. Familii fără hotare: Copii rămași acasă? Părinți plecați în străinătate? Răspunsuri pentru profesioniști. Terre des hommes Moldova. Chișinău, 2014, pp. 11-17.
8. Hotărârea Guvernului Nr. 290 din 15 aprilie 2009 cu privire la regulile de eliberare al certificatului de luare în evidență al copilului care rămâne în țară, al cărui părinte/ tutore (curator), cetățean al Republicii Moldova, se angajează provizoriu în muncă în străinătate. În: Monitorul Oficial nr. 80-81, art. nr : 341 din 24.04.2009, modificat HG130 din 22.02.10, MO30-31/26.02.10 art.177.
9. Issop Migration Working Group. ISSOP position statement on migrant child health. În: Child Care Health Dev, 2018, 44(1), pp.161-70. James, W., Varni,

- Ph. PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory . France. Lion, 2019. p. 122.
10. Migration and child health in Moldova and Georgia. Comparative Migration Studies, 2018. Disponibil: https://www.researchgate.net/publication/323024569_Migration_and_child_health_in_Moldova_and_Georgia.
 11. Report on Migration and Children: Child Migration Research Network. Disponibil: http://www.childmigration.net/files/Rosalia_Cortes_07.pdf.
 12. Wickramage, K., Siriwardhana, C., Vidanapathirana, P., Weerawarna S, Jayasekara B. Risk of mental health and nutritional problems for leftbehind children of international labor migrants. BMC Psychiatry. 2015, Mar 6. Disponibil: doi: 10.1186/s 12888-015-0412-2.
 13. Данные Глобальной обсерватории здравоохранения (ГОЗ). În: Всемирная организация здравоохранения. Женева. 2018. Disponibil: <https://www.who.int/gho/ru/>.

CAZ CLINIC

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

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

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE STROKE IN COVID-19 INFECTION IN CHILDREN

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, stroke, pediatric

Scientific results show reports of SARS-CoV-2 infection in children. Recent findings have shown that one of the complications of COVID-19 in previously healthy infants is caused by damage to the cerebral vessels, expressed by cerebrovascular manifestations, such as ischemic and hemorrhagic stroke. In the paper we described 2 previously healthy infant children who suffered disabling ischemic and hemorrhagic strokes due to inflammation and post-infectious cerebral thrombotic angiopathies. Both infants (boys) were hospitalized in the infant neurology department. One child presented clinical manifestations characteristic of a stroke the day after the onset of the first symptoms of infection, the second - 3 weeks after the disease. The diagnosis was confirmed by brain imaging examinations, which showed evidence of diffuse inflammatory, vascular, destructive-necrotic damage. Although COVID-19 virus can affect brain damage and the development of stroke in previously healthy infants, it should not have diagnostic delays. Prompt recognition of stroke symptoms in SARS-CoV-2 cases and early initiation of treatment may be associated with promising clinical results.

РЕЗЮМЕ

ИНСУЛЬТ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Дети, инсульт, педиатрический

Научные результаты показывают наличие сообщений об инфекции SARS-CoV-2 у детей. Недавние исследования показали, что одно из осложнений COVID-19 у ранее здоровых младенцев вызвано повреждением сосудов головного мозга, которое выражается цереброваскулярными проявлениями, такими как ишемический и геморрагический инсульт. В статье описаны 2 ранее здоровых ребенка грудного возраста, перенесших инвалидизирующий ишемический и геморрагический инсульты из-за воспаления и постинфекционных церебральных тромботических ангиопатий. Оба младенца (мальчики) госпитализированы в отделение детской неврологии. У одного ребенка клинические проявления, характерные для инсульта, появились на следующий день после появления первых симптомов инфекции, у второго - через 3 недели после заболевания. Диагноз был подтвержден нейровизуализацией головного мозга, которая показала диффузное воспалительное, сосудистое, деструктивно-некротическое поражение. Хотя вирус COVID-19 может поражать головной мозг и провоцировать развитие инсульта у ранее здоровых младенцев, он не должен иметь задержек в диагностике. Своевременное распознавание симптомов инсульта в случаях SARS-CoV-2 и раннее начало лечения могут быть связаны с многообещающими клиническими результатами.

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) este o cauză majoră de morbiditate și deces la copii. Această patologie apare rar la copii, iar cauzele sunt diferite de cele ale adultului [1]. În AVC frecvent se constată mai mult de o cauză care declanșează boala. Efectul pandemiei Covid-19 asupra copiilor este dificil de cuantificat. AVC, poate fi o consecvență a acestei infecții la copii, iar tratamentul la timp poate reduce incidența dizabilității [1, 2]. Deficitul neurologic pe termen lung apare la 50% până la 85% dintre sugari și copii după AVC ischemic (AVCI) arterial [3]. Consecințele bolii sunt determinate de dizabilități semnificative pe tot parcursul vieții în majoritatea cazurilor. Deseori rezultatele slabe sunt asociate cu recunoașterea întârziată a AVC la copii [4]. Simptomele AVC pediatric sunt atribuite frecvent mimicriilor acestei patologii, cum ar fi migrena, encefalita, tumorile și paralizia Todd postictală, care pot reprezenta până la o cincime din cazurile care prezintă simptome asemănătoare bolii [5]. Studiile anterioare au demonstrat întârzieri mari în efectuarea examenului neuroimagic la copiii cu AVC [6, 7]. Studii recente au sugerat că întârzierile în solicitarea asistenței medicale și particularitățile clinice specifice de debut al AVC pediatric au fost predictive pentru diagnosticul întârziat al AVC și a cauzei de bază [8, 9, 10]. Această situație ar trebui să încurajeze creșterea gradului de conștientizare profesională a AVC la copii și a valorii potențiale a diagnosticului și tratamentului precoce, de preferință prin extinderea eforturilor educaționale actuale a medicilor [10].

În lucrare am descris 2 copii sugari anterior sănătoși care au suferit AVCI și hemoragic pe fondal de infecție cu coronavirus 2019 (COVID-19). AVC s-a dezvoltat în termeni precoce sau de la 3 până la 4 săptămâni de la infecția cu boala (COVID-19). Ambii copii au fost internați în secția neurologie a IMSP IMC, după ce au primit tratament pentru infecția acută în secțiile specializate pentru COVID-19.

Cazuri clinice.

Cazul 1. Un băiat cu vârsta de 7 luni, s-a prezentat cu febră $37,7^{\circ}$ C, somnolență, refuzul alimentației, accese epileptice tonico-clonice bilaterale, limitarea mișcărilor pe partea stângă a corpului, nu urmărește obiectele. Istoricul cazului: antecedentele perinatale – neagravate; până la adresarea curentă copilul s-a dezvoltat corespunzător vârstei cronologice: comunica, urmărea obiectele, se juca cu jucăriile, ședea în șezut; părinții copilului au suportat COVID-19 cu 2 săptămâni în urmă. Debutul bolii acut, cu febră, a doua zi de dimineață a apărut hemipareză pe partea stângă a corpului. Copilul a fost internat în secția de terapie intensivă cu suspjecție de encefalită. Examenul obiectiv identifică următoarele simptome: obnubilare (GCS - 11-12 p.), asimetrie facială (colțul gurii coborât pe partea stângă, ptoză a pleoapei pe stânga), globii

oculari deviați spre stânga, anizocorie (pupila S > pupila D), hemipareză centrală pe partea stângă a corpului, ROT bilateral crescute (S > D), clonus lapicioare, bilateral (S > D). Date de laborator: testul rapid SARS-CoV 2 – pozitiv, Ig M și G HS I, CMV – negativ, PCR – crescut, CK-MB – crescut, D-dimerii – crescut, LDH – crescut (sugestiv pentru furtună de citokine), 25(OH) – scăzut, limfocitele – scăzute (predictor a nevoii de oxigenoterapie și ventilație asistată), neutrofilie (predictor al bolii severe), puncția lombară – proteinorahie (semnificație pentru un proces inflamator-distructiv). Radiografiile toracice: Sindrom de detresă respiratorie; Pneumonie bilaterală. Oftalmoscopie – atrofiere parțială a nervului optic. A fost efectuat examenul imagistic cerebral prin CT și RMN cerebrală (fig. 1, 2).

Diagnosticul clinic: AVC ischemic supratentorial acut-subacut bilateral a. cerebri media. Leucoencefalită multifocală progresivă. Hemoragie corticală difuză pe dreapta. Tromboză a sinusului transvers și parțial sigmoid pe stânga.

Argumentele în favoarea SARS-CoV-2 sunt determinate de implicarea cerebrală difuză prin: Leziuni hipoxico-ischemice evolutive. Leziuni inflamatorii. Leziuni vasculare: pro-trombotice (microangiogramboză, asociată cu tromboză sinusală transversală), leziuni ischemice și hemoragice. Leziuni distructiv-necrotice.

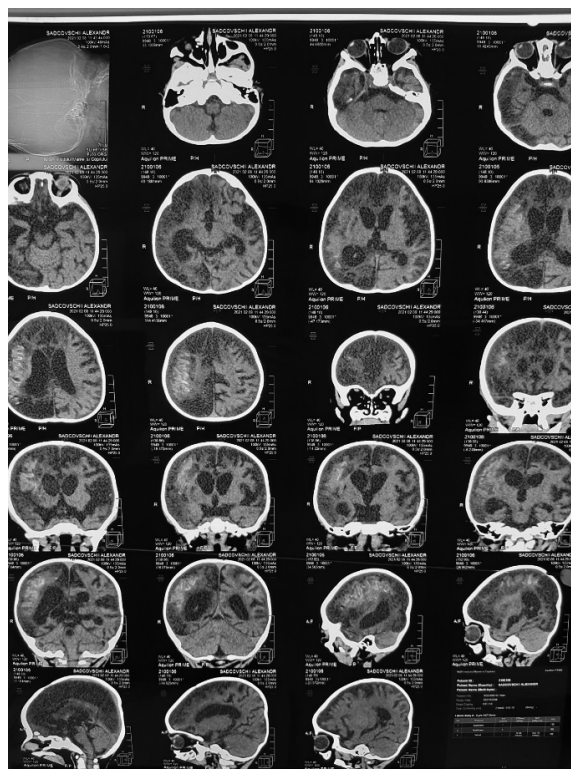


Fig. 1. CT cerebrală (14.01.2021) date sugestive pentru leziuni degenerativ-distructive în regiunile fronto-parietale și periventriculare, encefalomalacie pe dreapta de genă hipoxico-ischemică asociată cu necroză corticală laminară. Modificări atrofice corticale.

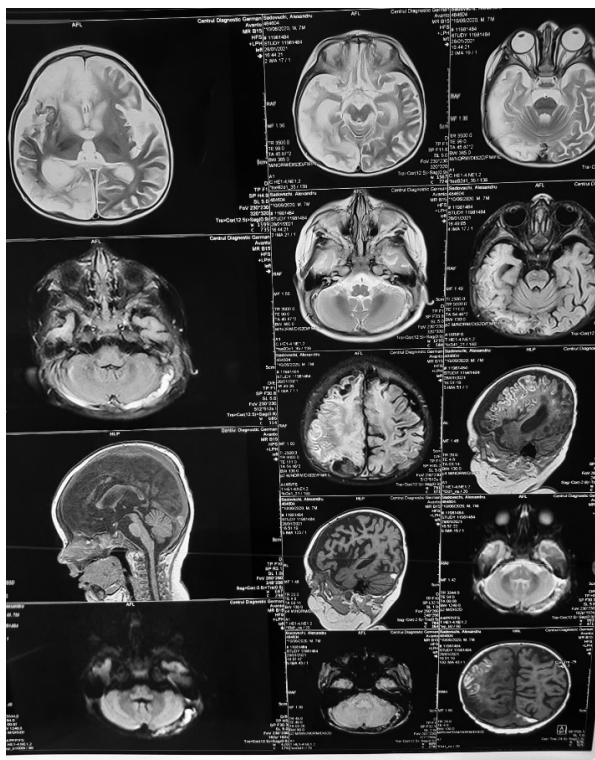


Fig. 2. RMN cerebrală (28.01.21). Zone difuze de encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală fronto-parietală. Leziuni ischemice (AVC ischemic) supratentoriale acut-subacute D>S. Imbibiție hemoragică corticală difuză pe dreapta. Semne de tromboză a sinusului transvers și parțial sigmoid pe stânga.

Cazul 2. Un băiat cu vârsta de 9 luni, s-a prezentat cu febră 39,2° C, agitație, devierea ochilor spre stânga, limitarea mișcărilor de partea stângă a corpului, mișcări involuntare în braț și picior de partea dreaptă a corpului. Istoricul cazului: Debutul bolii cu rinoree, febră 37,7-38,2° C. Copilul a tratat la domiciliu cu antipiretice și antibiotice. Peste 3 săptămâni copilul a devenit somnolent, febră 38,5 - 39,2° C, a apărut hemipareză pe partea stângă a corpului. Examen neurologic (aspecte patologice): conștiența – sopor (GCS - 11-10 p.); ptoză palpebrală pe dreapta; hemipareză pe partea stângă a corpului (tip spastic); hipotonie din partea dreaptă a corpului, mișcări involuntare; ROT – crescute S>D; reflexe patologice – semnul Babinski pe partea stângă, clonusul piciorului; semne meningeale – rigiditate a gâtului. Fundul de ochi – edem papilar moderat. Teste de laborator: anemie, trombocitoză, neutrofilie, limfocitopenie, Indice de protrombină – scăzut (88%), Ca – scăzut, 25(OH) – scăzut, Ig M și G HS I, CMV – negativ; trombocite – crescute, Alat, Asat, PCR, CK-MB, D-dedimeri, LDH, PCR, feritina – toate crescute. Puncția lombară – proteinorahie. Test SARS-CoV 2 – pozitiv. IgM SARS-CoV 2 - 8,04 (N <1,4) - pozitiv. IgG SARS-CoV 2 - 2,06 (N <1,4) - pozitiv.

Radiografiile pulmonare: Pneumonie bilaterală. A fost efectuat examenul imagistic prin CT (14.01.21): date sugestive pentru leziuni degenerativ-distructive în regiunile fronto-parietale și periventriculare, encefalomalacie pe dreapta de genăz hipoxic-ischemică asociată cu necroză corticală laminară. Modificări atrofice intracerebrale. RMN cerebrală (fig. 3). **Diagnosticul clinic:** AVC ischemic supratentorial extins acut-subacut bilateral a. cerebri media. Leucoencefalită cortical-subcorticală postvirală. Hemoragie în zona spleniului corpului calos, parietală pe dreapta și periventriculară pe stânga. Hipoplazia arterei cerebrale posterioare dreapta. **Argumentele în favoarea SARS-CoV-2.** Rezultatele clinico-paraclinice și imagistice sunt sugestive pentru infecția SARS-Cov-2 complicată cu leziuni difuze severe ale creierului, prin: afectare hipoxic-ischemică cu encefalomalacie și necroză laminară a țesutului cerebral, angiopatie trombotică, hemoragie intracerebrală.



Fig. 3. RMN cerebrală (14.01.2021): Leziuni hipoxico-ischemice (AVC ischemic) supratentoriale acute / subacute extinse. Implicarea cortexului și materiei subcorticale albe. Leziuni cerebrale cortico-subcorticale multifocale cu necroză laminară. Hipodensitate în zona spleniului corpului calosum.

Cazurile descrise în acest raport relevă caracteristici clinice pentru infecția cu SARS-CoV-2, incluzând markeri crescuți ai inflamației sistemice, afectare pulmonară, într-un caz – disfuncție multiplă de organe (sindromul inflamator multisistem – MIS). Ambii copii au prezentat dereglări vasculare prin angiopatie

trombotică și hemoragie intracerebrală extinsă, într-un caz – Tromboza sinusurilor venoase. Unul dintre copii a îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric, având în vedere prezența febrei. Aceste două cazuri ilustrează faptul că afectarea cerebrovasculară din COVID-19 poate prezenta o complicație severă a acestei infecții la copiii sugari anterior sănătoși. Uneori acestea îndeplinesc criteriile pentru MIS pediatric.

Discuții. S-a descoperit că boala provocată de infecția cu Coronavirus (COVID-19) determină o gamă largă de manifestări neurologice, inclusiv AVC. Incidența problemelor cerebrovasculare la pacienții cu sindrom respirator acut sever după coronavirus (SARS-CoV-2) a fost raportată între 2% și 6% [11, 12]. Deși ratele anuale de incidență ale AVC ischemic arterial pediatric (AIS) variază între 1,3 și 1,72 cazuri la 100 000 de copii în Europa și America de Nord, există puține rezultate descrise în literatura de specialitate privitor la AVC în infecția COVID-19 la copii [3]. Unele studii discută caracteristicile clinice și imagistice sugestive pentru arterita inflamatorie sistemică postinfecțioasă complicată prin implicarea sistemului nervos central (SNC). Pacienții discutați au avut prezentări clinice care s-au suprapus, dar nu au îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric sau arteriopatie cerebrală focală [13]. În studiul nostru ambii copii au prezentat AVC ischemice cu transformare hemoragică și necroză laminară, unul din copii a îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric.

În studiile anterioare a fost descris recent despre apariția AVC datorat ocuziei vaselor mari (OVM) ale creierului ca manifestare prezentă a COVID-19 la tinerii adulți, majoritatea fără comorbidități medicale preexistente. Cel mai tânăr pacient, anterior sănătos, a raportat că a suferit un AVC după ce a dobândit infecția COVID-19 [13]. Un alt raport anterior oferă descrieri despre prezența AVCI din cauza OVM intracraniană după infecția cu COVID-19 la copiii anteriori sănătoși [12]. Deși majoritatea rapoartelor indică faptul că copiii sănătoși cu infecție SARS-CoV-2 au doar simptome ușoare, datele emergente sugerează că unii vor dezvolta o boală care pune viața în pericol, denumită MIS pediatric (sindrom hiperinflamator întârziat care apare în mediu la 25 de zile după debutul simptomelor COVID-19 [14]. Necâtând la faptul că insuficiența multisistemică a organelor a fost descrisă la copiii cu MIS pediatric, AVC după OVM cerebral nu a fost raportat anterior ca manifestare clinică. Pacienții raportați în studiu au suferit un AVC intracranian după OVM cerebrale în decurs de 3 până la 4 săptămâni de la infecția cu SARS-CoV-2 [12]. Unul din studiile prezentate oferă dovezi de arterită a arterelor cerebrale medii, asociată cu dovezi de laborator pentru leziuni cardiace și renale, însoțite de markeri autoimuni sistemici crescuți. Un alt copil cu AVC bilateral cu distribuție în artere cerebrale la posterioră a prezentat dovezi de arterită la examenul prin angiografie cerebrală [12, 14].

Este cunoscut faptul că numeroase infecții virale ale copilului provoacă AVC pe fondal de artere intracerebrale postinfecțioase. Unele dintre cele mai implicate în acest proces sunt arterele carotide interne, ca model caracteristic – implicarea unilaterală, în absența bolii sistemice [7].

Recent, a fost descris un caz de AVC la un copil cu rezultate pozitive pentru SARS-CoV-2 în probele de lichid nazofaringian și cefalorahidian [15]. Copiii descriși în acest raport au prezentat cu caracteristicile clinice pentru AVC bilaterale, incluzând markeri crescuți ai inflamației și disfuncție multiplă de organe (într-un caz).

În datele din literatura de specialitate, referitor la cazurile cu COVID-19, este raportat un spectru larg de complicații legate de inflamația vasculară, inclusiv AVCI, cu un număr larg de mecanisme fiziopatologice [16, 17, 18].

Calea vasculară de afectare a SNC este legată de enzima de conversie a angiotensinei de tip 2 (ACE2) care mediază legarea virusului SARS-CoV-2 de celulele endotelului vascular producând infectarea lor. ACE2 sunt găsiți pe mai mult de șase țesuturi umane, incluzând țesutul endotelial vascular, neuronal, pulmonar, cardiac și renal. Studiile de laborator efectuate pe șoareci transgenici infectați cu coronavirusul care exprimă receptorii ACE2 umani au dezvăluit un proces inflamator limfocitar cu afectare sistemică multiplă de organe sub formă de vasculită a SNC. Acest mecanism de afectare a sistemului vascular cerebral poate genera diferite consecințe neurologice cu o varietate de sindroame clinice [19, 20]. Interacțiunea virusului SARS-CoV-2 cu receptorii ACE2 conduce la creșterea valorilor tensiunii arteriale, ulterior cu generarea riscurilor semnificative pentru accidente vasculare cerebrale cu caracter hemoragic. Interacțiunea proteinei spike virală cu ACE2 din endotelul capilar, favorizează dereglarea barierei hematoencefalice (BHE) cu invazi virală a SNC. O ipoteză că inflamația endotelială directă indusă de virus reprezintă un alt mecanism de disfuncția organelor și hipercoagulabilitate la pacienții cu COVID-19 [16, 21, 22]. Fenomenele protrombotice determinate de disfuncția endotelială au loc la nivelul microcirculației cerebrale, vaselor meningeale, explicând unele cazuri ale AVC sau de tromboze venoase cerebrale. Acestea sunt corelate cu leziunile din encefalitele necrotice, alte leziuni inflamatorii neurologice, unele forme ale AVC. Pacienții infectați cu SARS-CoV-2 au o predispoziție crescută pentru tromboze cerebrale atât arteriale cât și venoase. Trombozele sunt cauzate de inflamația excesivă și activarea trombocitară consecutivă, la fel, de disfuncția endotelială și staza sangvină. SARS-CoV-2 induce reacții inflamatorii sistemice, cauzând un dezechilibru între mecanismele homeostatice procoagulante/ anticoagulante. Perturbările statutului protrombotic asociază un risc crescut pentru evenimente acute, precum: AVCI, tromboembolism pulmonar, tromboze venoase profunde, etc. [19].

Separat, poate exista un fenomen inflamator postinfecțios care nu este rezultatul unei infecții virale acute, ci mai degrabă este secundar la autoimunitate imediată de anticorpi imunoglobulinei G, care este mecanismul propus pentru MIS-pediatic [14]. Acest mecanism poate reprezenta mecanismul prin care pacienții cu SARS-CoV-2 au dezvoltat AVCI, având în vedere spectrul evolutiv de prezentare la 3 până la 4 săptămâni după infecția cu SARS-CoV-2, cu dovezi de laborator ale inflamației sistemice. Cazurile descrise mai sus arată că infecția COVID-19 la copiii sugari (anterior sănătoși) poate afecta vasele din creier întâmpulându-i la ceva timp după boală. Afectarea vaselor pare să aibă o fază prodromală asimptomatică și poate duce la accidente vasculare cerebrale invalidante și care pun viața în pericol. Este important să recunoaștem această complicație COVID-19 și să fim conștienți de faptul că această întâlnire se întâmplă la copii. Conștientizarea acestei entități poate facilita diagnosticul precoce și tratamentul copiilor afectați.

Concluzii. Infecția cu virusul COVID-19 se întâlnește la copii și poate condiționa afectări multiple de organe și sisteme printre care și ale vaselor cerebrale. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una din complicațiile acestei infecții la copiii sugari anterior sănătoși. Copiii care suferă un AVC au în general întârzieri diagnostice. Recunoașterea promptă a simptomelor AVC în cazurile cu SARS-CoV-2 și inițierea timpurie a tratamentului pot fi asociate cu rezultate clinice promițătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Braun KP, Kappelle LJ, Kirkham FJ, Deveber G. Diagnostic pitfalls in pediatric ischemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(12):985–990.
2. Braun KP, Rafay MF, Uiterwaal CS, Pontigon AM, Deveber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke.* 2007; 38(2):298–302.
3. Böhmer M, Niederstadt T, Heindel W, et al. Impact of childhood arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke [published online ahead of print December 7, 2018]. *Stroke.* doi:10.1161/STROKEAHA.118.023060
4. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics.* 2002; 110(5): 924–928.
5. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42(7):455–461.
6. McGlennan C, Ganesan V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50(7):537–540.
7. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA, et al.; VIPS Investigators. Clinical and imaging characteristics of arteriopathy subtypes in children with arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(11):2172–2179.
8. Rafay MF, Pontigon AM, Chiang J, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40(1): 58–64.
9. Saver JL. Time is brain: quantified. *Stroke.* 2006; 37(1): 263–266.
10. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006; 118(2):704–709.
11. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9): 767–783.
12. Brian Appavu, Doris Deng, Michael Morgan Dowling, et al. Arteritis and Large Vessel Occlusive Strokes in Children After COVID-19 Infection. *Pediatrics.* 2021; 147(3): e2020023440
13. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20):e60.
14. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al.; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334–346.
15. Mirzaee SMM, Gonçalves FG, Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vossough A. Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19. *Radiology.* 2020;297(2): E274–E275.
16. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3): 499–511.
17. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8): 1370–1376.
18. Belani P, Schefflein J, Kihira S, et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361–1364.
19. Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat, Pragnya Panda, et al. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2020 Sep 10: fmaa070.
20. Sophia Tsabouri, Alexandros Makis, Chrysoula Kosmeri, Ekaterini Siomou. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(1): 321–338.
21. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998.
22. Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, et al. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4541.

JANA BERNIC^{1,2,3,5}, ANGELA CIUNTU^{1,4,5}, VICTOR ROLLER^{1,2,3,5},
VERONICA SOFRONI^{1,2,3,5}, SVETLANA BENIȘ^{1,4,5}

LITIAZA RENO-URINARĂ LA COPIL (CAZ CLINIC)

IMSP Institutul Mamei și Copilului¹, Centrul Național Științifico- Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”²,
Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”³, Departamentul Pediatrie⁴, USMF
“Nicolae Testemițanu”⁵

Introducere. Litiaza urinară se caracterizează prin prezența de calculi în căile urinare (calice, bazineț, ureter, vezică urinară) sau în parenchimul renal în urma precipitării unor substanțe care, în mod normal, se găsesc dizolvate în urină. Studiile recente arată că nefrolitiază este o patologie a țărilor civilizate, având o incidență de 8-15 %, iar recidivele constituie 50% în lipsa unui tratament adecvat. Este cu predilecție boala adultului (30 – 55 ani) raportul fiind 2:1 în favoarea sexului masculin [1,2]. Litiaza reno-urinară la copil definește o patologie complexă, deseori subestimată, care implică o multitudine de factori cauzali subiacenți. Diferitele opțiuni terapeutice existente, frecvent specifice, și posibilitatea recurenței trebuie avute în vedere în mod constant.

Etiologia litiazei urinare este multifactorială. Calculii reno-urinari sunt rezultatul interacțiunii dintre ereditate și factorii de mediu. Anomaliile reno-urinare (obstructive sau de reflux), tulburările metabolice sistemice și, desigur, factorii favorizanți: volumul urinar scăzut, pH-ul urinar acid (excepție fac calculii de struvită, care necesită un pH alcalin), urina concentrată, urina infectată și sedentarismul au un rol important în procesul complex de constituire a calculilor reno-urinari.

Factorii opozanți litiazei sunt reprezentați de o serie de inhibitori organici și anorganici: magneziul, glicozaminoglicanii, citratul, pirofosfatul și nefrocalcina. Hiper calciuria este un factor determinant în litiaza reno-urinară la copil [3,4]. Colica renală clasică este, de obicei, prezentă la copilul mare și adolescent. Pentru celelalte categorii de vârstă, durerea în flanc, abdominală sau pelvină este întâlnită în 50% din cazuri. Hematuria macroscopică sau microscopică este notată, la toate categoriile de vârstă, în timp ce infecția de tract urinar (ITU) este primul simptom de manifestare clinică la preșcolar. Adesea, hematuria izolată este determinată de hiper calciurie și precede formarea calculilor [5].

Scopul studiului este de a prezenta particularitățile litiazei reno-urinare la copil prin prisma studierii etiologiei formării calculilor renali.

Material și metode. Prezentăm cazul clinic al pacientei S., în vârstă de 5 ani, care a fost internată în secția Urologie a CNȘCP de chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP IM și C, cu acuze la dureri colicative în regiunea ombilicală și lombară pe dreapta, cu accentuarea durerilor la efort fizic, vome periodice. Modificări în examenul sumar al urinei: leucociturie 12-18 în c./v., eritrocite modificate 5-6 în c./v., eritrocite neterminate 23-25 în c./v. Pacienta născută la termen, dintr-o sarcină fiziologică. Se consideră bolnavă timp de 6 luni, când s-au apreciat dureri în abdomen. A fost consultată de medicul pediatru, suspectându-se litiază renală bilaterală, colică renală.

Rezultate. Copilul a fost examinat prin ecografia sistemului urinar în prima zi de internare, care a apreciat rinichiul pe dreapta 102x56mm, parenchimul 9mm, rinichiul pe stânga 92x41mm, parenchimul 8mm, bazinețul pe stânga 4mm. Pelvicul pe dreapta se determină ecou linear cu diametrul 8,8mm, calculi hiperecogeni cu diametrul 14,1mm, cu con de umbră ce formează un conglomerat.

La radiografia panoramică a cavității abdominale în ortostatism în proiecția bazinețului drept (paravertebral pe dreapta la nivelul L2-3) s-a depistat un calcul radio pozitiv coraliform.

Urografia intravenoasă la 7-14min. după introducerea substanței de contrast s-a vizualizat sistemul pielocaliceal stâng fără modificări vizibile, iar pe dreapta calicele dilatate evident, cu contururi bombate. Funcția de concentrare și evacuare a fost scăzută marcat. Ureterul drept nu s-a contrastat peste 1h 30min. Proba ortostatică negativă. Concluzie: Calcul coraliform pe dreapta. Hidrocalicoză marcată pe dreapta (fig. 1).



Fig. 1. Radiografia panoramică a cavității abdominale (R panoramic) și urografia intravenoasă (R14, R25 orto și R1 H 30 min)

Copilul a fost examinat prin scintigrafia renală, cu următoarele date: rinichiul pe stânga la loc tipic, cu contur clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea radiofarmaceuticului neregulată, nivelul de acumulare în limitele normei. Procesele filtrării glomerulare, evacuarea radiofarmaceuticului în limitele normei. Rinichiul pe dreapta se vizualizează la loc tipic, cu contur clar, micșorat în dimensiuni. Repartizarea radiofarmaceuticului neregulat, nivelul de acumulare scăzut - 23,1%. Procesul filtrării glomerulare și evacuării radiofarmaceuticului brusc încetinit - tip obstructiv. Retenție îndelungată a radiofarmaceuticului - brusc încetinită, în calice.

Analiza generală a urinei: culoarea galbenă, densitatea 1018, epiteliu plat 4-6 c/v, eritrocite nemodificate 10-12 c/v, leucocite 30-35 c/v, bacterii +.

Hemoleucograma: hemoglobina - 101g/l, eritrocite - $3,67 \times 10^{12}/l$, hematocrit - 29,6, leucocite - $10,6 \times 10^9/l$, neutrofile - 46%, eozinofile - 3,9%, limfocite - 42,9%, monocite - 6%, trombocite - $325 \times 10^9/l$, viteza de sedimentare a eritrocitelor - 12 mm/oră.

Analiza biochimică a sângelui: alaninaminotransferaza - 21,4 U/L, albumina - 41,1 g/l, aspartataminotransferaza - 31,6 U/L, bilirubina totală - 7,4 nmol/l, calciu - 2,46 mmol/l, creatinina în ser - 53,0 nmol/l, potasiu - 4,62 mmol/l, proteina totală - 75,40 g/l, sodiu - 140 mmol/l, ureea - 4,0 nmol/l.

Diagnostic clinic: Litiază renală pe dreapta. Hidronefroza pe dreapta, gr. II-III. Pielonefrită cronică obstructivă calculoasă, funcția rinichilor diminuată.

Copilul a urmat tratament antibacterian în legătură cu leucocituria înregistrată și cu scop de pregătire pentru intervenție chirurgicală - extirparea calculului coraliform, dacă starea morfologică a rinichiului va permite, sau în caz contrar nefrectomie pe dreapta.

Sub protecția anesteziei oro-traheale, copilul a fost

supus intervenției chirurgicale: lumbotomia pe dreapta, înlăturarea calculului coraliform infectat, drenarea spațiului retroperitoneal pe dreapta. Perioada postoperatorie corespunde volumului intervenției chirurgicale efectuate. S-a indicat de a continua tratamentul conservativ cu antibiotice, uroseptice. Pacienta s-a externat la a 10-a zi postoperator în stare satisfăcătoare. Calculul extras a fost trimis pentru investigarea structurii morfologice (fig. 2).



Fig. 2. Calculi renali, de dimensiuni 3,5x1,5x1,5cm

Discuții. Raportat la etiologie, în patologia pediatrică sunt discutate două grupe de litiază renală: litiaza metabolică și litiaza de struvită. Astfel, printre cauzele metabolice hiper calciuria este cea mai frecvent înregistrată la copil și poate fi asociată absorbției intestinale crescute a calciului, așa cum se întâmplă în excesul de vitamină D. Hiper calciuria este o manifestare prezentă în unele tubulopatii: acidoza tubulară distală tip I, boala Dent (afecțiune cu transmisiune X- lincată, în care hiper calciuria este însoțită de proteinurie și datorată unei mutații la nivelul canalelor de clor), sindromul Bartter [6]. Printre cauzele endocrine este hipotiroidismul, excesul de hormoni suprarenalieni, tulburări metabolice osoase: imobilizare, rahitism, malignități, artrita juvenilă, alți factori cauzali sunt hiper calciuria familială idiopatică, medicamente (diuretice, corticoizi), hiper calciemia - hipofosfatemia sunt boli metabolice de stocare (glicogen) [7].

Un alt factor cauzal în dezvoltarea litiazei îl constituie hiperuricozuria. La sugar, excreția normală a acidului uric este mare, comparativ cu cea a adultului, și rămâne ridicată până în perioada adolescenței. La copilul peste

2 ani, excreția de acid uric, corectată în funcție de RFG, este < 0,56 mg/dl. În condiții normale, nivelul acidului uric la sugar poate fi atât de ridicat, încât cristale de acid uric pot precipita în scutech și pot fi, eronat interpretate ca hematurie. Hiperuricozuria idiopatică este cauză rară de hematurie și urolitiază la copil. Se asociază, de regulă, cu hipercalciurie. Urina are pH acid, metabolismul acidului uric este normal, iar boala este, de obicei, familială.

Hiperoxaluriile primare de tip I și II sunt boli autozomal recesive, datorate deficitelor unor enzime hepatice specifice, ce au ca urmare producția excesivă de fosfat [8]. S-au identificat și hiperoxaluriile secundare, datorate ingestiei crescute de precursori de oxalat (etilen-glicol, acid ascorbic) sau creșterii absorbției de oxalat (boli intestinale inflamatorii, rezecții intestinale extinse sau deficitul de cofactori în metabolismul oxalatului, ex. piridoxina).

Cistinuria este o boală autozomal recesivă severă, tubulopatie cu baza genetică bine studiată, cistinuria se caracterizează prin excreție crescută de aminoacizi dibazici: cistină, arginină, lizină și ornitină. Cistinuria este responsabilă de 10% din cazurile de litiază urinară la copil. Cristalele hexagonale, incolore depistate în sedimentul urinar în 19-25% din cazuri, sunt caracteristice. Litiază recurentă este unica manifestare a bolii [9]. Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică (FC) prezintă risc crescut de nefrolitiază calcică sau oxalică [10]. Mecanismul formării acestor tipuri de calculi este asociat cu hipercalciurie, hiperoxalurie sau hipocitraturie. Disfuncția tubulară, datorată tratamentelor cu cotrimoxazol și ceftazidim, este și ea discutată în cazul pacienților cu fibroză chistică. Medicamentele, direct sau indirect implicate în diferitele tipuri de litiază reno-urinară, sunt: sulfametoxazolul, furosemidul, acetazolamida și alopurinolul. Dietele bogate în proteine și sărace în glucide, utilizate în convulsiile refractare sau în curele de slăbire, se asociază cu volum urinar scăzut, hipercalciurie, hipocitraturie și hiperuricozurie. Apariția calculilor de struvită se corelează cu ITU determinate de Proteus, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterococ, Providencia. Toți acești germeni conțin urează, o enzimă care catalizează și hidrolizează ureea. În urma acestui proces, se declanșează o cascadă biochimică favorabilă formării calculilor din fosfat amoniaco-magnezian (struvită) [11]. De obicei, calculii rezultați conțin apatită și au aspect coraliform. Este de precizat faptul că, acești calculi se formează numai într-un mediu urinar infectat, ureaza fiind un produs bacterian care nu se găsește în urina sterilă. Infecția este cea mai frecventă cauză de urolitiază la copil. Studii recente menționează și faptul că, majoritatea calculilor non-obstructivi sunt consecința unor anomalii metabolice, infecția fiind o complicație ulterioară frecventă.

Istoricul bolii și examenul fizic atent sunt etape obligatorii în diagnosticul urolitiază la copil. Este important de aflat dacă, în antecedentele pacientului, există boli renale, artrită, gută sau litiază reno-urinară. Este de asemenea importantă asocierea unei infecții de tract urinar, acute

sau cronice. Identificarea compoziției chimice a calculilor este esențială, atât pentru diagnostic, cât și pentru abordarea terapeutică a bolii. Imagistica este etapa diagnostică în litiază reno-urinară [12]. Inițial, mulți clinicieni utilizează radiografia renovezicală simplă. Ecografia renovezicală este însă investigația preferată în multe tipuri de litiază, oferind informații prețioase legate de posibila coexistență a unei obstrucții subiacente de cale urinară și diagnosticând nefrocalcinosa.

Un studiu recent notează că toți calculii vizualizați radiografic sunt identificați ultrasonografic. Urografia intravenoasă (UIV) confirmă diagnosticul de litiază reno-urinară. Datorită riscurilor legate de gradul înalt de iradiere și alergie la produsele de contrast, UIV este actualmente înlocuită de tomografia computerizată cu vazografie (TC nativ). Studiu de mare specificitate și sensibilitate, TC abdominală are capacitatea de a preciza diagnosticul și de a clarifica diagnosticul diferențial în litiază. TC localizează calculii de mici dimensiuni, identifică calculii ureterali, detectează obstrucțiile și hidronefroza incipientă, gradul de iradiere fiind mult mai mic, comparativ cu UIV. Evaluarea metabolică se va face ambulator, în condiții de dietă obișnuită și în absența infecției de tract urinar. Pentru că recoltarea urinei timp de 24 ore este dificilă la sugar și copilul mic, în absența controlului sfincterian, s-au pus la punct standarde de valori normale, utilizând eşantioane de urină.

Diagnosticul litiază reno-urinare presupune, în mod obligatoriu, și decelarea cauzei primare a litiază. În condițiile în care investigațiile orientează către litiază de oxalat de calciu sau fosfat de calciu, este necesară o evaluare metabolică complexă [13]. Evaluarea începe cu recoltarea urinei timp de 24 ore (două examene), ocazie cu care va fi măsurat volumul urinar și se vor doza calciul, creatinina, oxalatul, acidul uric, sodiul și citratul din urină. Se vor măsura nivelele serice ale acidului uric, creatininei, calciului, fosforului, bicarbonatului și oxalatului.

Atitudinea terapeutică va fi adaptată în funcție de compoziția calculului, de starea rinichiului litiazic și a rinichiului opus, de valoarea funcției renale, de mecanismul etiopatogenic al bolii, de coexistențele morbide, de posibilitățile materiale și de complianța pacientului la un tratament de lungă durată. Suplimentarea aportului lichidian este necesară în toate tipurile de litiază. În acest fel, volumul urinar crește, favorizând evacuarea calculilor, eliminarea bacteriilor și a cristalelor mici, înaintea apariției semnelor clinice. Apa este lichidul cel mai indicat, întrucât, de obicei, sucurile de fructe cresc aportul de calorii și cofeină. În sezonul cald și în caz de efort, aportul oral de lichide va fi crescut suplimentar. În caz de hipercalciurie, se recomandă și dieta săracă în sodiu.

Tratamentul hipercalciuriei. Suplimentele de lichide și dieta hiposodată sunt recomandate în toate cazurile de hipercalciurie asociată cu hematurie și litiază. Drogurile tiazidice (clorotiazida/hidroclorotiazida) reduc excreția de calciu, stimulând reabsorbția acestuia la nivelul

tubului contort distal.

Tratamentul hiperoxaluriei și a alcalozei. Tratamentul hiperoxaluriei primare este foarte dificil, supravegherea clinică atentă fiind absolut necesară. Se recomandă reducerea aportului de sodiu la 2–3g/24h și evitarea aportului crescut de alimente bogate în oxalat, de exemplu spanac, căpșuni, alune. Suplimentele de citrat, magneziu și fosfor scad cristalizarea urinară a oxalatului [14,15]. Pentru toți pacienții, prima linie de tratament include lichide în cantitate crescută, regim hiposodat și alcalinizare urinară eficientă [9,15]. Cistina rezultă din metabolismul metioninei. Reducerea aportului de metionină se poate realiza prin scăderea consumului de carne, pește, ouă, produse de soia și de grâu. Aceste restricții dietetice întâmpină adesea o complianță scăzută, mai ales că restricțiile proteice nu sunt recomandate la copil. Adolescenții și adulții trebuie să primească o dietă mixtă, cu o cantitate de proteine mai mică de 0,8 g/kg/zi. Reducerea clorurii de sodiu influențează, de asemenea, excreția de cistină, motiv pentru care aportul de sodiu trebuie redus la 2g/zi la adolescenți și adulți [13,15].

Tratamentul litiazei urice. Limitarea aportului de sare în dietă scade excreția de acid uric și de calciu. Simptomatologia recurentă presupune administrarea de suplimente de baze (citrat și bicarbonat). Doza de bicarbonat este 2-3 mEq/kg/zi pentru copilul mic și 30-60 mEq/zi pentru adolescent, divizată în 3–4 prize [16].

Concluzii. Din analiza datelor prezentate din cazul clinic analizat precum și din datele literaturii de specialitate, am observat o corelație între variațiile litiazei renale cu factorii cauzali la copil. Sunt necesare studii ulterioare care să stabilească factorul cauzal al litiazei renale, la îmbunătățirea controlului ecografic la vârsta copilăriei pentru prevenirea complicațiilor tratamentului medico-chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1. Bernic J. Litiaza renală la copil. Anale științifice USMF "Nicolae Testemițanu", ediția a XIII-a, Chirurgie pediatrică vol.5, p.11-17, 2012.
2. Francisco R., Spivacow E.E., del Valle, Juan A., Boalichuk et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease: an update. *Pediatric Nephrology*, vol. 35, p. 2017-2112, 2020.
3. Concepcion Mir, Adrian Rodriguez, Dolores Rodrigo et al. Analysis of urine composition from split 24-h samples: use of 12-h overnight samples to evaluate risk factors for calcium stones in healthy and stone-forming children. *Journal of Pediatric Urology*. 2020, v.16., issue 3, pages 371.e1-371.e7.
4. Valene Panzarino M. Urolithiasis in children. *Advances in Pediatrics*. 2020, v. 67, p.105-112.
5. Giuseppina Marra, Francesca Taroni, Alfredo Berrettini et al. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *Journal of Nephrology* April 2018; 32(2) DOI: 10.1007/s40620-018-0487-1.
6. Ernesto Reggio et al. Urinary lithiasis - conventional open surgery. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020; 66(12):1615-1619.
7. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 750.
8. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*, 2016. 69: 468.
9. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol*, 2016. 69: 475.
10. Gillespie RS, Stapleton FB: Nephrolithiasis in children. *Pediatr in Rev* 2004;4:131-13912
11. Gagnadoux M F: Primary hyperoxaluria. EMC – Pelespie RS: Nephrolithiasis in Children. *Pediatr in Rev* 2004;25,4:131–138
12. Knoll T, Zöllner A: Cystinuria in childhood and adolescence, recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005;20:19-24.
13. Oselik U, Berbas N et al: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004;46,1:22-27.
14. Constantiniu R: Litiaza urinară. În Angelescu N. ed. *Tratat de Patologie Chirurgicală*. București: Ed Medicală; 2001. 2825-40
15. Minevich E: Pediatric Urolithiasis, *Pediatr Clin North Am* 2001;48,6:1571-1585
16. Domrongkitchaiporn S et al: Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39,2:383–391.

ELVIRA IAVORSCAIA¹, MARIANA COTOROBAI¹, ELENA NEDEALCOVA¹, DORINA ROTARU³,
SVETLANA OLEINIC³, TATIANA IURCU³, NINA BRANIȘTE²

HISTIOCITOZA CONGENITALĂ – DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTIC PE BAZA UNUI CAZ CLINIC

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie

³IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 “Gheorghe Paladi”

SUMMARY

CONGENITAL HISTIOCYTOSIS – CLINICAL CASE OF A DIFFICULT DIAGNOSIS

Key words: Langerhans cell histiocytosis, newborns, hemorrhagic rash, necropsy.

Introduction. Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare histiocytic disorder most commonly characterized by single or multiple osteolytic bone lesions or skin rashes demonstrating infiltration with histiocytes with “bean-shaped” nuclei on biopsy with or without histiocytic infiltration of extraskelletal tissues (most notably the skin, lungs, lymph nodes, liver, spleen, bone marrow, brain, and pituitary gland).

Objective. To present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a newborn girl and describe specific issues in diagnosing this condition.

Method and materials. The present report presents a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a newborn girl and describe specific issues in diagnosing this condition.

Results. This article describes a clinical case of LCH in a newborn girl. At the age of 18 days, she presented with small macular hemorrhagic rash on the skin of the head, face and torso. The skin in the central portions of some small maculae had the appearance of ruptured pustules. The initial diagnosis was hemorrhagic disease. The child underwent clinical and paraclinical examination, consulted by a pediatric surgeon, hematologist, geneticist, dermatologist, allergist. In view, however, of both the failure of the skin lesions to improve with treatment, she was admitted to the intensive care unit of the IMSP IMC in critical condition, with a clinical diagnosis of sepsis with multiple organ dysfunction. In accordance with autopsy data, histopathological studies and morphopathological diagnosis, it was established that the cause of death was of Langerhans cell histiocytosis.

Conclusion. LCH is a rather rare disorder with a wide spectrum of non-specific clinical manifestations, creating difficulties for diagnosis within the first days of hospitalization. Skin biopsy is required to confirm the diagnosis. Differential diagnosis is needed, to exclude other disorders manifested by a slowly evolving hemorrhagic rash.

РЕЗЮМЕ

ВРОЖДЕННЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ – ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, новорожденные, геморрагическая сыпь, аутопсия.

Введение. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH) - редкое гистиоцитарное заболевание, наиболее часто характеризующееся единичными или множественными остеолитическими поражениями костей или кожными высыпаниями, демонстрирующими инфильтрацию гистиоцитами с ядрами «бобовидной формы» при биопсии с гистиоцитарной инфильтрацией внескелетных тканей или без нее (особенно кожи, легкие, лимфатические узлы, печень, селезенка, костный мозг, мозг и гипофиз).

Цель работы: представить клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у новорожденной и описать особенности его диагностики.

Metod и материалы. Представлен клинический случай ГКЛ у новорожденной девочки и описаны особенности диагностики этого заболевания.

Результаты. В данной статье описан клинический случай LCH у новорожденной девочки. При поступлении, в возрасте 18 дней, на коже головы, лица и туловища, наблюдалась мелкопятнистая геморрагическая сыпь, в центре некоторых мелкопятнистых элементов кожа была изменена по типу вскрывшихся пустул, а также наблюдались прожилки крови в стуле. Первоначально был поставлен диагноз геморрагическая болезнь. Ребенок прошел клиническое и параклиническое обследование, проконсультирован детским хирургом, гематологом, генетиком, дерматологом, аллергологом. Ввиду отсутствия положительной динамики высыпаний на коже на фоне проводимого лечения, она была госпитализирована в отделение интенсивной терапии IMSPIMC в крайне тяжелом состоянии, с клиническим диагнозом: сепсис с полиорганной дисфункцией. В соответствии с данными аутопсии, гистопатологическими исследованиями и морфопатологическим диагнозом установлено, что причиной смерти является гистиоцитоз клеток Лангерганса (ГКЛ).

Заклучение. ГКЛ — довольно редко встречающаяся патология, клиническая картина которой разнообразна и неспецифична, что обуславливает трудности диагностики в первые дни пребывания ребенка в стационаре. Для подтверждения диагноза необходима биопсия кожи. Дифференциальная диагностика направлена на исключение других заболеваний, проявляющихся геморрагической сыпью со слабо выраженной динамикой.

Introducere. Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH) este o proliferare clonală anormală a celulelor Langerhans, celule provenite din măduva osoasă și capabile să migreze de la piele la ganglionii limfatici. Simptomele variază de la leziuni osoase izolate până la boli multisistemice. LCH face parte dintr-un grup de sindroame numite histiocitose, care se caracterizează printr-o proliferare anormală a histiocitelor (un termen arhaic pentru celulele dendritice activate și macrofage). Aceste boli sunt legate de alte forme de proliferare anormală a globulelor albe din sânge, cum ar fi leuceмиile și limfoamele, care includ histiocitozele maligne și reactive (secundare infecției sau unei imunodeficiențe).

Manifestările clinice ale LCH variază de la forme localizate cu evoluție benignă și recuperare spontană până la boli multisistemice severe cu evoluție nefavorabilă, până la deces. Orice organe și sisteme (leziuni mono- și multisistemice) pot fi implicate în procesul patologic (ficat, splină, măduvă osoasă). În ciuda faptului că LCH a fost studiat de mai bine de 100 de ani, etiologia și patogeneza bolii nu sunt pe deplin înțelese, prin urmare tratamentul său etiologic și patogenetic nu a fost dezvoltat. La începutul anilor 1980 au fost propuse și introduse în practică diferite programe de polichimioterapie. Vinblastina și prednisolonul sunt medicamente de bază pentru tratamentul LCH, care sunt incluse în studii.

Scopul lucrării: prezentarea unui caz clinic de histiocitoză a celulelor Langerhans (LCH) la un nou-născut cu descrierea problemelor specifice în diagnosticarea acestei afecțiuni.

Material și metode. Este realizat un caz clinic la copil nou-născut, care a fost spitalizat în IMSPIMC în luna septembrie anul 2019, cu diagnosticul clinic: Sepsis cu evoluție gravă, enterocolită ulceronecrotică, pneumonie bilaterală. Infecție congenitală virală cu CMV, formă generalizată. Malnutriție proteic-calorică. Trombocitopenie de

etiologie neidentificată. Imunodeficiență secundară. Diagnosticul patomorfologic: Histiocitoză de tip mixt, preferențial Langerhans celular, multifocal, multistemic, evoluție gravă (decedat în luna octombrie 2019).

Prezentarea de caz clinic. Pacienta E., născută în luna iulie 2019, sarcina 1, nașterea 1, termenul de gestație 37 săptămâni. Masa la naștere 2410 g, scorul Apgar 7/8 puncte. Vaccinată în maternitate și externată la domiciliu la a 3-a zi cu masa de 2180 g. La vârsta de 18 zile se internează în secția patologia nou-născuților IMSP SCM nr.1 cu acuze la striuri de sânge în scaun, elemente hemoragice pe față și trunchi. Diagnosticul la internare: Boala hemoragică, forma tardivă. Infecție cu CMV. Pneumonie bilaterală. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic, și consultat de medicii specialiști în cadrul consiliilor medicale.

Dermatolog: Dermatita alergică. Molusc contagios? Infecționist: Dermatita infecțioasă.

A fost stabilit diagnosticul clinic: Sepsis neonatal. Pneumonie interstițială. Retard în dezvoltarea intrauterină (RDIU).

Pe parcursul aflării în staționar (22 de zile), a primit tratament antibacterian cu Cefotaxim, Meropenem, Metronidazol, preparate antivirale, antimicotice, hormonoterapie cu Dexametazon. Starea copilului cu dinamică pozitivă. Se externează la domiciliu sub supravegherea medicului de familie cu masa de 3100 g (+690 g.).

Peste 2 săptămâni starea se agravează și se internează în secția RTI IMSP IM și C în stare foarte gravă, condiționată de stare septică. Parametrii vitali la internare: T - 36,6°C, FCC - 148 bătăi/min., FR - 52 respirații/min., TA - 100/66 mm/Hg, SaO₂ - 96%. Copilul este apatic, molatic, obosește la supt, este inhibat, cu acrocianoză, cianoză difuză. În sala de reanimare este evaluat ABCD, sunt colectate analizele de laborator, necesită puncția și cateterizarea unei vene centrale. Tegumentele cu

erupții generalizate hemoragice, pastozitate moderată, edeme preponderent palpebrale, paliditate pronunțată (sindrom anemic). Mucoasele umede, curate. În plămâni respirație înăspriată, se transmite uniform pe întreaga arie pulmonară. Auscultativ raluri nu se percep. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Abdomenul balonat, mărit în dimensiuni. Ficatul+ 5–6cm.; splina+5cm sub rebordul costal.

Diagnosticul preventiv: Sepsis grav cu disfuncție multiplă de organe: pneumonie bilaterală, evoluție severă, cu

IR gr. II-III. Encefalopatie toxico-infecțioasă gr. II, s-m de inhibiție. Enterocolită ulcero-necrotică. SCID. Trombocitopenie secundară. Hepatosplenomegalie. Anemie gr. I (stare după corecție). Malnutriție proteino-calorică. Dereglări metabolice și electrolitice severe. De exclus TORCH infecțiile. Enteropatia exudativă. Dermatită de etiologie neidentificată, posibil septică. Candidoză generalizată.

Copilul a fost examinat clinic și paraclinic și consultat de medicii specialiști în cadrul consiliilor medicale.

Tabelul 1.

Rezultatele analizei generale a sângelui în dinamică

Parametrii de laborator	La internare	După 3 zile de la tratament	După 10 zile de la tratament	După 20 de zile de la tratament	După 30 de zile de la tratament	După 37 de zile de la tratament
Hemoglobina, g/l	71,0	85	100	65	120	85
Eritrocite, x 10 ¹² /l	2,3	2,7	3,1	2,1	3,8	2,6
Leucocite, x 10 ⁹ /l	15,7	12	9,7	4	6,8	8,9
Nesegmentate, %	19,0	7	3	2	9	7
Segmentate, %	51,0	50	33	32	30	68
Limfocite, %	18,0	35	58	57	52	21
Monocite, %	5	7	5	7	8	3
Eozinofile, %	0	1	1	2	1	1
Trombocite, x 10 ⁹ /l	87	38	80	140	129	100
VSH, mm/h	3	3	2	14	4	4

Tabelul 2.

Rezultatele investigațiilor biochimice în dinamică

Parametrii de laborator	La internare	După 3 zile de la tratament	După 10 zile de la tratament	După 20 de zile de la tratament	După 30 de zile de la tratament	După 37 de zile de la tratament
Proteina totală, g/l	43	29,9	37,4	42	41	44,9
ALAT, U/L	10	18,9	21,6	22,9	12	41,2
ASAT, U/L	21	17,7	15,8	16,9	14	98,7
Bilirubina totală, mcmol/l	6	6,9	8,7	6	6	78
Bilirubina conjugată, mcmol/l	0	0	0	0	0	58
Creatinina, mcmol/l	43	54,8	30	91,8	50	308
Urea, mmol/l	4,80	7,53	5,5	12,4	7	23
Glucoză, mcmol/l	4,20	4,7	4,9	3,54	4,8	3,45
Potasiu, mmol/l	4,10	3,29	4,96	5,08	3,7	4,68
Sodiu, mmol/l	130	134,6	150	144	142	144
Calciu, mmol/l	2,3	2,19	1,86	2,19	2,2	2,44
Fibrinogenul, g/l	2,66	2	2,04	4,22	2,6	1,55
PCR	negativ	negativ	negativ	pozitiv 24	pozitiv 48	pozitiv 72
Indicele de protrombină, %	83	85	84	89	89	80

Radiografia cutiei toracice: Bronhopneumonie bilaterală în stadiu de rezorbție incompletă. EUN gr. I.

Neurosonografia: Ventricolii laterali la nivelul coarnelor anterioare 6x3mm, S=D la nivelul corpului 2mm. CSP=4mm. Ventricolul III lățimea 4mm. Pl. chorioid 9mm. Sulcul interemisferic normal. Spațiul subarahnoidian frontal normal.

Ultrasonografia rinichilor: Rinichiul drept 53x20mm, stâng 54x20mm. Parenchimul drept=7mm, stâng=7mm. Bazinetul drept=3mm, stâng=3mm. În abdomen lichid

liber sub ficat=4mm, splina=6-7mm sub rebordul costal.

Ultrasonografia abdominală: Ficatul LD=71mm, LS=36mm, V.portă=3mm. Contur regulat, omogen. Ecogenitate medie. Vezica biliară 41x9mm. Pancreasul 5x5x6mm, contur regulat. Parenchimul omogen, ecogenitate medie. Splina=74 mm, omogenă. În cavitatea pleurală lichid liber partea anterioară=7mm, partea posterioară=18x7mm, stânga=15x6mm, colecții lichidiene mici bilateral.

A fost indicată terapia antibacteriană cu sol. Prepenem

(Penestin) 90 mg/kg/24h, membranostabilizatori cu sol. Prednizolon 5mg/kg/24h, vasculare cu sol. MgSO₄ 25%-30 mg/kg/24h, preparate de Ca, corecția hipokaliemiei, diuretice de ansă cu sol. Furosemid 0,5 mg/kg/24 h. Alimentația parenterală parțială: NF 140 mlx3,5=490 ml/24h. Cu alimentația 3,5x40= 140 ml/24h. 490-140=350ml deficit. Luând în considerare prezența poliserozitei necesită 1/3 din NF 380: 3= 120 ml/24 h. Cu pierderile patologice 10x3,5= 35 ml. 35+120=155 ml/24 h. Cu scop de corecție a factorilor de coagulare se indică transfuzie de sol. Albumini 10% -10 ml/kg. Eubiotice: Bifidum bacterini 1x 4 ori/24 h; Florbionic 6 picx 1 dată/24 h.

În luna octombrie starea generală a copilului este cu dinamică pozitivă. Mai activ. Se mențin erupțiile hemoragice multiple cu intensitate redusă la terapia intensivă efectuată. Edemele au cedat, dar persistă pastozitatea moderată. Continuă să se afle la flux liber de O₂ pe mască, menține SpO₂ în limitele normei. Se alimentează cu sonda câte 45ml, volumul alimentar tolerează, vome nu prezintă. Pe parcursul aflării în secție au fost efectuate consiliile medicale unde s-a luat decizia de a iniția tratamentul cu imunoglobuline. În pofida tratamentului și cu imunoglobuline, la copil persistă sindromul SCID cu trombocitopenie, care nu cedează la transfuzii de concentrat eritrocitar, hormonoterapie. Copilul a fost examinat de infecționist: Infecție congenitală cu CMV forma simptomatică cu trombocitopenie.

FGDS: Semne de insuficiență a sfincterului cardiac. Gastropatie hemoragică. Reflux total duodeno-gastroesofagian. Consultația chirurgului: Enterocolită ulcero-necrotică gradul II-III.

Peste 10 zile după dinamică fals pozitivă, copilul prezintă febră până la 38°C, apar semne de intoxicație, detresă respiratorie, în analize: anemie (hemoglobina - 76g/l), leucopenie 2,3x10⁹/l, trombocitopenie, se intensifică erupțiile hemoragice pe corp, trunchi, se efectuează corecția dereglărilor metabolice, a anemiei, antibioticoterapie cu ciprofloxacina și metronidazol, dar în pofida măsurilor întreprinse prevalează sindromul SCID, trombocitele - 38x10⁹/l, Hb - 65g/l. Copilul continuă tratamentul antibacterian cu Cefatoxim, Amicacină, Meropenem, Ciprifloxacina, Metranidazol, hormonoterapie cu Dexametazon, Prednizolon, Imunoglobuline, transfuzii de concentrat eritrocitar, albumină. Necătând la măsurile de tratament intensiv copilul este intubat și conectat la VAP. Peste două zile, la copil se instalează stop cardiorespirator. S-au efectuat măsurile de resuscitare cardio-pulmonară pe parcursul a 20 de minute, dar fără efect, constatându-se moartea biologică.

Diagnostic clinic: 1. Sepsis grav: bronhopneumonie bilaterală, enterocolită ulcero-necrotică cu ocluzie intestinală cu perforație. 2. Infecție citomegalovirotică generalizată. Imunodeficiență secundară. **Complicații:** Perforație intestinală. Sindromul SCID faza III. Anemie posthemoragică gr. II. Insuficiență respiratorie gr. II.

Malnutriție proteic-calorică. **Diagnosticul patomorfologic:** Histiocitoză de tip mixt, preferențial Langerhans celular, multifocal, multistemic, evoluție gravă: Histiocitoză microfocală intradermală cu erupții hemoragice a pielii cu predilecție a sistemului imunocompetent-multinodular a timusului asociat cu chist ectopic epidermic în timus cu scleroză, calcinoză și atrofie timică; limfadenită masivă histiocitară generalizată, mezenterială și pancreatolienală. Splenomegalie (88g.). Pneumonie histiocitară difuză interstițială și focal nodulară cu pleurezie focală. Meningită focară histiocitară. Gastroenteropatie segmentară histiocitară. Citoză histiocitară intravasculară. **Complicații:** Atelectazii, distelectazii pulmonare. SCID - agregatii eritrocitare intravasculare, hemoragii per diapedesis poliorganice, moderată gastroduodenală. SDR formarea focală a membranelor de hialină. Sindromul insuficienței cardio-pulmonare: hiperemie generalizată, edem moderat a tegumentelor, hepatomegalie congestivă. Edem cerebral. Distrofie parenchimatooasă poliorganică.

Discuții. Spectrul bolii rezultă din acumularea clonală și proliferarea celulelor asemănătoare celulelor dendritice epidermice numite celule Langerhans, numite uneori histiocitoză a celulelor dendritice. Aceste celule în combinație cu limfocite, eozinofile și histiocite normale formează leziuni tipice LCH care pot fi găsite în aproape orice organ. Un set similar de boli a fost descris în bolile histiocitice canine. LCH este divizat clinic în trei grupe: unifocal, unisistem multifocal și multisistem multifocal. Patogeneza histiocitozei celulare Langerhans (LCH) este un subiect de dezbatere. Există investigații în desfășurare pentru a determina dacă LCH este un proces reactiv (necanceros) sau neoplazic (canceros). Argumentele care susțin natura reactivă a LCH includ apariția remisiunilor spontane, secreția extinsă a citokinelor multiple de către celulele dendritice și celulele spectatoare (fenomen cunoscut sub numele de furtună de citokine) în țesutul lezional. Pe de altă parte, infiltrarea organelor de către populația monoclonală de celule patologice și tratamentul cu succes al subsetului de boli diseminate folosind regimuri chimioterapeutice sunt toate în concordanță cu un proces neoplazic. În plus, o demonstrație, utilizând sonde ADN legate de cromozomul X, a LCH ca proliferare monoclonală a oferit suport suplimentar pentru originea neoplazică a acestei boli. În timp ce clonalitatea este un atribut important al cancerului, prezența sa nu demonstrează că un proces proliferativ este neoplazic. Anomaliile citogenetice sau genomice recurente ar fi, de asemenea, necesare pentru a demonstra convingător că LCH este o afecțiune malignă.

Concluzie. Exemplul clinic prezentat indică necesitatea diagnosticului diferențial a bolilor manifestate printr-o erupție hemoragică (purpură idiopatică, histiocitoză, mastocitoză etc.). Deși LCH este rar întâlnită, cunoașterea caracteristicilor tabloului clinic al bolii va permite medicilor să efectueze în timp util o biopsie a pielii cu

examen histologic pentru a verifica diagnosticul și a prescrie o terapie rațională la o dată anterioară, ceea ce afectează semnificativ prognosticul bolii.

LCH este o tulburare destul de rară, cu un spectru larg de manifestări clinice nespecifice, creând dificultăți pentru diagnostic în primele zile de spitalizare. Diagnosticul este confirmat histologic prin biopsie tisulară.

Imagistica poate fi evidentă în radiografiile toracice cu modificări micronodulare și reticulare ale plămânilor cu formare de chist în cazuri avansate. RMN și CT de înaltă rezoluție pot prezenta noduli mici, cavități, cu chisturi cu pereți subțiri. Scanarea RMN a creierului poate arăta trei grupuri de leziuni, cum ar fi leziunile tumorale/granulomatoase, leziunile nontumorose/granulomatoase și atrofia.

BIBLIOGRAFIE:

1. Langerhans Cell Histiocytosis. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2020.
2. Kenneth L. McClain. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. 2019. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H42642367
3. Kenneth L. McClain. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. 2019. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis/print?search=histiocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987, 1(8526), p. 208–9. doi:10.1016/S0140-6736(87)90016-X. PMID 2880029. S2CID 54351490.
5. Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; Robbins, Stanley L. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. 2005, p. 701. ISBN 978-0-8089-2302-2.
6. Ladisch, Stephan. Histiocytosis Syndromes of Childhood. In Kliegman, Robert M.; Stanton, Bonita F.; St. Geme, Joseph; Schor, Nina; Behrman, Richard E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed.). Saunders. 2011, p. 1773–7. ISBN 978-1-4377-0755-7.
7. Juvet, Stephan. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Canadian Respiratory Journal*. 2010, 17(3), p. 55–62. doi:10.1155/2010/216240. PMC 2900147. PMID 20617216.
8. Stull, MA; Kransdorf, MJ; Devaney, KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics*. 1992, 12(4), p. 801–23. doi:10.1148/radiographics.12.4.1636041. PMID 1636041.
9. Langerhans Cell Histiocytosis - Patient UK. Retrieved 2007-05-10.
10. Kaltsas, GA; Powles, TB; Evanson, J; Plowman, PN; Drinkwater, JE; Jenkins, PJ; Monson, JP; Besser, GM; Grossman, AB. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, 85(4), p. 1370–6. doi:10.1210/jcem.85.4.6501. PMID 10770168.
11. Sholl, LM; Hornick, JL; Pinkus, JL; Pinkus, GS; Padera, RF. Immunohistochemical analysis of langerin in langerhans cell histiocytosis and pulmonary inflammatory and infectious diseases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007, 31(6), p. 947–52. doi:10.1097/01.pas.0000249443.82971.bb. PMID 17527085. S2CID 19702745.
12. Broadbent, V.; Davies, E.G.; Heaf, D.; Pincott, J.R.; Pritchard, J.; Levinsky, R.J.; Atherton, D.J.; Tucker, S. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. *Lancet*. 1984, 1(8371), p. 253–4. doi:10.1016/S0140-6736(84)90127-2. PMID 6142997. S2CID 46217705.
13. Filippi, Paola; De Badulli, Carla; Cuccia, Mariaclara; Silvestri, Annalisa; De Dametto, Ennia; Pasi, Annamaria; Garaventa, Alberto; Prever, Adalberto Brach; del Todesco, Alessandra; Trizzino, Antonino; Danesino, Cesare; Martinetti, Miryam; Arico, Maurizio. Specific polymorphisms of cytokine genes are associated with different risks to develop single-system or multi-system childhood Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2006, 132(6), p. 784–7. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05922.x. PMID 16487180.
14. Steen, A.E.; Steen, K.H.; Bauer, R.; Bieber, T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *British Journal of Dermatology*. 2001, 145(1), p. 137–140. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04298.x. PMID 11453923. S2CID 34121488.

¹MIȘINA ANA, ^{2,4}ȘCERBATIUC-CONDUR CORINA, ^{2,4}MALCOVA TATIANA, ^{3,4}ȘOR ELINA, ^{2,4}MIȘIN IGOR

SARCINA ECTOPICĂ RETROPERITONEALĂ – VARIANTĂ DE ECTOPIE RARĂ

¹Secția Ginecologie Chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului, ²Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, ³Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ⁴IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

SARCINA ECTOPICĂ RETROPERITONEALĂ – VARIANTĂ DE ECTOPIE RARĂ

Mișina Ana, Șcerbatiuc-Condur Corina, Malcova Tatiana, Șor Elina, Mișin I.

Cuvinte-cheie: ectopic, sarcină, extraperitoneală, retroperitoneală

Sarcina ectopică retroperitoneală este una dintre variantele de ectopie rară, care prezintă un șir de provocări. Unul dintre cel mai importanți factori de risc este fertilizarea *in vitro* și intervențiile la nivel tubar. Tabloul clinic este unul divers, lipsesc semnele clinice patognomonice, acestea variind de la lipsa simptomelor sau prezența unor semne ușoare, până la șoc hemoragic în urma eruperii sarcinii. Este divizată conform localizării în sarcină ectopică retroperitoneală pelviană și abdominală. Metodele imagistice utile în sensul diagnosticării preoperatorii, care furnizează date suficiente despre localizare și permit evaluarea preoperatorie sunt ultrasonografie, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică. Tratamentul de elecție este cel chirurgical.

SUMMARY

ECTOPIC RETROPERITONEAL PREGNANCY: A TYPE OF RARE ECTOPY

Mishina Anna, Șcerbatiuc-Condur Corina, Malcova Tatiana, Shor Elina, Mishin I.

Keywords: ectopy, pregnancy, extraperitoneal, retroperitoneal

Retroperitoneal ectopic pregnancy is one of the rare variants of ectopia, with a lot of management challenges. One of the most important risk factors is *in vitro* fertilization and tubal interventions. It does not show pathognomic clinical signs, ranging from the absence of symptoms or the presence of mild signs, to hemorrhagic shock. It is divided according to its location in pelvic and abdominal retroperitoneal ectopic pregnancy. Useful imaging methods for preoperative diagnosis, which provide sufficient data about size and localization and allow preoperative evaluation, are ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging. The treatment of choice is surgery.

Generalități. Sarcina ectopică este definită drept implantarea ovulului fecundat în afară cavității uterine. Conform datelor din literatura de profil, cca 95% dintre ectopii au sediul în trompele uterine [1, 2]. Sarcina ectopică abdominală este una dintre cele mai rare variante de ectopie [1]. În pofida incidenței scăzute, sarcina ectopică retroperitoneală (SER) trebuie luată în considerație la stabilirea diagnosticului, pentru că poartă un important risc de mortalitate maternă, estimat de a fi de 7-8 ori mai mare decât în cazul sarcinilor tubare [2]. Acest fapt este datorat, în mare parte localizării SER, care foarte des poate implica vasele magistrale [1].

Actualmente, în literatura de profil sunt prezentate doar cazuri sporadice de SER, dar la care variază semnificativ tabloul clinic: de la lipsa semnelor clinice, până la șoc hipovolemic cu potențial letal [1].

Pentru prima dată în literatura de specialitate figurează

noțiunea și raportul unui caz de sarcină extraperitoneală în anul 1953 de către S.A. Wolfe [3].

Etiopatogenie. Deși aparent este o temă cu multiple semne de întrebare, nu este pe deplin elucidată din perspectiva tuturor aspectelor, în special ale celor etiopatogenetice. Anterior, unul dintre cei mai importanți factori de risc este considerat fertilizarea *in vitro* și transferul de embrioni [1, 4]. Sunt trasate câteva mecanisme posibile de apariție a SER: (I) translocarea în spațiul retroperitoneal a ovulului fertilizat prin intermediul vaselor limfatice și sangvine [2], explicație plauzibilă pentru argumentarea localizării frecvente a sarcinii adiacent de vasele magistrale, în special aortă; (II) existența unei fistule dintre cavitatea uterină și spațiul retroperitoneal [5]; (III) plasarea din greșeală a embrionului direct în spațiul retroperitoneal [6]; (IV) plasarea și dezvoltarea embrionului în spațiului

retroperitoneal din cauza peristaltismului intestinal [7]; (V) migrarea embrionului în spațiul retroperitoneal din cauza unui defect peritoneal congenital [8-11]. Mai este invocat și mecanismul de invazie a spațiului retroperitoneal de către țesutul trofoblastic implantat în peretele posterior al cavității peritoneale, în acest caz fiind definite drept sarcină ectopică retroperitoneală secundară [5].

Este binecunoscut faptul că sarcinile ectopice în urma utilizării tehnicilor de fertilizare asistată au o incidență de aproximativ 8 ori mai mare decât la populația generală și ajunge la 5% dintre sarcinile postfertilizare [12-14]. Acestea sunt relaționate transferului de embrion, iar unul dintre factorii majori de risc este patologia tubară în anamneză [13].

Incidență. SER este o patologie extrem de rară, fiind raportate un număr limitat de cazuri în literatura medicală actuală, majoritatea fiind cazuri clinice unice. Există dezbateri referitor la numărul total de cazuri prezentat în literatură de specialitate. În revista literaturii publicată de către Huang X. și coaut. (2019) sunt raportate 28 cazuri de SER în perioada a două decade, până în anul 2019 [15]. Eisner SM și coaut. (2019) raportează 14 cazuri de SER înregistrate în perioada aa. 2007-2019 [2].

Pentru realizarea acestui articol au fost studiate sursele bibliografice din baza de date on-line PubMed. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: „*ectopic*”, „*pregnancy*”, „*extraperitoneal*”, „*retroperitoneal*”. A fost cercetată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele colectate fiind analizate și comparate. Au fost identificate 38 cazuri de SER [1, 3, 5-11, 14-40], dintre care 21 în perioada de timp aa. 2010-2021 [1, 5-7, 15-18, 20, 22-27, 29, 30, 34-36, 41] elucidate în tabelul 1. Doar un singur articol, publicat de către Huang X. și coaut. (2019) cuprinde prezentarea de două cazuri clinice [15], restul articolelor disponibile actualmente fiind prezentări de cazuri unice. Nu există un protocol standardizat de abordare și tratament a pacienților diagnosticați cu SER. Vârsta pacienților a variat de la 19 la 38 ani, medie fiind 32.2 ani pentru pacienții raportate în perioada aa. 2010-2021. Majoritatea pacienților au prezentat o anamneză ginecologică agravată, fiind supuse intervențiilor la nivel tubar în antecedente: salpingectomie dreaptă [2, 8, 17, 25, 27, 30], salpingectomie stângă [18, 26], bilateral [9, 11, 15, 20, 31], salpingostomie [15]. Intervențiile tubare sunt un factor de risc important în realizarea ectopiilor, inclusiv retroperitoneale, din considerentul migrării embrionului prin bonturile tubare, fie prin crearea comunicării cu spațiul retroperitoneal [26]. Anticipând, putem să concluzionăm că ligaturarea cu fire neresorbabile a bonturilor tubare ar putea fi un element de profilaxie a ulterioarelor sarcini. Astfel, Reid F. și coaut. (2003) atenționează clinicienii că trebuie să aibă o vigilență sporită, pentru că un istoric

de salpingectomie bilaterală nu exclude o potențială sarcină extrauterină [31]. În aceeași ordine de idei, un alt factor de risc foarte important stabilit la majoritatea pacienților raportate este fertilizarea *in vitro* (FIV), prin cele câteva mecanisme posibile: iatrogenie cu amplasarea greșită a ovulului, plasarea prea profund în endometru cu ulterioară migrare prin intermediul vaselor limfatice. În cazurile raportate, 9 pacienți au beneficiat de FIV, dintre care: de 3 ori – 5 pacienți [8, 9, 11, 26, 30, 31], 2 proceduri – 2 pacienți [15, 27] și o singură procedură – 1 [20]. În mediu, simptomatica la pacienții supuse FIV a apărut la 38.6 zile, fiind raportat un caz cu anamneză de FIV cu 3 ani anterior de sarcina ectopică retroperitoneală, în acest caz nefiind demonstrativă legătura dintre actul medical și SER [15]. Defecte la nivel de peritoneu și comunicare cu spațiul retroperitoneal a fost raportat de către Yang Y. (2018) – 0.5x0.3 cm și Yang M. și coaut. (2017) – defect de cca 1 cm la nivelul ligamentului sacrocervical [5, 16].

Clasificare și localizare SER. În dependență de factorul etiologic SER poate fi divizată în primară – implantarea directă în spațiul retroperitoneal, și secundară – concreșterea unei sarcini ectopice abdominale cu invazia în spațiul retroperitoneal. Din punct de vedere anatomic, SER la fel poate fi clasificată în două grupe: SER pelviană și SER abdominală [42]. Sunt considerate drept SER pelvine cele situate inferior de artera și vena iliacă comună, cel mai frecvent în fosa obturatorie, acest tip fiind cel mai frecvent subdiagnosticat preoperator. SER abdominală este definită sarcina la care sacul gestațional este determinat în jurul arterei și venei iliace comune, dar și aorta abdominală și vena cavă inferioară. Conform datelor publicate de către OuYang Z. și coaut. (2021) cca 34.6% dintre SER raportate sunt pelviene și 65.4% sunt abdominale [42]. Localizarea anatomică a sacului gestațional este foarte importantă, atât din perspectiva simptomatice cât și a complicațiilor posibile, din cauza frecvenței mari de implicare a vaselor magistrale din spațiul retroperitoneal și potențialului letal mult crescut. Din cele 38 cazuri elucidate în literatura de profil, în 9 cazuri sacul gestațional a fost relaționat către aorta, fapt explicabil prin prezența ganglionilor limfatici paraaortali, ca un posibil mecanism de apariție [1, 2, 13, 15, 18, 20, 26, 28, 36]; în alte 3 cazuri a fost implicată vena cavă inferioară [14, 15, 22], 4 cazuri cu implicare a ambelor vase de importanță vitală, atât aorta, cât și vena cavă inferioară [6, 11, 17, 25]. În 3 rapoarte a fost stabilită SER la nivel de fosa obturatorie [10, 27, 41]. Guan Z. și coaut. (2015) prezintă cazul pacientei care a fost diagnosticată cu SER la nivel de pancreas și a necesitat intervenție laborioasă de rezecție pancreatică [35]. Comparabil cu cavitatea trompelor, spațiul retroperitoneal este un spațiu cu mult mai mare, astfel sacul gestațional poate ajunge de dimensiuni mari, fapt ce implică riscuri suplimentare [42].

Tabelul 1.

Cazuri de sarcină ectopică retroperitoneală (aa. 2010 – 2021)

nr	Autor/anul	Vârsta	G/P	Amenoree (zile)	FIV	β-HCG mIU/ml	Diagnostic	Localizare	Tratament
#1	Persson J. (2010) ²⁷	33	3/1	44	da/2	18 032	USG + LD	fosa obturatorie dreaptă	Laparoscopie robotic asistată
#2	Milićević S. (2010) ²⁹	36	6/5	39 săpt.	nu	NR	nu	porțiune interstițială tubară dreaptă	histerectomie supraceruală, anexectomie
#3	Okorie CO. (2010) ²²	28	4/3	47	nu	NR	USG	anterior de VCI și aortă	MTX + Laparotomie
#4	Martínez-Varea A. (2011) ²⁴	37	2/1	43	da	7787	USGt	adiacent ligamentului uterosacral stâng	RPR laparoscopic
#5	Chishima F. (2013) ³⁴	33	3/2	49	nu	3100	USG + TC	fascia Gerota	Laparotomie cu RSR
#6	Liang C. (2014) ²⁶	26	2/0	90	da/2	1076	USG + TC	adiacent aorta, vasele gonadale și vena renală st.	Laparotomie cu RSR
#7	Jiang W. (2014) ²⁵	33	3/2	54	nu	18 920	USG+TC + IRM	atașată de VCI și aortă inferior de duoden	Laparotomie
#8	Guan Z. (2015) ³⁵	30	1/0	36	nu	2500	USG + IRM	coada pancreas și hilul lienal	MTX + Rezecție pancreas/splenectomie laparoscopic
#9	Yang M. (2017) ¹⁶	32	5/1	38	nu	1880	LD	lateral de ligamentul sacrocervical	RSR laparoscopic
#10	Wang L. (2017) ³⁶	32	4/1	43	nu	17 853	USG + TC	anterior aortă	MTX + embolizare+ Laparotomie cu RSR
#11	Ouassour S. (2017) ¹⁸	35	4/2	49	nu	60 000	USG + IRM	lateral aortă	Laparotomie cu RSR
#12	Zhang M. (2018) ²³	29	NR	60	nu	16 453	USG	lateral aortă	RSR
#13	Veleminsky M. (2018) ⁶	38	NR	49	nu	33 742	USG + LD	superior de VCI	RSR
#14	Yang Y. (2018) ⁵	34	2/0	52	nu	6803	TC	parietal	RSR
#15	Pak JO. (2018) ⁷	30	4/3	62	nu	40 532	USG + laparotomie exploratorie	retoperitoneum	Laparotomie, urmată de relaparotomie cu RSR
#16	Lu Q. (2019) ¹⁷	31	2/1	54	nu	47 440	USG	adiacent aorta și VCI	RSR laparoscopic
#17	Huang X. (2019) ¹⁵	31	2/0	65	da	97 333	USG + TC+ IRM	între aorta și VCI (nivel L3)	Injectare locală MTX
#18		37	4/1	65	da/1	92 079	USG + IRM	sub hilul renal drept și lateral de aortă	Injectare locală MTX
#19	Wang X. (2020) ³⁰	33	6/1	62	da	74 678	USG+ TC	psoas mare stânga	MTX Laparotomie cu RSR
#20	Le MT. (2020) ³⁰	31	NR	41	da	20 625	USG + TC	lateral de aortă	Laparotomie cu RSR
#21	Hou Q. (2021) ¹	29	2/1	48	nu	28 746	USG + Puncție + LD + TC	între aorta și iliaca stângă	Mifepriston, apoi laparotomie
#22	Shi Q. (2021) ⁴¹	NR	NR	40	NR	19 995	USG	fosa obturatorie	MTX + RSR

G – gestații; **P** – paritate; **USG** – ultrasonografie; **USGt** – ultrasonografie tranvaginală; **LD** – laparoscopie diagnostică; **TC** – tomografie computerizată; **IRM** – imagistică prin rezonanță magnetică; **VCI** – vena cavă inferioară; **MTX** – Metrotrexate; **RSR** –rezecția sarcinii retroperitoneale; Nr – nu este raportat.

Tablou clinic. Cele mai comune simptome ale unei sarcini ectopice sunt: amenoreea, durerea abdominală și formațiunea pelviană palpabilă [1]. SER are simptome atipice, care variază ca intensitate și des sunt confundate, din cauza că un astfel de diagnostic nu este luat în calcul de către clinicieni. Sunt raportate cazuri când manifestările prezintă pericol pentru viață și necesită rezolvare imediată, în pofida diagnosticului incert. În literatura de profil actualmente sunt relevate câteva cazuri de SER eruptă complicată cu șoc hemoragic, cu instabilitate hemodinamică la paciente diagnosticate cu SER [1, 5, 7]. Și invers, există prezentări de caz când amenoreea a fost unicul simptom care a făcut pacientele să se adreseze

la specialist [6, 15, 18, 41]. Sângerarea vaginală nu este un simptom specific pentru SER, dar a fost înregistrat într-un șir de cazuri [10, 14, 17, 21, 27, 28, 31]. În mediu pacientele s-au adresat la instituția medicală la 54.4 zile de amenoree (min. – 35, max. – 140 zile). Milićević S. și coaut. (2010) raportează naștere la termen în urma SER cu localizarea în porțiunea interstițială tubară pe dreapta cu concreștere în spațiul retroperitoneal, a unui făt viu, de 2800 g, scor Apgar 9 [29].

Cel mai comun simptom înregistrat este durerea abdominală cu divers sediu, care important de menționat nu reflectă sediul ectopiei, doar întârzie diagnosticul [2, 5, 7-10, 13, 16, 17, 20, 22, 24-26, 28, 31, 32, 34, 35],

care diferă ca intensitate în dependență de integritatea sacului gestațional, devenind severă când acesta erupe cu ulterioara dezvoltare a unui hematoma retroperitoneal cu iritarea peritoneului [42]. Eruperea și hemoragia în SER sunt periculoase din considerentul de potențială implicare a vaselor de calibru mare de la acest nivel. Cantitatea medie de sânge pierdut estimat intraoperator, dintre cazurile disponibile, la pacientele cu SER eruptă este de 1750 ml, iar volumul sanguin pierdut a oscilat până la maximum de 2500 ml [5, 7, 8, 33]. Volumul pierderilor sangvine a variat în dependență de integritatea sacului gestațional, fiind masive în cazul celor cu erupere sau neglijabile în momentul intervențiilor explorative, care a permis înlăturarea produsului de concepție fără pierderi sangvine.

Diagnostic. Studdiford WD. (1942) a elaborat și introdus patru criterii utile pentru diagnosticul sarcinii ectopice abdominale primare: (i) ovare și anexe normale, fără semne de lezare recentă sau în antecedente; (ii) absența unei fistule utero-placentare; (iii) prezența sarcinii relaționată exclusiv cu suprafața peritoneală; (iv) sarcină recentă, pentru excluderea posibilității implantării secundare [43].

Prezența semnelor indirecte de sarcină, amenoreea dar și nivelul elevat de β -HCG, FIV recent sunt argumente plauzibile pentru stabilirea diagnosticului de SE, dar niciodată suspjecției de SER. La toate pacientele raportate a fost testat nivelul de β -HCG, care a fost elevat în toate cazurile, fiind în mediu 26 018 mIU/ml.

Ultrasonografia (USG), tomografia computerizată (TC) și IRM (imagistica prin rezonanță magnetică) sunt metodele imagistice electiv pentru diagnosticarea SER [42]. Cel mai frecvent a fost raportată utilizarea USG transabdominale – 15 cazuri [6, 8, 9, 11, 14-18, 20-23, 25, 32]. USG permite depistarea sacului gestațional, embrion sau bătăile cardiace fetale, fiind ades superioară ca informativitate și accesibilitate TC și IRM [42]. TC și IRM oferă date detaliate despre implicarea structurilor adiacente, localizarea de certitudine în raport cu vasele magistrale. OuYang Z. și coaut. (2021)[42] au trasat câteva criterii care trebuie luate în considerație în momentul de examinare a unei paciente suspecte la ectopie: (I) atunci când există suspjecție argumentată a unei SER, dar examinarea imagistică nu a oferit date concludente, se recurge imediat la următoarea investigație, pentru a nu întârzia momentul diagnostic și crește riscurile de complicații; (II) în cazul erupției, lichidul sau hematoma va fi situat retroperitoneal, fapt ușor de determinat la TC sau IRM, cum a fost evidențiat în cazul clinic raportat de către Yang Y. și coaut. (2018) [5]. Însă nu toate cazurile sunt bine definite din punct de vedere diagnostic, pentru că lezarea peritoneului rezultă în răspândirea și diagnosticul devine dificil [43]. Diagnosticul preoperator de SER a fost suspectat într-un număr limitat de cazuri [1, 5, 17, 23, 27]. Drept diagnostic diferențial cel mai frecvent este suspectată o sarcină ectopică cu sediu neidentificat,

sarcină ectopică eruptă. Astfel, la o pacientă de vârstă reproductivă, care prezintă amenoree și nivel elevat al gonadotropinei corionice (β -HCG) și durere abdominală necesită investigare ultrasonografică inițial, aceasta fiind o metoda eficientă, neiradiantă și cu costuri mici, dar care are un rol important în cazul suspjecției de sarcină ectopică abdominală [44, 45].

Tratament. Tratamentul chirurgical este cel de elecție și presupune o adevărată provocare pentru medicii clinicieni. În pofida acestui fapt, Bae SU și coaut. (2009) afirmă faptul că pentru anumite paciente tratamentul medicamentos cu Metotrexat trebuie luat în considerație [14]. Farquhar CM. (2005) menționează despre posibilitatea managementului expectativ-conservativ, dacă cazul corespunde câtorva criterii: sac gestațional mai mic de 4 cm, lipsa lichidului liber intraabdominal, dar și concentrația de β -HCG mai mica de 5000 mIU/ml [46]. Au fost raportate cazuri de rezolvare ale SER non-chirurgicale cu utilizarea Metotrexatului injectat local sub control ghidat tomografic. Ambele cazuri sunt descrise de Haung X. și coaut. (2019), fiind și unicul articol cu două cazuri descrise [15]. În celelalte cazuri unde a fost descrisă utilizarea Metotrexatului, aceasta a fost urmat de tratament chirurgical, fie laparoscopic sau abord deschis [1, 30, 35, 36]. Okorie CO. și coaut. (2010) relatează despre cazul pacientei de 28 ani, care a fost supusă intervenției deschise pentru suspjecție de sarcină ectopică cu erupere [22]. La revizia cavității peritoneale nu au fost depistate modificări patologice, iar la inspecția minuțioasă a fost determinată o formațiune de cca 4 cm, situată reproperitoneal, adiacent de aorta. A fost luată decizia intraoperatorie de a păstra formațiunea din considerentul riscului crescut de lezarea vaselor magistrale și hemoragiei masive. După 9 zile de administrarea intramusculară a 100 mg Metotrexat, pacienta a necesitat reintervenție din considerentul durerii intense și creșterii în dimensiuni a formațiunii: de la 3.8x4.1 cm la 8.2x6.6 cm [22].

Abordul laparoscopic a devenit *gold-standart* în tratamentul sarcinilor ectopice tubare, fiind demonstrată avantajul față de laparotomie, în special la pacientele care nu prezintă semne de erupere și șoc hemoragic [46, 47]. Este demonstrată superioritatea laparoscopiei anume din considerentul micșorării pierderilor sangvine, timpului operator, duratei de spitalizare [47]. În pofida tuturor acestor avantaje, laparoscopia este dificilă în cazul SER, din motivul structurilor vasculare adiacente, necesității de mobilizare a mesocolonului și organelor intraabdominale pentru sporirea vizibilității [14]. Dintre cazurile raportate, abordul laparoscopic a fost preferat doar în 6 cazuri [14, 16, 17, 24, 27, 33], dintre care Person J. și coaut. (2010) relatează despre cazul de SER la o pacientă de 38 ani, cu SER localizată în fosa obturatorie care a fost rezolvată cu ajutorul chirurgiei robotice [27]. Cel mai frecvent hemostaza a fost obținută prin utilizarea de coagulare bipolară [16-18, 26, 27].

Pentru rezultate mai favorabile, în cazul SER se

recomandă abordarea de către echipe multidisciplinare, formate din ginecolog-obstetrician și chirurg [5, 18, 20]. În pofida faptului că intervenția chirurgicală și excizia presupun multiple riscuri, doar în trei cazuri aceasta a fost înlăturată parțial, în restul dintre raporturile prezentate fiind posibilă excizia completă [10, 17, 28], ceea ce demonstrează faptul că deși sunt adiacente vaselor, acesta nu infiltrază peretele vascular [42]. De acest fapt depinde și nivelul de β -HCG care scade drastic în urma înlăturii complete a sacului gestațional, și care devine negativă la 7-8 zi, dar fiind înregistrat și caz clinic când nivelul a scăzut doar la a 16-a zi postoperator [24], până la 4 săptămâni postoperator [7]. Dimensiunile sacului variază în directă dependență de termenul de gestație, în mediu, conform datelor disponibile din perioada 2010-2021, acesta a constituit 5,84 cm, minim – 2 cm [36], iar maxim atestat – 12 cm [5]. Examenul histologic al speciemenelor postoperatorii relevă țesut cu vilozități coriale, țesut decidual, țesut trofoblastic [5, 16, 24, 26, 27, 34, 35] și țesut embrionic [22, 23, 36].

Concluzii. Sarcina ectopică retroperitoneală este o variantă de ectopie foarte rară, cu un mecanism etiopatogenetic nedefinit în totalitate, FIV fiind unul dintre principalele factori de risc. Diagnosticul preoperator este dificil de stabilit din considerentul lipsei semnelor patognomonice durerea abdominală fiind cel mai comun simptom. USG, TC și IRM sunt metode imagistice care oferă informații elocvente despre dimensiuni, localizare și implicarea structurilor adiacente. Metoda electivă de tratament este înlăturarea chirurgicală. Poate fi luat în considerație și tratamentul cu Metotrexat, deși este evidențiată în literatură tendința de eșec al acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. Hou Q, Xin L, Jian L, Pan J, Chen L, Song W. Retroperitoneal ectopic pregnancy: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(3):1186-1190.
2. Eisner SM, Ebert AD, David M. Rare ectopic pregnancies - A literature review for the period 2007-2019 on locations outside the uterus and fallopian tubes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(7):686-701.
3. Bradford WZ. Extraperitoneal pregnancy with masive retroperitoneal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 1958;11(6):722-4.
4. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-30.
5. Yang Y, Liu Z, Song L, Liu H, Li L, Meng Y. Diagnosis and surgical therapy of the retroperitoneal ectopic pregnancy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;49:21-24
6. Veleminsky M, Stepanek O, Koznar P, Michal M, Mainzerová P, Stikova Z. A rare case of ectopic pregnancy - retroperitoneal ectopic pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;39(3):156-159
7. Pak JO, Durfee JK, Pedro L, Osborne A, Larkins-Pettigrew M. Retroperitoneal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1491-1493.
8. Ferland RJ, Chadwick DA, O'Brien JA, Granai CO 3rd. An ectopic pregnancy in the upper retroperitoneum following in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol.* 1991;78(3 Pt 2):544-6.
9. Dmowski WP, Rana N, Ding J, Wu WT. Retroperitoneal subpancreatic ectopic pregnancy following in vitro fertilization in a patient with previous bilateral salpingectomy: how did it get there? *J Assist Reprod Genet.* 2002;19(2):90-3.
10. Lin JX, Liu Q, Ju Y, Guan Q, Wu YZ, Zheng N. Primary obturator foramen pregnancy: a case report and review of literature. *Chin Med J (Engl).* 2008;121(14):1328-30.
11. Iwama H, Tsutsumi S, Igarashi H, Takahashi K, Nakahara K, Kurachi H. A case of retroperitoneal ectopic pregnancy following IVF-ET in a patient with previous bilateral salpingectomy. *Am J Perinatol.* 2008;25(1):33-6.
12. Assisted reproductive technology in the United States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril.* 2000;74(4):641-53; discussion 653-4.
13. Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71(2):282-6.
14. Bae SU, Kim CN, Kim KH, Hwang IT, Choi YJ, Lee MK, Cho BS, Kang YJ, Park JS. Laparoscopic treatment of early retroperitoneal abdominal pregnancy implanted on inferior vena cava. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(4):e156-8.
15. Huang X, Zhong R, Tan X, Zeng L, Jiang K, Mei S, Ye Z, Luo X. Conservative management of retroperitoneal ectopic pregnancy by computed tomographic-guided methotrexate injection in the gestational sac: 2 case reports and literature review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(6):1187-1192.
16. Yang M, Cidan L, Zhang D. Retroperitoneal ectopic pregnancy: a case report and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):358
17. Lu Q, Zhang Z, Zhang Z. Laparoscopic management of retroperitoneal ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(3):405-406
18. Ouassour S, Filali AA, Raiss M, Bezad R, Tazi Z, Alami MH, Bennani J, Dafiri R. Retroperitoneal ectopic pregnancy: Diagnosis and therapeutic challenges. *Case Rep Surg.* 2017;2017:9871865.
19. Hall JS, Harris M, Levy RC, Walrond ER. Retroperitoneal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973;80(1):92-4.
20. Le MT, Huynh MH, Cao CH, Hoang YM, Le KC, Dang VQ. Retroperitoneal ectopic pregnancy after

- in vitro fertilization/embryo transfer in patient with previous bilateral salpingectomy: A case report. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(3):418-419.
21. Lee JW, Sohn KM, Jung HS. Retroperitoneal ectopic pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(5):1600-1.
 22. Okorie CO. Retroperitoneal ectopic pregnancy: is there any place for non- surgical treatment with methotrexate? *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):1133-6.
 23. Zhang M, Qin LL. A case of retroperitoneal para-aortic ectopic pregnancy detected by sonography. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(6):412-414.
 24. Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Payá V, Morcillo I, Martín E, Pellicer A. Retroperitoneal ectopic pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2433.e1-3.
 25. Jiang W, Lv S, Sun L, Singer G, Xu C, Lu X. Diagnosis and treatment of retroperitoneal ectopic pregnancy: review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4):205-10.
 26. Liang C, Li X, Zhao B, Du Y, Xu S. Demonstration of the route of embryo migration in retroperitoneal ectopic pregnancy using contrast-enhanced computed tomography. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(3):849-52.
 27. Persson J, Reynisson P, Måsbäck A, Epstein E, Saldeen P. Histopathology indicates lymphatic spread of a pelvic retroperitoneal ectopic pregnancy removed by robot-assisted laparoscopy with temporary occlusion of the blood supply. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(6):835-9.
 28. Sotus PC. Retroperitoneal ectopic pregnancy: a case report. *JAMA.* 1977;238(13):1363-4
 29. Miličević S, Jovanović D, Vilendecić Z, Ljubić A, Bozanović T, Niketić L. Full-term interstitial retroperitoneal pregnancy with delivery of a healthy infant. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(4):869-71.
 30. Wang X, Ma D, Zhang Y, Chen Y, Zhang Y, Liu Z, Bi X, Wu X, Fan J. Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):542.
 31. Reid F, Steel M. An exceptionally rare ectopic pregnancy. *BJOG.* 2003;110(2):222-3.
 32. Meire I, van Heusden A, Roukema MS, Niezen RA, Dhont M. A retroperitoneal pregnancy of an anencephalic fetus. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(5):518-9.
 33. Chang YL, Ko PC, Yen CF. Retroperitoneal abdominal pregnancy at left paracolic sulcus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(6):660-1.
 34. Chishima F, Kato-Suzuki E, Ichikawa G, Hayashi C, Ohni S, Yamamoto T. Rare case of primary peritoneal pregnancy infiltrated into the Gerota's fascia of the right kidney. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):1073-6.
 35. Guan Z, Li HF, Guo LL et al. Management of pancreatic ectopic pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):629-631
 36. Wang L, Tong X, Li H et al. Case report an early extra peritoneal ectopic pregnancy successfully treated with laparoscopy: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(2):3855-3859.
 37. Terrier JP, Garcia S, Hardwigsen J, D'Ercole C, Andrac-Meyer L, Charpin C. Grossesse ectopique rétro-péritonéale: à propos d'un cas [Retroperitoneal ectopic pregnancy: report of a case]. *Ann Pathol.* 1998;18(3):201-2. (*in French*)
 38. Lazarov L. Riadük sluchaï na retroperitonealno razpolozhena izvünmatochna bremennost [A rare case of a retroperitoneally situated extrauterine pregnancy]. *Akush Ginekol (Sofia).* 1993;32(2):40-1. (*in Bulgarian*)
 39. Pollmann H. [A full-term, retroperitoneally developed extra-uterine pregnancy]. *Zentralbl Gynakol.* 1961;83:1545-52. (*in German*)
 40. Savitskii AG. Retroperitoneal pregnancy. *Akush Ginekol (Mosk).* 1978;(2):63-4.
 41. Shi Q, Wang X, Wang X. A rare case of ectopic pregnancy: Posterior ectopic pregnancy of the iliac vessels. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;153(2):359-360.
 42. OuYang Z, Wei S, Wu J, Wan Z, Zhang M, Zhong B. Retroperitoneal ectopic pregnancy: A literature review of reported cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:113-118.
 43. Studdiford W D. Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;44:487-91
 44. Wang J, Su Z, Lu S, Fu W, Liu S, Jiang X, Tai S. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(2):235-242.
 45. Ramphal SR, Moodley J, Rajaruthnam D. Hepatic pregnancy managed conservatively. *Trop Doct.* 2010;40(2):121-2.
 46. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366(9485):583-91.
 47. Takacs P, Chakhtoura N. Laparotomy to laparoscopy: changing trends in the surgical management of ectopic pregnancy in a tertiary care teaching hospital. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(3):175-7.

ELINA ȘOR^{1,2}, CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR¹, I. MIȘIN^{1,2}, ANA MIȘINA³

SARCINA SPLENICĂ PRIMARĂ

¹Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul chirurgie hepato-pancreato-biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ²IMSP Institutul de Medicină Urgentă, ³Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

SARCINA SPLENICĂ PRIMARĂ

Cuvinte-cheie: sarcină ectopică, sarcina splenică primară, diagnostic, management

Sarcina splenică primară reprezintă cea mai puțin comună formă de sarcină ectopică. Recunoașterea acestei forme rare de sarcină este crucială, din cauza riscului de sângerare și deces și ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al abdomenului acut la femeile de vârstă reproductivă. Deși identificarea sarcinii splenice primare reprezintă o provocare diagnostică dificilă, examenul imagistic precoce cu utilizarea ecografiei și tomografiei computerizate, sensibilitatea îmbunătățită a testelor pentru gonadotropină corionică umană în urină și serul sangvin poate reduce sau evita un diagnostic eronat. Prin urmare, diagnosticul precoce al sarcinii splenice primare este crucial și poate preveni situația ce pune viața în pericol.

SUMMARY

PRIMARY SPLENIC PREGNANCY

Key words: ectopic pregnancy, primary splenic pregnancy, diagnosis, management

Primary splenic pregnancy is the least common form of extrauterine pregnancy. Recognition of this rare form of gestation is of critical importance, owing to the risk of exsanguination and death, and should be considered in the differential diagnosis of acute abdomen in women of reproductive age. Although detection of primary splenic pregnancy poses a difficult diagnostic challenge, early imaging study with ultrasonography and computed tomography, improved sensitivity of urine and serum β -human chorionic gonadotropin tests could reduce or avoid the misdiagnosis. Therefore, early diagnosis of primary splenic pregnancy is crucial and may avoid life-threatening situation.

Introducere. Sarcina ectopică este definită drept implantarea unui ovul fecundat (fertilizat) oriunde, cu excepția cavității uterine, și are o incidență estimată de 19.7 la 1000 sarcini [1, 2]. Cel mai frecvent loc de implantare ectopică este în interiorul tubului uterin Fallopian, reprezentând 95.5% din toate cazurile [1, 2]. În pofida rarității lor, sarcinile extratubare sunt unele dintre cele mai grave complicații ale sarcinii [1, 3]. Aproximativ 1.3% din sarcinile ectopice sunt cele abdominale (excluzând sarcinile tubare, ovariene sau intraligamentare) și apar cu implantare directă pe suprafața peritoneală [2]. Incidența sarcinii abdominale (SA) este estimată la 1 din 8000 de nașteri [1, 5]. Ele pot pune viața în pericol, cu o rată de mortalitate maternă de 5.1 la 1000 de cazuri, care este de 7.7 ori mai mare decât riscul pentru alte sarcini ectopice și de aproximativ 90 de ori mai mare decât cea asociată cu sarcina intrauterină [1, 5].

Sarcinile abdominale sunt divizate în primare și secundare; iar cele secundare, care sunt mult mai frecvente, se

asociază cu ruptura tubară urmată de implantarea într-un al doilea loc (de exemplu, suprafața peritoneală) [1]. Prin urmare, SA primare provin din fertilizarea ovulului în cavitatea abdominală, fiind extrem de rare. Studdiford WD a descris următoarele criterii pentru sarcina abdominală primară: (1) trompele uterine și ovarele sunt normale și nu prezintă semne de deteriorare recentă; (2) nu există semne ale unei fistule uteroplacentare; și (3) o sarcină de cel mult 12 săptămâni cu elemente trofoblastice asociate exclusiv cu suprafața peritoneului. Al treilea criteriu arată că sarcina este suficient de imatură pentru a exclude posibilitatea implantării secundare în cavitatea abdominală după ruptura inițială a sarcinii tubare [6]. Sarcina abdominală primară a fost descrisă într-o varietate de organe extrapelviene, incluzând intestinul subțire și intestinul gros [7], omentul [8], ficatul [9], iar splina reprezintă unul dintre cele mai rare locuri pentru o gestație ectopică [1, 2].

Factorii de risc asociați cu sarcina abdominală sunt

similari cu cei ai altor sarcini ectopice și includ antecedente de boală inflamatorie pelviană, gestație ectopică, endometrioza, infertilitate cu fecundare ulterioară *in vitro* și chirurgia trompelor uterine în antecedente [1, 10, 14].

Diagnosticul preoperator este dificil, deoarece, de regulă, pacientele sunt internate în departamentul de urgență cu semne clinice de șoc și hemoperitoneu [1].

Material și metode. Au fost studiate surse din literatura internațională cu o atenție deosebită pentru cercetările privind elucidarea rezultatelor referitoare la managementul sarcinii splenice primare. Analiza bazei de date *PubMed* cu utilizarea cuvintelor - cheie (*MeSH Terms*): „*primary splenic pregnancy*”, „*primary lienal pregnancy*” a relevat cazuri unice descrise în literatura de specialitate și prezentate în tabelul 1.

Tabel 1.

Sarcina splenică primară publicată în aa 1977 – 2019

nr	Autor, anul publicației	Vârsta, ani	Diagnosticul preoperator	Localizare	β-hCG, (IU/L)	Mărime (cm)	Sarcina, săptămâni	Managementul
#1	Mankodi RC et al. (1977) ³	27	SE ruptă	NR	NR	3,0	NR	LpS
#2	Reddy KS et al. (1983) ²¹	24	SE	Polul inferior	NR	2,0	DIU 2 luni	LpS
#3	Huber DE et al. (1984) ²⁷	23	SE ruptă	Laterală	+	NR	6 SA	LpS
#4	Caruso V et al. (1984) ²⁰	27	SE ruptă	Polul superior-posterior	+	2,8	6 SA	LpS
#5	Tntachamroon T et al. (1986) ²⁸	24	SE	Polul superior-posterior	NR	2,0	DIU 8 luni	LpS
#6	Larkin JK et al. (1988) ¹⁸	27	SE	Polul superior	+	2,0	8 SA	LpS
#7	Yackel DB et al. (1988) ¹⁹	27	SE	Reg. centrală	NR	3,0	9 SA	LpS
#8	Kahn JA et al. (1989) ²⁹	30	Hemoperitoneum de origine necunoscută	Partea dorsală	26000	6,0	8 SA	LpS
#9	Cormino G et al. (2003) ²⁴	37	SE ruptă	Hil	9278	3,0	DIU 2 ani	LpS
#10	Kalof AN et al. (2003) ¹	29	Ruptura splinei	Polul inferior	2544	3,5	8 SA	LpS
#11	Kitade M et al. (2005) ¹⁵	37	SE	Polul inferior	20000	4,0	5 SA fertilizare <i>in vitro</i>	LpS
#12	Yagil Y et al. (2007) ¹³	33	SE	Hil	42380	3,5	6 SA	LsS
#13	Gang G et al. (2010) ³³	32	Sarcina primară splenică	NR	38913	0,4	6 SA	Laparoscopic injecție de metotrexat
#14	Siddiqui MN et al. (2011) ³⁵	30	Sarcina primară splenică	NR	NR	NR	NR	LpS
#15	Ji Y et al. (2015) ³²	34	SE	Polul inferior	+	7,0	14 SA	LpS
#16	Biolchini F et al. (2015) ¹⁴	41	SE	Polul superior	8980	2,0	NR	LsS
#17	Zhang Yet al. (2015) ²³	19	SE	Hil	20072	1,5	6 SA	LpS
#18	Python JL et al. (2016) ²⁶	21	SE	Polul inferior	13700	3,0	8 SA	Injecție percutanată de metotrexat+KCl
#19	Klang E et al. (2016) ²⁵	35	SE	Polul inferior	71000	4,5	NR	Injecție percutanată de metotrexat+KCl
#20	Gao H et al. (2017) ²²	27	SE	Polul inferior	169959	5,0	8 SA	LpS
#21	Wu L et al. (2018) ¹¹	29	Sarcina primară splenică	Polul inferior	16669	3,0	7 SA	LpS
#22	Xu Y et al. (2018) ¹⁷	27	SE	Hil	711431	8,5	12 SA	LpS
#23	Pan B et al. (2018) ³⁰	27	Hemoperitoneum	NR	2567	2,0	6 SA	LpS
#24	Song YJ et al. (2018) ³¹	25	Hemoperitoneum	Hil	167431	6,5	11 SA	LpS
#25	Rathore R et al. (2019) ¹²	23	Ruptura splinei	Polul inferior, subcapsular	6565	1,5	4 SA	LpS
#26	Wang M et al. (2019) ³⁴	28	SE	Polul inferior	13000	4,0	8 SA	Înlăturarea sarcinii laparoscopic cu păstrarea splinei

DIU- dispozitiv intrauterin, SE-sarcină ectopică, LsS-splenectomie laparoscopică, LpS-splenectomie laparotomică, NR-nu este raportat.

Rezultate și discuții. Sarcina splenică primară (SSP) reprezintă o formă extrem de rară de sarcină ectopică, asociată cu un risc înalt de sângerare intraperitoneală potențial necontrolabilă, care poate pune viața în pericol în perioada precoce a sarcinii. [1, 2, 11–13]. Prin urmare, diagnosticul precoce al SSP este esențial și poate evita situația de amenințare a vieții [1, 11].

Conform Biolchini F și coaut. [14], splina reprezintă o locație favorabilă pentru implantare deoarece este un organ plat, cu hipervascularizare și ușor accesibilă în poziția supină umană de către ovulul fertilizat. Cu toate acestea, splina nu poate permite atașarea placentei, ducând astfel la o ruptură cu dezvoltarea hemoperitoneumului masiv și adesea fatal, dacă sarcina ectopică nu este rezolvată la timp [13–17].

Cauzele sarcinii splenice primare nu sunt elucidate definitiv și pot fi datorate antiperistaltismului tubului falopian anormal, în care ovulul fertilizat este împins spre splină în urma peristaltismului intestinal [13, 22]. În splină, ovulul fecundat continuă să crească și să se dezvolte [22]. Această ipoteză este susținută de existența sindromului splină-gonadă, în care se dezvoltă o legătură anormală între splină și gonadă în timpul dezvoltării embriologice [22]. În plus, hipervascularizarea în splină este benefică pentru atașarea și creșterea blastocistului [1, 22].

Cercetătorii nu au observat că ar exista o corelație între vârsta pacientei și sarcina splenică primară. Conform datelor prezentate în tabelul 1, vârsta medie a pacientelor a constituit 28.58 ± 1.02 (95% CI: 26.46–30.69), variind de la 19 [33] până la 41 [14] de ani. Din cele 26 de cazuri de sarcină splenică primară, trei bolnave au folosit dispozitive intrauterine [21, 24, 28]. Kitade M și coaut. a descris cazul de sarcină splenică primară la o pacientă de 37 de ani după fertilizare *in vitro* [15]. După localizarea topografică, cel mai frecvent este implicat polul inferior [1, 11, 12, 15, 21, 22, 25, 26, 32, 34], ceea ce se poate explica prin poziția cea mai apropiată de bazinul mic. Dimensiunile sarcinilor splenice primare au variat, în majoritatea cazurilor, de la 2.0 la 3.5 cm ele fiind situate subcapsular, ceea ce sugerează că ruperea capsulei splenice are loc atunci când gestația ectopică depășește aceste dimensiuni [1, 13].

Marcajul clinic al unei sarcini ectopice reprezintă durerea abdominală și amenoreea cu metroragie, care apar adesea în intervalul 6 până la 8 săptămâni după ultima menstruație normală [1, 11, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 13, 30, 33, 34]. Majoritatea cazurilor raportate anterior de SSP se prezintă în departamentul de urgență cu dureri abdominale în cadranul superior stâng, cu iradiere la nivelul umărului stâng și hemoperitoneum [1, 3, 14, 15, 17, 18, 21, 24, 27, 30–33, 35]. Doar într-un caz de sarcina splenică primară a fost raportat tabloul clinic vag cu confirmarea diagnosticului cu ajutorul tomografiei computerizate [13].

Simptomele clinice precoce ale sarcinii splenice primare nu sunt tipice și pot duce cu ușurință la un diagnostic

greșit [11]. Sarcina în regiunea splinei poate provoca ruperea ei cu hemoperitoneu masiv și, de regulă, reprezintă o situație medicală urgentă dacă sarcina nu este tratată. Prin urmare, recunoașterea precoce, diagnosticul și tratamentul prompt al sarcinii splenice primare sunt foarte importante [1, 11, 13]. În opinia lui Wu L și coaut. anamneza minuțioasă și examinarea fizică pot ajuta la identificarea unei sarcini abdominale posibile [11]. Gao H și coaut. [22] consideră că motivul diagnosticului eronat la prima vizită a pacientei este lipsa cunoștințelor necesare despre sarcina abdominală, și în special despre sarcina splenică. Prin urmare, clinicianul trebuie să fie mereu vigilent cu privire la posibilitatea unor tipuri rare de sarcină abdominală, cum ar fi sarcina splenică, iar o abordare interdisciplinară poate fi justificată dacă indicele suspiciunii este înalt.

Astfel, pacienta de vârstă reproductivă, care prezintă amenoree și durere abdominală necesită investigarea gonadotropinei corionice (β -hCG) [1]. În majoritatea cazurilor descrise au fost raportate [1, 11–15, 17, 18, 20, 22, 23–27, 29–32, 34] nivele β -hCG elevate semnificativ, până la 169959 IU/L [22] cu scăderea progresivă a indicelui în perioada postoperatorie.

Conform Wu L și coaut. [11], ultrasonografia este probabil cel mai important instrument în diagnosticul unei sarcini ectopice, fiind o metodă eficientă și neinvazivă. Autorii subliniază că la pacientele cu nivel sporit de β -hCG și ultrasonografie transvaginală fără depistarea sarcinii uterine, clinicianul ar trebui să ia în considerare posibilitatea unei sarcini abdominale ectopice, cum ar fi: splenică, hepatică, omentală. Ultrasonografia panabdominală permite evitarea diagnosticării greșite a acestei patologii [1, 11]. Cel mai elocvent criteriu al sarcinii ectopice este prezența sacului gestațional extrauterin, cu o specificitate bine definită [9, 14], în cazul sarcinii ectopice erupte, se determină lichid intraabdominal [1, 11]. Ultrasonografic, sarcina splenică primară este descrisă drept o masă de ecogenitate mixtă, atașată în regiunea subcapsulară, foarte rar fiind detectat un făt viu [9, 13, 14]. De asemenea pentru confirmarea diagnosticului și identificarea sacului gestațional poate fi utilizată tomografia computerizată [9, 13, 17, 25, 33].

Dacă sarcina splenică primară a fost suspectată la ecografia abdominală, abordarea laparoscopică de urgență poate fi indicată cu scop atât diagnostic, cât și curativ [1, 11]. Tratamentul chirurgical este de elecție și de primă intenție la pacienții în stare de șoc sau hemoperitoneum evident [1]. În majoritatea cazurilor descrise în literatura de specialitate a fost efectuată splenectomia totală prin abord deschis [1, 3, 11, 12, 15, 17–24, 27–32, 35] sau laparoscopică [13, 14]. Recent Wang M a raportat despre înlăturarea sacului gestațional prin metoda laparoscopică cu păstrarea organului [34]. El recomandă, ca la bolnave diagnosticate cu sarcină splenică primară, stabile hemodinamic, metoda laparoscopică trebuie să fie de primă intenție [9, 34]. Volumul pierderii sangvine la pacientele supuse laparotomiei a variat de la 800 la

2500 ml [1, 12, 15, 22, 32]. La examinarea histologică se constată diagnosticul de sarcină ectopică și țesut vilos [11, 14, 32] sau țesut fetal [22].

De asemenea în literatura de profil sunt descrise metode de tratament conservator cu utilizarea preparatului Methotrexate prin administrări repetate. Astfel, sunt raportate 2 cazuri rezolvate cu succes medicamentos prin injecție percutană [25, 26] și un caz cu injecția Methotrexatului pe cale laparoscopică [33]. După Gang G și coaut. [33], introducerea laparoscopică a Methotrexatului este de preferat unei proceduri percutane sub ghidare cu ultrasunete, deoarece permite confirmarea diagnosticului de sarcină splenică și evită riscul de deteriorare a altor organe ale cavității abdominale, sângerare sau chiar ruperea la locul puncției cu un ac. În cazul unei sarcini viabile intrauterine și în prezența contraindicațiilor pentru utilizarea Methotrexatului, injecția de clorură de potasiu (KCl) sub ghidare ecografică transvaginală sau laparoscopică poate fi cea mai potrivită opțiune [36]. Un studiu retrospectiv de cohortă privind eficacitatea și siguranța morții fetale induse de KCl a confirmat că este o metodă eficientă și sigură [37]. Autorii au analizat 192 de cazuri de deces fetal indus de KCl, dintre care 191 au avut succes de 99.5%. O singură complicație maternă a fost raportată, asociată cu o tulburare convulsivă cunoscută anterior [37]. Riscurile asociate cu moartea fetală indusă de KCl includ injecția neintenționată în circulația maternă, ceea ce a fost raportat într-un caz care a dus la stop cardiac matern [38]. Aceste riscuri potențiale trebuie luate în calcul; cu toate acestea, moartea fetală indusă de KCl rămâne un tratament sigur și eficient [25]. Pentru a minimiza riscul de injecție neintenționată de KCl în circulația maternă, clinicianul trebuie să aibă grijă specială și extremă vigilență în asigurarea că acul este vizibil în interiorul sacului gestațional înainte de injecție și pentru a umple sacul doar cu o cantitate mică de KCl, cum ar fi 2 cc utilizate în cazul raportat de Klang E și coaut. [25]. Autorii sugerează, de asemenea, o monitorizare continuă a activității cardiace materne pe toată durata procedurii, care ar trebui să fie efectuată într-un centru capabil să gestioneze rezultatele cardiace adverse [25, 38].

Gang G și coaut. au discutat opțiunile de tratament pentru sarcina ectopică pe baza nivelului de β -hCG [33]. Conform autorilor, managementul medical, constând dintr-o injecție sistemică sau locală de Methotrexat, a fost sugerat pentru pacientele asimptomatice cu β -hCG concentrație mai mică de 5000 UI /L [25, 33]. Klang E și coaut. au prezentat un caz de SSP cu nivelul de β -hCG de 53.000 UI/L la o pacientă cu manifestările clinice vage [25].

O revizuire a datelor Cochrane pentru tehnologia de reproducere asistată (TRA) a evidențiat că unul din fiecare șase cupluri se vor confrunta cu probleme de infertilitate, iar un număr tot mai mare de oameni apelează la TRA [39]. Utilizarea TRA a fost identificată drept factor de risc pentru dezvoltarea sarcinilor ectopice

[14, 25]. Prin urmare, odată cu utilizarea crescută a TRA, pot fi așteptate mai multe cazuri de sarcină abdominală primară și în special SSP.

Concluzii. Sarcina splenică primară reprezintă cea mai puțin obișnuită formă de sarcină ectopică. Recunoașterea acestei forme rare de sarcină este crucială, datorită riscului de sângerare și deces și ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al abdomenului acut la femeile de vârstă reproductivă. La pacientele cu un nivel sporit de β -hCG și ultrasonografie transvaginală fără depistarea sarcinii intrauterine, clinicianul ar trebui să evalueze posibilitatea unei sarcini abdominale ectopice, cum ar fi cea splenică. Luând în considerare faptul că hemoperitoneul în sarcină reprezintă o patologie rară, dar potențial fatală, cu un risc înalt de mortalitate, un diagnostic preoperator precis este crucial în gestionarea acestor paciente. Sarcina ectopică splenică ruptă trebuie luată în calcul ca fiind unul dintre diagnosticile diferențiale ale abdomenului acut cu hemoperitoneu la femeile de vârstă fertilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Kalof AN, Fuller B, Harmon M. Splenic pregnancy: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(11):e146-8.
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10-year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-30.
3. Mankodi RC, Sankari K, Bhatt SM. Primary splenic pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(8):634-5.
4. Rojansky N, Schenjer JG. Heterotopic pregnancy and assisted reproduction: an update. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(7):594-601.
5. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):333-7.
6. Studdiford WD. Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;44:487-91.
7. Bashir RM, Montgomery EA, Gupta PK, Nauta RM, Crockett SA, Collea JV, al-Kawas FH. Massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy caused by ectopic decidua of the terminal ileum and colon. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8):1325-7.
8. Chen L, Qiu L, Diao X, Yue Q, Gong Q. CT findings of omental pregnancy: a case report. *Jpn J Radiol.* 2015;33(8):499-502.
9. Wang J, Su Z, Lu S, Fu W, Liu Z, Jiang X, Tai S. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(2):235-242.
10. Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy: review of current management. *Obstet Gynecol.* 1977;50(5):548-52.
11. Wu L, Jiang X, Ni J. Successful diagnosis and treatment of early splenic ectopic pregnancy: A case report.

- Medicine (Baltimore). 2018;97(17):e0466.
12. Rathore R, Shilpi S, Chopra R, Nargota N. Primary splenic pregnancy—a rare but imperative cause of hemoperitoneum—case report and review of literature. *Turk Patoloji Derg* 2019;35(3):242–246.
 13. Yagil Y, Beck-Razi N, Amit A, Kerner H, Gaitini D. Splenic pregnancy: the role of abdominal imaging. *J Ultrasound Med* 2007;26(11):1629–32.
 14. Biolchini F, Giunta A, Bigi L, Bertellini C, Pedrazzoli C. Emergency laparoscopic splenectomy for haemoperitoneum because of ruptured primary splenic pregnancy: a case report and review of literature. *ANZ J Surg*. 2010;80(1-2):55-7.
 15. Kitade M, Takeuchi H, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. A case of simultaneous tubal-splenic pregnancy after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2005; 83(4): 1042.
 16. Tenore JL. Ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000; 61(4): 1080–8.
 17. Xu Y, Xiao S, Liu W. Splenic hilum pregnancy with a live fetus : a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(4):4330-4332.
 18. Larkin JK, Garcia DM, Paulson EL, Powers DW. Primary splenic pregnancy with intraperitoneal bleeding and shock: a case report. *Iowa Med* 1988; 78(11):529–30.
 19. Yackel DB, Panton ON, Martin DJ, Lee D. Splenic pregnancy: case report. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3 Pt 2):471-3.
 20. Caruso V, Hall WH. Primary abdominal pregnancy in the spleen: a case report. *Pathology* 1984; 16(1):93-4.
 21. Reddy KS, Modgill VK. Intraperitoneal bleeding due to primary splenic pregnancy. *Br J Surg* 1983; 70(9):564.
 22. Gao H, Yuan T, Ding Y, Lin X, Wang Q, Dai L, Jiang G, Chen J. Primary splenic pregnancy with hemorrhagic shock. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(8):1342-1345.
 23. Zhang Y, Kang D, Zhang B, Yang L, Fan Z. Ectopic pregnancy causing splenic rupture. *Am J Emerg Med*. 2016; 34(6):1184.e1-2.
 24. Cormio G, Santamato S, Vimercati A, Selvaggi L. Primary splenic pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2003;48(6):479–81.
 25. Klang E, Keddel N, Inbar Y, Rimon U, Amitai M. Splenic pregnancy: A new minimally invasive approach to treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39(9):1339-42.
 26. Python JL, Wakefield BW, Kondo KL, Bang TJ, Stamm ER, Hurt KJ. Ultrasound-guided percutaneous management of splenic ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23(6):997-1002.
 27. Huber DE, Martin SD, Orlay G. A case report of splenic pregnancy. *Aust N Z J Surg*. 1984; 54(1):81-2.
 28. Tantachamroon T, Songkrobhan S, Tuppasut NK. Primary splenic pregnancy. *J Med Assoc Thai*. 1986; 69(9):495-9.
 29. Kahn JA, Skjeldestad FE, v During V, Sunde A, Molne K, Jorgensen OG. A spleen pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989; 68(1):83-4.
 30. Pan B, Lyu SC, He Q. Splenic pregnancy. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(1):e5-e6.
 31. Song YJ, Fan T. Primary splenic ectopic pregnancy: a case report. *ANZ J Surg*. 2019 Jul 31. doi: 10.1111/ans.15354.
 32. Ji Y, Ian K, Nie K, Liu S, Zhang C, Wang R. A Live Splenic Ectopic Pregnancy *J Cell Sci Ther* 2015, 6:2.
 33. Gang G, Yudong Y, Zhang G. Successful Laparoscopic Management of Early Splenic Pregnancy: Case Report and Review of Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17(6):794-7.
 34. Wang M, Mo S, Yao Y, Li J. Laparoscopic surgery with spleen preservation to treat primary splenic pregnancy: Case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(9):1932-1935.
 35. Siddiqui MN, Islam MT, Siddiqua F, Sultana S, Siddique AB. Abdominal pregnancy implanted in the Spleen: A case report. *Anwer Khan Modern Medical College Journal*. 2011;2:36-8.
 36. Poujade O, Ducarme G, Luton D. Cornual heterotopic pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 23;3:7233.
 37. Sfakianaki AK, Davis KJ, Copel JA, Stanwood NL, Lipkind HS. Potassium chloride-induced fetal demise: a retrospective cohort study of efficacy and safety. *J Ultrasound Med*. 2014;33(2):337–41.
 38. Coke GA, Baschat BA, Mighty HE, Malinow AM. Maternal cardiac arrest associated with attempted fetal injection of potassium chloride. *Int J Obstetric Anesth*. 2004;13(4):287–90.
 39. Farquar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen W, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;15(7):CD010537.

REVIUL LITERATURII

© CORINA CAZAN¹, LUMINIȚA DOBROTĂ¹, NINEL REVENCO², SVETLANA HADJIU², OLGA CÎRSTEA²

CORINA CAZAN¹, LUMINIȚA DOBROTĂ¹, NINEL REVENCO², SVETLANA HADJIU², OLGA CÎRSTEA²

INFECȚIA SARS-COV-2 ȘI BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ PEDIATRICĂ

¹Universitatea "Lucian Blaga", Facultatea de Medicină, Sibiu, România

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

SARS-COV-2 INFECTION AND PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Key words: COVID-19, receptor ACE2, immunomodulation

Inflammatory Bowel Disease represented by Crohn's disease and ulcerative colitis is a condition with immunological and inflammatory pathogenesis the consequence of the action of environmental factors on genetic susceptibility. The recent pandemic caused by the new coronavirus has led to an ongoing global health crisis. The current epidemiological context is related to major challenges for pediatric gastroenterologists. Understanding the pathophysiological mechanisms for COVID-19 provides answers to one of the key questions such as: whether patients with IBD have a particular susceptibility to SARS-CoV-2 infection due to gastrointestinal ACE2 receptor expression. A necessary answer is how to deal immunosuppressive and immunomodulatory therapy and the role of therapy with biological agents in the pediatric IBD patient.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: COVID-19, receptor ACE2, imunomodulare

Boala inflamatorie intestinală, reprezentată de boala Crohn și colita ulcerativă, este o afecțiune cu patogenie imunologică și inflamatorie, consecința acțiunii factorilor de mediu asupra susceptibilității genetice. Recenta pandemie cauzată de noul coronavirus determină o criză mondială continuă în sistemul de sănătate. Contextul epidemiologic actual este legat și de provocările majore pentru pediatri gastroenterologi. Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice legate de COVID-19 oferă răspunsuri la una din întrebările cheie: dacă pacienții cu BII au susceptibilitate specială la infecția SARS-CoV-2 datorită expresiei receptorului ACE2 la nivel gastrointestinal. Un răspuns necesar este cum să abordăm terapia imunosupresoare și imunomodulatoare și rolul terapiei cu agenți biologici la pacientul pediatric cu BII.

Introducere. Boala inflamatorie intestinală pediatrică (BIIp) este o reală problemă de sănătate cu incidență și prevalență în continuă creștere pentru ultima decadă. Incidența raportată pentru Europa este la cel mai înalt nivel în Suedia, Norvegia, Finlanda, Regatul Unit și Irlanda cu nivel de 3,34/100.000 pentru BIIp și 2,78/100.000 pentru boala Crohn. Boala inflamatorie intestinală pediatrică reprezentată prin Boala Crohn și Colita ulcerativă este afecțiunea cronică cu patogenie imuno-inflamatorie consecința interacțiunii complexe între factorii de mediu și susceptibilitatea indusă genetic. [1]

BII înregistrează, la vârsta pediatrică, forme clinice mai agresive și cu evoluție rapid progresivă comparativ cu formele de debut la vârsta adultă. Intervenția chirurgicală este opțiune terapeutică pentru 44% dintre pacienții pediatrici pentru care riscul major este în primii 5 ani de la diagnostic. [1]

Echipele de gastroenterologi pediatrici care asigură asistența medicală și suport pacienților și familiei sunt în alertă maximă motivat de evoluția imprevizibilă a contextului epidemiologic actual. Toată atenția este orientată pentru punerea în aplicare a măsurilor de profilaxie pentru infecția cu noul coronavirus, evaluarea riscului individual pentru pacient, implicațiile infecției la pacienții cu terapie imunosupresoare, adaptarea strategiei terapeutice la forma de severitate cu scopul de a induce și menține forme de BII în remisie. Specialiștii grupului de lucru se adresează medicilor pediatrii gastroenterologi cu o serie de recomandări cu valoare de ghid strategic care au în vedere controlul pacienților în acord cu realitatea epidemiologică a momentului și arealul geografic. [2] Strategia și protocolul terapeutic pentru inducerea și menținerea remisiei includ medicație imunomodulatoare și imunosupresoare. Acesta este motivul pentru care pacienții cu boală inflamatorie intestinală sunt, foarte

probabil, expuși riscului de infecție cu SARS-CoV-2. Contrar unei posibile susceptibilități crescute, datele prezentate recent, deși limitate, nu susțin riscul major pentru infecția COVID-19 la pacienți cu BIIp [1,2].

Mecanismul fiziopatologic propus în relația boala inflamatorie intestinală și SARS-CoV-2. Infecția cu SARS-CoV-2 aduce în primplanul discuțiilor științifice enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Enzima de conversie a angiotensinei 2, monocarboxipeptidază, intervine esențial în scindarea unor peptide din sistemul renină-angiotensină (SRA) și are rol de receptor obligatoriu pentru SARS-CoV-2 în boala inflamatorie intestinală. ACE2 este exprimată în citoplasma celulelor epiteliale și cilii epitelului glandular din tractul gastrointestinal, la nivelul mucoasei bucale, esofag, stomac, pancreas, duoden, ileon, colon și rect. Testele de imunohistochimie documentează nivel de supraexpresie ACE2 în ileonul terminal și colon. [3,4] Analiza proteomică a probelor de țesuturi la pacienții cu BII relevă expresie semnificativ mai mare a ACE2 în boala Crohn comparativ cu nivelul din colita ulcerativă. SARS-CoV-2 se leagă de celule țintă prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2. Legarea la receptorul ACE2 este urmată de fuziunea SARS-CoV-2 cu membrana celulei țintă modulată de proteina S „spike”, activată printr-un clivaj proteolitic controlat de proteaza tripsina-like a celulei gazdă. Proteaza tripsina-like are activitate crescută în BII și în consecință este posibilă potențarea infecției iar pacienții cu BII au susceptibilitate particulară pentru COVID-19. [3,4,5] După legarea la receptorul ACE2 de la nivelul celulelor epiteliale enterale, ARN-ul viral și proteinele specifice virale sunt sintetizate în citoplasma celulelor țintă expresie a procesului de replicare virală cu eliberare de noi structuri virale în tractul gastrointestinal. În succesiunea evenimentelor patogenice este declanșată „furtuna de citokine” cu eliberarea de interleukine IL-6, IL-1 β , IFN γ și TNF α . La nivelul structurii mucoasei enterale se descrie răspunsul imun exagerat și reacția inflamatorie intensă cu distrugere tisulară extinsă. Raportările recente din PubMed nu aduc dovezi care să sugereze că Covid-19 apare mai frecvent la pacienții cu BII comparativ cu populația generală. [3,4,5] Explicația posibilă susținută de specialiști face referire la cele două forme funcționale distincte de ACE2 și anume: (a) ACE2 de lungime completă conține un domeniu extracelular, care acționează ca receptor pentru „proteina spike” a SARS-CoV-2 și un domeniu structural transmembranar, care fixează ca o ancoră domeniul extracelular la membrana plasmatică și (b) forma solubilă ACE2 care nu are ancora de membrană și circulă în cantități mici în sânge. [3,4]

ACE2 circulă în fluxul sanguin în forma solubilă sACE2, rezultatul acțiunii TNF- α convertază, numită și ADAM17, asupra ACE2 care în varianta solubilă păstrează activitatea catalitică enzimatică. TNF- α convertaza ADAM17 este o protează identificată la pacienții cu BII formă activă.

Studiile in vitro au arătat că forma solubilă ACE2 ar putea acționa ca un receptor-partener competitiv de legare pentru SARS-CoV-2 care sechestrează particulele virale și previne legarea la ACE2 de lungime completă. La pacienții cu BII forma solubilă ACE2 este posibil să limiteze infecția cu SARS-CoV-2. În mod consecvent niveluri crescute de sACE2 au fost observate în plasmă la pacienții cu BII, sugerând posibilitatea ca niveluri crescute de ACE2 solubil să limiteze progresia infecției și să moduleze susceptibilitatea la infecție. Discuția specialiștilor în gastroenterologie pediatrică se referă la ACE2 cu posibilă activitate catalitică alterată în BII. Studiile clinice susțin și demonstrează că activitatea catalitică a ACE2 nu este afectată în BII și cu certitudine varianta solubilă sACE2 menține activitatea catalitică. [3,5,6]

Dovezile generale disponibile sugerează că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei cu imunosupresoare cu menținerea unei atente monitorizări a manifestărilor clinice. Un aspect relevant pentru infecția cu Covid-19 în BII se referă la terapia cu imunosupresoare (azatioprină, metotrexat) pentru inducerea și menținerea remisiei, precum și prevenirea complicațiilor asociate. Terapia imunosupresoare a fost asociată cu un risc crescut de infecție. Studiile recente se referă la suprimarea răspunsului inflamator indus de citokine în BII și utilizarea blocanților de citokine ar putea fi benefică prin diminuarea inflamației mucoasei și prevenirea pneumoniei determinate de Covid-19. Profilul de citokine documentat la pacienții cu Covid-19 formă severă cu sindromul „furtuna de citokine” prin hiperactivarea celulelor T și producția masivă de interleukina IL-2, IL-6, factor de necroză tumorală și interferon- γ este asemănător cu profilul observat în răspunsul inflamator intestinal al pacienților cu BII. Utilizarea blocanților IL-1 sau IL-6 are efect demonstrat în sindromul de furtună de citokine și dovezile preliminare susțin terapia cu antagoniști ai receptorilor IL-6 în tratamentul pneumoniei induse de Covid-19. Dovezile generale disponibile sugerează că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei cu imunosupresoare cu menținerea unei atente monitorizări a manifestărilor clinice. Specialiștii propun utilizarea terapiei imunomodulatoare la pacienții cu BII, medicație care poate bloca efectele furtunii de citokine asupra răspunsului inflamator și în consecință este evident controlul inflamației la nivelul mucoasei intestinului și reducerea riscului pentru forma severă SARS-CoV-2. [3,4,6]

Procedurile specifice în raport cu medicația recomandată la pacienții cu BIIp în timpul pandemiei COVID-19. Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică Hepatologie și Nutriție (ESPGHAN) recomandă menținerea terapiei standard în BII cu referire la utilizarea agenților biologici în formele severe de boală.

Medicația recomandată în tratamentul BII pediatrică este evaluată în funcție de riscul crescut de infecție cu SARS-CoV-2 cu referire și la posibila suspendare a terapiei la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 cu sau fără manifestări clinice.[6,7]

Studiile recente raportează rolul corticoterapiei și a agenților biologici prin scăderea expresiei ACE2 la nivelul celulelor inflamatorii din zonele afectate în BII. Este unanim acceptată ideea că menținerea remisiei este principalul obiectiv la pacienții cu BII. Există date limitate privind siguranța medicamentelor utilizate pentru BII în timpul pandemiei COVID-19, iar nivelul dovezilor este redus. Recomandarea este de continuare a medicației imunosupresoare și monitorizarea atentă a pacienților. Se consideră riscantă inițierea corticoterapiei sau introducerea unei noi medicații imunosupresoare. În atenție este menținerea remisiei, prevenirea recidivelor și a complicațiilor la pacienți cu BIIp.[8]

1. 5-ASA nu crește riscul de infecție cu SARS-CoV-2. Pacienții tratați cu 5-ASA nu trebuie să reducă sau să întrerupă doza de terapie pentru a preveni infecția. Medicatia 5-ASA, cu administrare orală, supozitoare sau clismă cu acțiune locală, este cu posibil efect redus asupra evoluției clinice a infecției COVID-19. Pacienții tratați cu 5-ASA nu trebuie să întrerupă terapia dacă sunt pozitivi pentru SARS-CoV-2 cu sau fără manifestare clinică. [7,8]
2. Recomandarea de rutină a corticosteroidelor, medicație cu efect antiinflamator, nu este acceptată la pacienții cu COVID-19, excepție face prezența complicațiilor. Dozele de prednisolon sau echivalent care depășesc 20 mg/zi se recomandă a fi reduse la minim. Preparatul Budesonide oral și steroizi topici sunt cu recomandare de siguranță. Corticoterapia cu administrare parenterală este acceptată ca medicație de primă linie în Colita ulcerativă formă severă chiar și la cazurile pozitive pentru COVID-19.[7,8]
3. Azatioprina, 6-mercaptopurina și metotrexat, medicație imunomodulatoare, se recomandă în menținerea remisiei. Medicația are și acțiune antivirală directă sau indirectă prin inhibarea proteazelor virale cu rol în procesul de replicare virală. În absența unor dovezi certe cu privire la riscul crescut pentru infecție cu SARS-CoV-2, inițierea și creșterea dozelor pentru imunomodulatoare sunt considerate inadecvate în timpul pandemiei. Pacienții care primesc medicație imunomodulatoare inclusiv Metotrexat și boala este controlată, continuă schema de terapie. Medicația este sistată în cazul infecției pozitive sau expunerii la risc de infecție.[7,8]
4. Pentru pacienții cu boală inflamatorie intestinală în etapa de inducție sau menținere a remisiei cu agenți biologici se recomandă continuarea schemei de terapie. În actuala perioadă epidemiologică sistarea terapiei biologice respectă criteriile standard cu excepția situației în care ne confruntăm cu infecție cu SARS-CoV-2. Aplicarea testelor de rutină pentru

screening COVID-19 la inițierea terapiei biologice este controversată. Date raportate sunt limitate și fac referire la agenții biologici anti-TNF (Infliximab, Adalimumab). Substanțele biologice anti-TNF, prin controlul inflamației active din BII este posibil să atenueze furtuna de citokine indusă de infecția SARS-CoV-2. Medicația cu administrare parenterală în relație cu spitalizarea repetată nu este încurajată. Agenții biologici cu administrare subcutanată conferă siguranță în contextul epidemiologic actual dar se aduce în atenție riscul de pierdere a răspunsului la schimbarea tipului de medicație. Terapia cu agenți anti-TNF trebuie continuată cu respectarea dozelor și a intervalului de administrare pentru inducerea și menținerea remisiei. Centrele medicale aplică procedurile de triaj epidemiologic și screening pentru COVID-19 cu respectarea programărilor și a timpului alocat terapiei în condiții de siguranță. Schimbarea agentului biologic, preparatul Infliximab cu Adalimumab la pacient stabil nu este încurajată pe motivul unui risc major documentat de recidivă. Excepția se referă la imposibilitatea de a administra medicația parenterală.[8,9,10]

5. Specialiștii recomandă discernământ pentru inițierea terapiei combinate agenți anti-TNF și medicație imunomodulatoare. Recomandarea este de sistare a medicației imunomodulatoare la pacienții cu BII în remisie sub terapie combinată. Profilul de siguranță este documentat pentru preparatul Vedolizumab, anti-integrină selectivă intestinală și Ustekinumab din clasa anticorpi monoclonali anti-interleukină IL-12/23. Medicația este opțiune terapeutică la inițierea terapiei biologice, alternativă de siguranță comparativ cu anti-TNF la pacienții cu SARS-CoV-2.[8]
6. Agenți terapeutici cu molecule mici. Datele raportate de studiile clinice cu referire la inhibitorii JAK (Janus kinaza) sunt limitate. Profilul de siguranță nu susține inițierea terapiei în contextul epidemiologic legat de pandemie. Inhibitorii JAK reduc nivelul de interferon alfa și au un risc asociat de trombembolism.[8]
7. Datele actuale, deși limitate, exclud formele severe de infecție la pacienți pediatrici cu boală inflamatorie intestinală. Recomandarea fermă este pentru respectarea măsurilor de protecție generală (igiena riguroasă a mâinilor, portul de mască, distanțarea socială) pentru perioada pandemiei cu scopul de a reduce riscul de infecție cu SARS-CoV-2.[9,10]
8. Vizitele de monitorizare se recomandă a fi continuate iar programul de vizite se individualizează după caz. Alternativa prin consult la distanță bazat pe datele declarate de pacient, asistența prin telemedicină, monitorizarea markerilor de inflamație (calprotectina, proteina C reactivă) sunt posibile pentru pacienți cu BII în remisie.[9,10]
9. În boala inflamatorie intestinală forma activă, la vârsta pediatrică, se recomandă respectarea

ghidurilor și protocoalelor standard motivat de riscul de complicații mult majorat comparativ cu forma de infecție COVID-19.[9,10]

10. Nutriția este un factor de prognostic în BIIp, se recomandă intervenția timpurie și susținere continuă. În boala Crohn se recomandă nutriția enterală exclusivă. [9]
11. Nu este indicație fermă cu privire la stoparea terapiei în infecția COVID-19. Se recomandă suspendarea terapiei imunosupresoare în contextul unui episod febril SARS-CoV-2 pozitiv sau negativ. Testarea pozitivă SARS-CoV-2 la pacient asimptomatic recomandă individualizarea deciziei de modificare a terapiei.[9,10]
12. Manevrela invazive, intervenția chirurgicală și examinarea endoscopică, dacă nu sunt necesare în regim de urgență, se amână.[9,10]

Strategia de management pentru pacientul cu BII recomandă individualizarea riscului asociat infecției SARS-CoV-2 în raport cu stadiul de activitate sau remisie a formei de boală. Specialiștii din grupul de lucru pentru BII identifică 3 categorii de pacienți cu risc pentru infecția COVID-19. Riscul înalt este în relație cu comorbidități, terapie cu agenți biologici în combinație cu imunomodulatori, terapie cu agenți cu molecule mici, corticoterapie cu prednisolon peste 20 mg/zi, forma de boală moderat-severă, necesitatea de nutriție parenterală. La pacienții cu risc crescut se recomandă măsuri de protecție, izolare la domiciliu, excepție fac situațiile de urgență care justifică prezentare la medic. Riscul moderat este în relație cu absența comorbidităților, terapia cu agenți biologici. Riscul scăzut este legat de medicația convențională, mesalazina, agenți cu administrare orală sau topică, steroizi cu acțiune locală. Grupul de lucru al Asociației Europene pentru Boala Crohn și Colită Ulcerativă ECCO-COVID insistă pentru respectarea măsurilor generale de protecție – spălarea mâinilor, distanțarea, portul măștii, evitarea contactului cu persoane la risc. Declarațiile acceptate de Organizația Internațională pentru studiul BII recomandă vaccinarea SARS-CoV-2 la momentul optim și în egală măsură vaccinarea antigripală și anti-pneumococică.[7,8] Organizația Internațională pentru studiul bolii inflamatorii intestinale (IOIBD) propune realizarea unei baze de date prin înregistrarea cazurilor cu infecție SARS-CoV-2 documentate la vârsta adultă și pediatrică, SECURE-IBD. Supravegherea epidemiologică are ca scop stabilirea impactului COVID-19 asupra pacienților cu BII și modul de răspuns al pacienților raportat la vârsta, forma de boală, evoluție, prognostic, comorbidități și strategie terapeutică.[7,8,9]

Concluzii. Evoluția actualei pandemii aduce în atenție rolul ACE2 ca proteină multifuncțională și receptor pentru SARS-CoV-2 cu supraexpresie documentată la nivel de ileon terminal și colon. Forma solubilă sACE2, ca receptor competitiv, este posibil să limiteze infecția cu

SARS-CoV-2 la pacient cu BIIp. Dovezile disponibile, sugerează, că pacienții cu BII nu au un risc crescut de a dezvolta Covid-19 și se recomandă continuarea terapiei standard cu scopul de menținere a remisiei cu menținerea unei atente monitorizări. Strategia de management recomandă individualizarea riscului asociat infecției SARS-CoV-2 în raport cu stadiul de activitate sau remisie a BII.

BIBLIOGRAFIE

1. Jin Soo Moon, Clinical Aspects and treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases, Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. 22(1): 50–56, 2019
2. Roberta Paranhos Fragoso, Maraci Rodrigues, COVID-19 and pediatric inflammatory bowel disease: How to manage it?, Clinics 2020
3. Ahmed Nabil, Mohamed M. Elshemy, Koichiro Uto, Reham Soliman, Ayman A. Hassan, Gamal Shiha and Mitsuhiko Ebara, Coronavirus (SARS-CoV-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: An update review until January 2021, EXCLI Journal, 20:366-385, 2021
4. Giovanni Monteleone, Sandro Ardizzone, Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? Journal of Crohn's and Colitis., 2020
5. Mariana Ferreira-Duarte, Maria Manuela Estevinho, Unraveling the Role of ACE2, the Binding Receptor for SARS-CoV-2 in Inflammatory Bowel Disease, Inflammatory Bowel Disease., 2020
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020
7. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, 2020
8. Kyeong Ok Kim, Byung Ik Jang, Management of inflammatory bowel disease in the COVID-19 era, Intestinal Research, 2021
9. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases, Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2020
10. Lev Dorfman, Raouf Nassar, Dalit Binjamin Ohana, Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior, Pediatric Research 2021.

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

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ÎN COVID-19 ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ (REVIU)

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF COVID -19 IN PEDIATRIC POPULATION

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, neurological, encephalitis, neuroimmunology, pediatric, treatment

Since the first reports of SARS-CoV-2 infection from China, multiple studies have been published regarding the epidemiologic aspects of COVID-19 including clinical manifestations and outcomes. The majority of these studies have focused on respiratory complications. However, recent findings have highlighted the systemic effects of the virus, including its potential impact on the nervous system. Similar to SARS-CoV-1, cellular entry of SARS-CoV-2 depends on the expression of ACE2, a receptor that is abundantly expressed in the nervous system. Neurologic manifestations in adults include cerebrovascular insults, encephalitis or encephalopathy, and neuromuscular disorders. However, the presence of these neurologic findings in the pediatric population is unclear. In this review, the potential neurotropism of SARS-CoV-2, known neurologic manifestations of COVID-19 in children, and management of preexisting pediatric neurologic conditions during the COVID-19 pandemic are discussed.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, дети, неврология, энцефалит, нейроиммунология, педиатрия, лечение

Со времени первых сообщений об инфекции SARS-CoV-2 из Китая было опубликовано множество исследований, касающихся эпидемиологических аспектов COVID-19, включая клинические проявления и исходы. Большинство этих исследований были сосредоточены на респираторных осложнениях. Однако недавние открытия высветили системные эффекты вируса, включая его потенциальное воздействие на нервную систему. Подобно SARS-CoV-1, клеточный вход SARS-CoV-2 зависит от экспрессии ACE2, рецептора, который в изобилии экспрессируется в нервной системе. Неврологические проявления у взрослых включают нарушения мозгового кровообращения, энцефалит или энцефалопатию, а также нервно-мышечные расстройства. Однако наличие этих неврологических находок в педиатрической популяции остается неясным. В этом обзоре обсуждается потенциальный нейротропизм SARS-CoV-2, известные неврологические проявления COVID-19 у детей и лечение ранее существовавших детских неврологических состояний во время пандемии COVID-19.

Introducere. În decembrie 2019, primele cazuri de boală coronavirus 2019 (COVID-19) au fost raportate ca pneumonie de etiologie necunoscută în Wuhan, China. Virusul nou a fost identificat ca sindrom respirator acut sever CoV2 (SARS-CoV-2), care aparține unei largi familii de viruși cunoscut sub numele de virusuri corona [1]. Este un virus ARN (+ssRNA), cu un singur segment ARN liniar. Și este al șaptelea virus corona cunoscut, care infectează oamenii. În plus, se crede că are origini zoonotice și are o similaritate genetică cu coronavirusurile liliecilor, sugerând ipoteza apariției de la un virus transmis de lilieci

[2]. Deși majoritatea coronavirusurilor sunt asociate cu simptome ușoare de răceală obișnuită, SARSCoV, MERS-CoV și acum SARS-CoV-2 au potențialul de a produc sindroame respiratorii acute severe care duc la fatalitate într-un subgrup de pacienți [3]. Începând cu 28 august 2020, Organizația Mondială a Sănătății a raportat 24.257.989 de cazuri confirmate și 827.246 de decese la nivel mondial, afectând 216 de țări diferite. SARS-CoV-2 s-a răspândit rapid în mai multe țări, amenințând viețile multor oameni de pe tot globul. SARS-CoV-2 se crede că este transmis în principal de aerosoli infecțioși,

iar studiile epidemiologice au identificat principalele simptome asociate cu infecția virală: febra, starea de rău și tuse uscată [4]. Adulții în vârstă sunt mai susceptibili la complicațiile bolii, iar comorbiditățile precum diabetul și hipertensiunea arterială prezic o severitate mai mare a cazurilor. Deși COVID-19 este, în general, recunoscut ca oboală respiratorie, mai multe rapoarte au identificat manifestări neurologice ale COVID-19 [5,6].

În prezent, nu este clar dacă SARS1 CoV-2 este capabil să infecteze direct sistemul nervos; în orice caz, rapoartele din studiile SARS-CoV și MERS-CoV ridică posibilitatea de implicare a sistemului nervos [7,8]. În plus, dishomeostaza imună cauzată de un virus nou poate duce la deteriorarea sistemului nervos prin fenomenul autoimun, fără infectarea directă a țesutului nervos [9,10]. În mod surprinzător, infecțiile la copii au fost, în general, raportate a fi limitate și ușoare, deși subpopulațiile de copii cu bolile pulmonare subiacente au un risc mai mare de a dezvolta complicații grave. În plus, s-a observat că mai mulți copii și adolescenți pot fi ușor simptomatici sau asimptomatici și, prin urmare, pot juca un rol esențial în transmiterea virală. Până în prezent, puține studii au relatat manifestările neurologice ale COVID-19 la copii și adolescenți, de aceea am hotărât să facem un reviu al literaturii complicațiilor neurologice care pot apărea în populația pediatrică [11,12].

Coronavirusurile și sistemul nervos

Coronavirusurile infectează numeroase specii de animale. Până în prezent, au fost identificate 7 coronavirusuri umane: (HCoV) -229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2. Beta-coronavirusurile SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 și MERS-CoV pot provoca infecții severe, în timp ce altele provoacă simptome ușoare. Trei coronavirusuri umane (HCoV-229E, HCoV-OC43 și SARS-CoV-1) au demonstrat anterior posibilitatea infectării sistemului nervos [13,14]. Folosind modele de cultură celulară *in vitro*, HCoV-229E și HCoV-OC43 au fost capabile să infecteze diferite celule care alcătuiesc țesutul nervos, inclusiv neuroblaste, astrocite, microglia și oligodendrocitele. De asemenea, s-a demonstrat că inocularea HCoV-OC43 provoacă infecții generalizate ale sistemului nervos central, demonstrând capacitatea neuroinvasivă a virusului. În mod similar, SARS-CoV-1 și-a demonstrat abilitatea infectării celulelor neuronale umane și de șobolan *in vitro* [15,16,17].

Deoarece SARS-CoV-2 împarte părți mari ale genomului său cu SARS-CoV-1, este probabil ca și SARS-CoV-2 să fie capabil să se răspândească direct în sistemul nervos. Un studiu recent utilizând linia celulară de glioblastom U251 a raportat o replicare modestă a SARS-CoV-2, indicând potențialul neurotropism. În plus, unele dintre primele simptome ale infecției cu SARS-CoV-2 include anosmia și ageusia, indicând o potențială implicare a sistemului nervos central [18].

Cu toate acestea, SARS-CoV-2 a fost detectat în lichidul

cefalorahidian într-un singur raport de caz. Infecțiile cu HCoV-OC43 la modelele de șoareci au arătat că inocularea intranasală a virusului duce la leziuni directe ale neuronilor, oligodendrocitelor și astrocitelor mediate de virusul, care s-a răspândit rapid în creier, rezultând în cele din urmă cu dezvoltarea encefalitei și paraliziei acute flasce tranzitorii. Studiile la oameni au arătat, de asemenea, o legătură potențială între infecția cu HCoV-OC43 și scleroza multiplă [19]. Unele cazuri de scleroză multiplă au ARN HCoV-OC43 detectabil în lichidul cefalorahidian, dar, mai important, anticorpii împotriva HCoV-OC43 s-au dovedit a reacționa încrucișat cu antigenele de mielină, și astfel infecția virală ar putea fi postulată ca una posibilă. SARS-CoV-1 ARN a fost, de asemenea, detectat în lichidul cefalorahidian. În plus, ARN-ul SARS-CoV1 a fost identificat direct din țesuturile cerebrale la autopsie [20]. În modelul de șoareci al infecției cu SARS-CoV-1, s-a raportat implicarea trunchiului cerebral. Similar cu HCoV-OC43, se crede că SARS-CoV1 se transmite sistemului nervos central prin calea intranasală. S-a raportat că MERS-CoV cauzează simptome neurologice, inclusiv convulsii, cefalee și confuzie; cu toate acestea, detectarea directă a MERS-CoV în lichidul cefalorahidian sau țesutul cerebral nu a fost raportată. Tropismul unui virus este considerat, în general, consecvent cu expresia tisulară a receptorilor gazdă identificate de virus.

Studii multiple au arătat că pentru intrarea SARS-CoV-2 celular este necesară expresia ACE2, care este receptorul responsabil pentru intrarea celulară a SARS-CoV-1 [21]. Expresia ACE2 a fost raportată la rinichi, plămâni, inimă, vase și creier. Analizele transcriptomice ale creierului au arătat că ACE2 este exprimat în neuronii excitatori și inhibitori, precum și în glie, incluzând astrocitele și oligodendrocitele. Analiza distribuției spațiale a găsit, de asemenea, o expresie ACE2 ridicată în substanța neagră, plexul coroidal al ventriculilor laterali și bulbul olfactiv. Când s-au măsurat nivelurile de ARNm ACE2 în timpul diferitelor etape de dezvoltare într-un model pe șoareci, acesta a arătat că expresia ACE2 cerebrală atinge vârfurile la șoarecii adulți și crește constant de la stadiul embrionar timpuriu până la maturitate. Un studiu recent a raportat, de asemenea, că expresia ACE2 în epiteliul nazal este dependent de vârstă, cu cea mai mică expresie la copiii mai mici. Acest lucru poate sugera ipoteza că populația pediatrică este mai puțin susceptibilă la tropismul neurologic direct al virusului SARS-CoV-2, deoarece mecanismul intranasal este favoritul pentru tropismul în sistemul nervos central [22].

Manifestări neurologice ale COVID-19 la copii

În populația adultă, studiile au arătat că implicarea sistemului nervos a fost mai probabilă în cazurile severe decât în cele mai ușoare. Cu toate acestea, au fost și manifestări neurologice raportate la pacienții fără caracteristicile tipice ale COVID-19. Cefaleea, amețelile, anosmia sunt cele mai frecvente simptome raportate,

dar manifestare neurologice includ, de asemenea, boli cerebrovasculare acute, tulburări de conștiință, mielită transversă, encefalopatie necrotizantă hemoragică acută, encefalopatie, encefalită, convulsii, ataxie, nevralgie, sindrom Guillain-Barre [25]. În comparație cu populația adultă, puține complicații neurologice ale COVID-19 au fost raportate la copii și adolescenți. Cele mai multe manifestări se limitează la dureri de cap. Cu toate acestea, există rapoarte de caz care descriu complicații neurologice mai severe, inclusiv encefalită, convulsii și infarct cerebrovascular [23].

Un caz asociat cu complicații neurologice al infecției cu COVID-19 a fost determinat la IMSP IMC. Un copil de 8 luni, originar din stânga Nistrului, perfect sănătos anterior a prezentat status epilepticus și o hemipareză pe stânga, după un istoric de 2 zile de subfebrilitate, fără simptome respiratorii. Examenul nazofaringian cu reacția în lanț a polimerazei a fost pozitivă, iar în lichidului cefalorahidian (PCR) a fost negativă, ceea ce sugerează o posibilă etiologie COVID-19. Managementul statutului epilepticus a necesitat 2 terapii anticonvulsivante. Hemipareza a dispărut după câteva zile, sugerând mai mult o etiologie vasculară (trombembolica, tranzitorie), dar copilul rămânând cu o tetrapareză și cu o leucomalacie severă, cu localizare preponderent subcorticală.

Alt caz întâlnit la un copil de 8 luni, cu antecedente familiale de convulsii febrile simple, care prezentau febră, tuse, și 2 scurte episoade de deviație susținută a privirii în sus și rigidizarea bilaterală a picioarelor. Examenul PCR din nazofaringe a confirmat SARS-CoV-2. Examenul LCR nu a remarcat careva modificări patologice. Copilul a fost externat după 6 zile fără alte complicații.

În alte studii se raportează un caz la un sugar de 26 de zile care a prezentat un acces convulsiv focal, timp de câteva minute, urmată de alte câteva minute de episoade de hipertonie generalizată și cianoză facială. Sugarul a avut un istoric de 12 ore de febră, rinoree și vărsături la momentul adresării. Monitorizarea (EEG) nu a constatat nici-o dovadă a activității epileptice. Testarea PCR din nazofaringe a fost pozitivă pentru SARS-CoV-2 [24]. După o spitalizare de 6 zile, sugarul a fost externat fără complicații ulterioare.

A fost raportat anterior un băiat sănătos de 11 ani care a prezentat inițial o criză tonico-clonică generalizată, urmată de o altă criză în secția de primiri urgente, cupându-se cu 10 mg Diazepam. Copilul a fost afebril și nu a avut alte simptome clinice. Testul PCR pentru SARS-CoV-2 a fost pozitiv. Examenul prin TC cerebrală nu a relevat modificări patologice, la fel ca și radiografia toracică. A fost tratat cu levetiracetam 500 mg de două ori pe zi și externat a 4-a zi. Acest caz evidențiază o prezentare neobișnuită a debutului cu convulsii, în absența oricărui alte simptome COVID-19.

Un studiu a arătat că din 27 de copii și adolescenți cu COVID-19 cu sindrom inflamator multisistemic, 14,8% au dezvoltat simptome neurologice la debut, inclusiv encefalopatie, cefalee, semne cerebeloase, slăbiciune

musculară și scăderea reflexelor, precum și modificări ale semnalului pe imagistica prin rezonanță magnetică.

Au fost raportate și alte manifestări neurologice ale COVID-19 la populația pediatrică. Astfel un copil de 13 ani anterior sănătos, a prezentat pierderea de conștiință fără alte simptome tipice ale COVID-19. S-a descoperit că are un pseudoaneurism de stânga rupt al arterei cerebrale medii și testat pozitiv pentru SARS-CoV-2 prin PCR nazofaringian.

Alt raportat de caz a fost al unui tânăr de 14 ani sănătos, care a dezvoltat o apnee centrală. El a prezentat crize tonico-clonice după 6 zile de simptome respiratorii și febră și a fost pozitivă pentru SARS-CoV-2 prin PCR nazofaringian. A avut mai multe episoade apneice însoțite de convulsii focale [25].

Transmisia verticală a COVID-19

Potențialul de transmitere verticală a SARS-CoV-2 de la mama la făt este incertă. O revizuire retrospectivă a 9 mame COVID-19 pozitive nu au găsit dovezi ale transmiterii. Cu toate acestea, alte rapoarte au sugerat dovezi ale infecției congenitale, inclusiv prezența IgM și IgG, examen nazofaringian pozitiv. Vivanti și autorii au fost primii care au confirmat transmiterea transplacentară a SARS-CoV-2 de la mamă la nou-născut în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină. În ziua 3 a vieții, sugarul a dezvoltat lipsa poftei de mâncare, hipertonie și opistotonos. În lichidul cefalorahidian SARS-CoV-2 nu a fost depistat, dar a fost prezentă o leucocitoză și proteine ușor crescute. La 11 zile de viață s-a arătat pe examenul RMN hiperintensități ale materiei albe periventriculare și subcorticale.

Receptorii ACE-2 au fost identificați la nivel placentar și fetal, iar expresia pare să crească odată cu gestația, datele sugerând până acum că poate avea loc transmisia verticală spre sfârșitul sarcinii și prezinta complicații neurologice la nou-născut. Cu toate acestea, potențialul de infecție SARS-CoV-2 și sechelele sale în timpul primului și celui de-al doilea trimestru rămân slab înțelese [26].

Tratamentul actual COVID-19. Recomandări pentru copii

În prezent, managementul general al COVID-19 în populația pediatrică include repaus la pat și terapie de susținere, cum ar fi menținerea unei hidratari adecvate și al unui echilibru electrolitic, monitorizarea vitalității și a saturației de oxigen. Dacă este prezentă febră crescută (> 38,5°C), se recomandă răcirea fizică și administrarea de medicamente antipiretice. În prezent, utilizarea antiviralelor (lopinavir/ritonavir, ribavirin) sau fosfat de clorochină nu este recomandat pentru copii. În stadiile inițiale, interferonul alfa administrat prin spray nazal sau nebulizator poate fi folosit pentru reducerea sarcinii virale. Pe baza constatărilor preliminare din Studiul RECOVERY, un studiu randomizat care evaluează diferite tratamente COVID-19, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă utilizarea dexametazonei la pacienții adulți care sunt ventilați mecanic sau

care necesită oxigen suplimentar [27]. Prednison, metilprednisolonul poate fi administrat atunci când nu este disponibilă dexametazona. Pentru că doar câțiva pacienți pediatrici au fost incluși în studiul RECOVERY, este dificil de extrapolat aceste recomandări pentru copii. CDC afirmă că dexametazonă poate fi utilizată la pacienții pediatrici care necesită ventilație mecanică, dar în general nu este recomandată pentru cei care necesită doar un sprijin minim de oxigen. Foarte puține studii de terapii experimentale pentru COVID-19 includ populația de copii și adolescenți. Eficacitatea de remdesivir la copii este încă necunoscută. Având în vedere lipsa de dovezi pentru tratamentele complicațiilor neurologice la copii, se recomandă aderarea la managementul standard de tratament al complicațiilor neurologice, inclusiv al accidentului vascular cerebral ischemic, convulsiilor și neuropatiilor inflamatorii. Ar trebui să se acorde atenție investigării interacțiunilor medicamentoase, în special între medicamentele antiepileptice și tratamentele pentru COVID-19 [28].

Managementul bolilor neurologice în Pandemia COVID-19

Copiii cu afecțiuni neurologice subiacente pot fi deosebit de vulnerabili la efectele COVID-19. Astfel au fost elaborate recomandări specifice pentru tratamentul distrofiilor musculare Duchenne și Becker, atrofiei musculare spinale și spasmelor infantile. Se recomandă pacienților cu distrofie musculară Duchenne și Becker să-și continue medicația actuală în același regim, inclusiv corticosteroizi cu dozare adecvată, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei pentru tratamentul sau prevenirea cardiomiopatiei. Furnizorii și pacienții ar trebui să discute despre riscurile și beneficiile, modalitățile alternative de îngrijire, cum ar fi sănătatea la domiciliu sau vizitele virtuale [29].

Consensul recent al experților promovează în timp util și consecvent tratamentul pentru amiotrofia spinală ori de câte ori este posibil, deoarece produce rezultate mai bune. Respectarea cronologiei de dozare a nusinersenului este importantă; dozele uitate trebuie administrate cât mai curând posibil, iar programul original a fost reluat. Pentru cei care primesc de mai mult luni corticosteroizi, aceștea ar trebui să fie întreruși fără aprobarea unui specialist. Medicii și pacienții sunt încurajați să discute despre riscuri și beneficiile terapiilor fizice, ocupaționale și logopedice în timpul pandemic. Recomandarea Societății de Neurologie a Copilului pentru tratamentul spasmelor infantile include hormonul adrenocorticotrop (ACTH), prednisolon în doze mari (6-8 mg / kg / zi) și vigabatrin, cu excepția cazului în care toate cele 3 sunt contraindicate. Efectul imunosupresor semnificativ al ACTH poate face sugarii deosebit de vulnerabili la COVID-19, precum și riscurile și beneficiile utilizării unei terapii alternative, cum ar fi vigabatrinul, trebuie analizate separat [30].

Concluzii. Manifestările neurologice ale COVID-19 sunt recunoscute din ce în ce mai frecvent în populația adultă, cu toate acestea, există doar câteva studii care descriu manifestările neurologice la copii. Infecția poate din cauza expresiei scăzute a receptorilor ACE2 în epiteliul nazal al copiilor, populația pediatrică pare a fi mai puțin susceptibilă la manifestările neurologice. Deși acest lucru este oarecum liniștitor, este nevoie de multe studii pentru înțelegerea comportamentului patogen al SARS-CoV2 la copii. Cu toate acestea, este clar că copiii cu boli neurologice preexistente sunt mai vulnerabili la complicații grave, prin urmare, trebuie să se acorde atenție și considerații speciale pentru prevenirea lor.

BIBLIOGRAFIE

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733.
2. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85-164.
3. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7): 1470-1477.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
5. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (novel coronavirus 2019)—recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* April 2020.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
8. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(6):669-670.
9. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol.* May 2020.
10. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramirez-Santana C. Identifying the culprits in neurological autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100015.
11. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus disease (COVID-19) and pediatric patients: a review of epidemiology, symptomatology, laboratory and imaging results to guide the development of a management algorithm. *Cureus.* March 2020.
12. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92(7):747-754.

13. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*. 2020;145(6): e20200834.
14. Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. COVID-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Heal ManagPract*. 2020;26(4): 325-333.
15. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539.
16. Arbour, et. al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol*. 1999;73(4):3326-3337.
17. Bonavia A, Arbour N, Yong VW, Talbot PJ. Infection of primary cultures of human neural cells by human coronaviruses 229E and OC43. *J Virol*. 1997;71(1):800-806.
18. Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology*. 2003;315(1):20-33. 328 *Journal of Child Neurology* 36(4)
19. Yamashita M, Yamate M, Li G-M, Ikuta K. Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus. *BiochemBiophys Res Commun*. 2005;334(1):79-85.
20. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
21. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*. 2020;56:102799. 24. Chu H, Chan JFW, Yuen TTT, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14-e23.
22. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/ encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58.
23. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19): 8913-8921.
24. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-1848.
25. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Can Med Assoc J*. 2020;15(24): cmaj.200821.
26. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-231.
27. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed August 31, 2020.
28. Hwang TJ, Randolph AG, Bourgeois FT. Inclusion of children in clinical trials of treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):825-826. doi:10. 1001/ jamapediatrics.2020.1888
29. Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-1.
30. Veerapandiyani A, Wagner KR, Apkon S, et al. The care of patients with Duchenne, Becker, and other muscular dystrophies in the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):41-45.

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN ^{1,2}

PARTICULARITĂȚI ALE INFECȚIEI DE TRACT URINAR LA COPIII CU FACTORI FAVORIZANȚI LOCALI

¹Universitatea "Lucian Blaga", Facultatea de Medicină, Sibiu, România

²Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu,
Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil

SUMMARY

Key words: urinary tract infection, local risk factors

Introduction. Urinary tract infection is a major cause of morbidity and mortality in pediatric population. The association of risk factors sheds new light on its etiology, epidemiology, diagnosis and therapy, but also on the monitoring.

The material and scientific methods used are those of reviewing data from the literature on current data, controversies, discrepancies and peculiarities related to urinary tract infection in children with local risk factors. The epidemiological aspects are highlighted as well as the characteristics of the urinary tract infection associated with different risk factors.

The results focus on those elements of novelty in terms of identification, monitoring, therapy and prophylaxis of these infections, with implications for current practice.

Conclusions. Urinary tract infection in children with local risk factors is characterized by particularities regarding etiology, evolution, treatment and prognosis. The study outlines the indications for antibiotic prophylaxis, respectively the cases in which there is evidence that the benefits are maximum.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: infecție de tract urinar, factori de risc locali

Introducere. Infecția de tract urinar este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în populația pediatrică. Asocierea factorilor de risc aruncă o nouă lumină în ceea ce privește etiologia, epidemiologia, diagnosticul și terapia acesteia, dar și asupra modalităților de monitorizare.

Materialul și metodele științifice folosite, sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale, controversate, discordanțele și particularitățile referitoare la infecția de tract urinar la copilul care prezintă factori de risc locali. Sunt evidențiate aspectele epidemiologice, dar și caracteristicile infecției de tract urinar în funcție de diferiți factori de risc identificați.

Rezultatele sunt centrate pe acele elemente de noutate în ceea ce privește identificarea, monitorizarea, terapia și profilaxia acestor infecții, cu implicații în practica curentă.

Concluzii. Infecția de tract urinar la copiii cu factori de risc locali se însoțește de particularități etiologice, de evoluție, tratament și prognostic. Din studiul acestor factori se conturează indicațiile pentru profilaxia antibiotică, respective cazurile în care există dovezi că beneficiile sunt maxime.

Introducere. Infecția de tract urinar este una dintre cele mai frecvente infecții atât în rândul adulților cât și al copiilor. Între bolile infecțioase pediatrice aceasta ocupă un loc fruntaș, fiind o cauză importantă pentru prezentarea la medic și spitalizare.

Se estimează ca 50% dintre femeile vor experimenta un episod de infecție de tract urinar pe parcursul vieții, că 150 de milioane de persoane se confruntă cu această patologie în fiecare an și că prevalența infecțiilor de tract

urinar asociate asistenței medicale se situează între 1,4% și 5,1%, majoritatea fiind asociate cateterizării tractului urinar. [20, 30]

Pentru populația pediatrică există câteva repere temporale care pot sistematiza importanța problemei:

- În decursul primului an de viață 0,7% dintre fete și 2,7% dintre băieții necircumciși și vor suferi de infecție de tract urinar; [16]
- În primele 6 luni de viață prevalența este mai mare

pentru băieți, iar după perioada de sugar aceasta devine mai mare pentru sexul feminin;[12,16,24]

- Până la vârsta de 7 ani 7,8% dintre fete și 1,7% dintre băieți vor fi avut cel puțin un episod de infecție de tract urinar;[16]
- 11,3% dintre fete și de 4 ori mai puțini băieți vor avea un astfel de episod până la vârsta de 16 ani;[16]
- până la 7% dintre copii se vor confrunta cu un episod de infecție de tract urinar până la vârsta de 19 ani;[17]
- rata de recurență sesituează la valori cuprinse între 30% și 50%[16], și 30% dintre copii vor avea o primă recurență la 6-12 luni de la infecția inițială. [24]

Vulnerabilitatea în fața acestor infecții este diferită pentru diferite categorii de copii și se poate corela cu vârsta, genul, rasa, apartenența etnică, antecedentele familiale sau prezența factorilor de risc locali și generali. Localizarea infecțiilor, numărul acestora, tipul de germeni care le determină, precum și sensibilitatea acestora la antibioticele utilizate sunt în măsură să condiționeze consecințele pe termen scurt și lung ale acestora.

Clasificarea infecției de tract urinar. Pentru clasificarea infecției de tract urinar sunt utilizați mai mulți parametri, respectiv: sediul și severitatea acesteia, numărul de episoade, simptome și complicații. Dintre aceștia, severitatea este cel mai important factor. [11,24]

În funcție de *sediul* acesteia, infecția de tract urinar poate avea localizare joasă – cistita, caracterizată prin inflamație la nivelul mucoasei vezicii urinare și respectiv înaltă- pielonefrita care presupune infecție piogenică a pelvisului și parenchimului renal.[3,11, 24]

Raportat la *severitate*, infecția de tract urinar poate fi ușoară, adesea posibil a fi tratată în ambulatoriu sau severă, necesitând spitalizare. După numărul episoadelor infecțioase, infecțiile urinare se împart în:

- Infecție urinară – prim episod care se poate constitui în primul semn al unei anomalii anatomice subjacente, așa dar evaluarea anatomică este considerată necesară încă din această etapă;
- Infecție urinară recurentă – care poate fi dihotomizată în infecție urinară curentă nerezolvată, persistentă sau reinfecție. Infecția nerezolvată presupune că terapia antimicrobiană administrată este inadecvată pentru eradicarea infecției. Persistența infecției este datorată repopulării tractului urinar cu aceeași tulpină bacteriană, iar reinfecția presupune identificarea unei noi tulpini bacteriene.[11,24]

Clasificarea bazată pe *simptome* se referă la bacteriuria asimptomatică și la infecția simptomatică a tractului urinar, iar ce bazată pe prezența *complicațiilor* împarte infecțiile urinare în complicate și necomplicate. [3,11, 24]

Infecția de tract urinar și factorii de risc. Factorii de risc sunt acei factori care predispun la infecția de tract urinar pot fi împărțiți în factori de risc care țin de agentul causal sau de gazdă, respectiv factori de risc generali și factori de risc locali. Aceștia sunt sistematizați în tabelul următor:

[8,11,13,16,21]

Tabelul 1.

Factorii de risc ai infecției de tract urinar la copil

Factori de risc locali pentru infecția de tract urinar la copil	Factori de risc generali asociați infecției de tract urinar la copil
Anomalii congenitale ale rinichiului și tractului urinar	Alterarea factorilor de protecție generală
Alterarea poziției, numărului și mărimea rinichilor	Imunodeficiențe congenitale - suda dobândite - SIDA, malignități, terapie imunosupresoare
Anomalii obstructive ale tractului urinar: fimoza, stenoza meatusului urinar, fuziune alabială, valve uretrale posterioare, stricturi uretrale, ureterocel, obstrucție la nivelul joncțiunii uretero-vezicale sau uretero-pelvice	Cauze metabolice - diabet zaharat, uremie, guta, nefrocalcinoză, acidoză tubulară renală, oxaloza
Anomalii non-obstructive ale tractului urinar	Factori comportamentali
Leziunile displazice renale, inclusiv cele chistice	
Rinichiul polichistic cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă	
Nefroftizia juvenilă	
Tulburări funcționale - disfuncții micționale, vezică neurogenă, reflux vezico-ureteral, vezică urinară hiperactivă	
Litiază renală	
Masele compresive extrinseci	
Corp străini	
Manevre invazive - cateterizarea	

Anomaliile congenitale ale rinichiului și tractului urinar reprezintă un grup de afecțiuni extrem de relevante pentru practica clinică datorită prevalenței crescute și consecințelor importante precum boala cronică renală. Acestea au ca substrat o tulburare a morfogenezei sistemului urinar care presupune afectarea rinichiului și/sau a tractului urinar. [21] La 30% dintre copii cu anomalii ale tractului urinar, infecția de tract urinar reprezintă primul semn evocator pentru aceste anomalii. [24]

Obstrucțiile anatomice obstructive determină stază urinară și favorizează colonizarea și infectarea tractului urinar. [16] Asocierea dintr-un episod de infecție se soldează cu evoluția spre distrucție rapidă a parenchimului renal. [13] Aceste afecțiuni sunt detectate cel mai adesea antepartum prin ultrasonografie și reprezintă circa o treime dintre toate anomaliile decelate ecografic în perioada prenatală, unele dintre acestea fiind cele mai frecvent malformații detectate la om. [21] Prezența acestora reprezintă un important factor de risc atât în ceea ce privește infecțiile urinare, dar și evoluția ulterioară spre complicații.

Incidența infecțiilor urinare febrile este crescută la ambele genuri în primul an de viață, dar cu frecvență mai mare la băieți în perioada neonatală, concordant cu frecvența mai crescută a anomaliilor urinare la această categorie. Dilatația tractului urinar se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare a pielonefrită în primul an de

viață. [2]

Etiologia infecției urinare este dominată de *E. coli*, însă la această categorie de pacienți frecvența acestui agent etiologic este mai redusă comparativ cu populația generală. [2] Identificarea altor agenți etiologici decât *E. coli* ca responsabili de infecția de tract urinar la copilul de sub 3 ani, trebuie urmărită prompt de investigații imagistice pentru a identifica o eventuală anomalie congenitală a rinichiului sau tractului urinar. [21] Asocierea celor două entități – cea obstructivă cu cea infecțioasă are efect aditiv în ceea ce privește riscul crescut și permanent de evoluție spre afectare renală permanentă, cu atât mai mare dacă antibioterapia este inițiată tardiv, iar factorul obstructiv nu este îndepărtat. [21]

Aceste anomalii reprezintă cea mai frecventă cauză de boală renală cronică terminală, studiile alocând acestora o contribuție variabilă, cu procente între 65% și 75%. [21]

În ceea ce privește măsurile profilactice, administrarea antibioterapiei la copii cu hidronefroza congenitală de grad redus nu determină reducerea ratei infecțiilor, însă reducerea este semnificativă pentru hidronefroza de grad III și IV. [21,29] Dacă, însă, hidronefroza congenitală este asociată cu reflux vezico-ureteral atunci antibioterapia profilactică este nu doar indicată, dar determină și reducerea episoadelor febrile de infecție de tract urinar. [7]

Obstrucțiile la nivelul joncțiunii uretero-pelvice și megaureterul obstructiv pot fi însoțite de infecție de tract urinar, frecvența de apariție la copiii care nu beneficiază de antibioprofilaxie ajungând până la 35% conform anumitor rapoarte. [22]

Refluxul vezico-ureteral reprezintă cea mai frecventă anomalie urologică la copii și se constituie în factor favorizant pentru infecția de tract urinar, la aceasta concurând două mecanisme principale, respectiv ascensiunea bacteriilor de-a lungul tractului urinar și creșterea volumului rezidual. [16] În mod normal există mecanisme care se opun refluxului urinar la nivel ureteral, respectiv: traiectul oblic intramural al ureterelor și traiectul submucos al ureterelor înainte de deschiderea în vezică urinară. [13]

Copiii cu reflux vezico-ureteral sunt la risc de 2 ori mai mare de recurență a infecțiilor urinare comparativ cu cei fără reflux. [15] La acești copii refluxul nu este implicat în producerea inițială a infecției, însă favorizează mișcarea ascendentă a germenilor în condițiile acumulării de urină și returnarea acestora cu ocazia micțiunii, ceea ce sodează cu o golire incompletă a vezicii urinare și apariția în timp a dilatării progresive a tractului urinar cu apariția megavezicii și a megaureterului. [13] Studii recente au comparat copiii cu reflux vezico-ureteral și infecție de tract urinar recurentă cu cei fără infecție asociată și a demonstrat că apariția precoce, în primul an de viață a infecției urinare se asociază cu un risc mai mare de recurență ulterioară. De asemenea, cu cât gradul refluxului este mai mare, acesta este bilateral sau infecția are etiologie non-*E. coli* cu atât mai mare va fi riscul mai mare de recurență. [12] La copiii cu reflux

vezico-ureteral și episoade multiple de infecție de tract urinar care nu au beneficiat de evaluare inițială pentru reflux, este adesea dificil de precizat dacă fluxul este cauza sau consecința infecțiilor urinare. [13]

Cunoașterea acestor aspecte este importantă atât pentru decizia terapeutică cât și pentru cea de a iniția profilaxia infecțiilor urinare la acești pacienți. Studiile atestă că doar pacienții cu reflux vezico-ureteral de grad III sau IV au beneficii reale de pe urma administrării antibioterapiei profilactice, traduse prin scăderea cistitelor renale. [2,12]

Disfuncția vezicii urinare și a intestinelor (BBD) este o entitate pediatrică frecventă, reprezentând până la 40% din consulturile de urologie pediatrică, dar probabil subdiagnosticată. Termenul descrie o multitudine de simptome urinare inferioare, însoțite de manifestări intestinale de tip constipație și / sau encoprezis. Această entitate se poate asocia cu reflux vezico-ureteral, dar și infecții recurente ale tractului urinar, generatoare de cistite renale și insuficiență renală. Sub această simptomatologie sunt incluse mai multe variante, precum: vezică urinară hiperactivă (OAB) și vezică hipoactivă. [4] Ce mai mare frecvență se înregistrează la vârsta școlară, cu valori diferite raportate în literatură, între 15% și 80%. [13]

Studiile actuale au demonstrat că disfuncția vezicii urinare asociată cu reflux vezico-ureteral este factor de risc important pentru infecția de tract urinar, iar antibioprofilaxia aduce beneficii, reducând numărul episoadelor infecțioase. [15] Toate acestea disfuncții au un risc relativ egal de a se solda cu reflux vezico-ureteral secundar. [10]

Vezică neurogenă se constituie în factor favorizant pentru infecția de tract urinar prin două mecanisme complexe – disnergia sfincterului vesical și reziduul vezical crescut, la care în anumite cazuri se adaugă și cisteterizarea evacuatorie a vezicii. [13]

Prezența *fimozei* ca factor obstructiv și favorizant pentru infecția de tract urinar, dar mai ales efectuarea *circumciziei* stârnește încă multe controverse, deși Academia Americană de Pediatrie a concluzionat că "beneficiile circumciziei depășesc riscurile". [5,19,28] Studiile sunt concordante în ceea ce privește efectul protector al circumciziei față de infecția tractului urinar, dărsunt multe alte beneficii citate în literatura de specialitate, respectiv reducerea transmiterii infecției HIV, herpesice sau a sifilisului, precum și reducerea riscului de a dezvolta cancer penian. [23] Meta-analiza relativ recentă (2013, 2017) care au inclus un număr mare de copii au concluzionat că beneficiul circumciziei în ceea ce privește infecția de tract urinar este unul pe termen lung, și care fuzulează în acesteia este o amenințare publică. Pentru a realiza însă recomandările, mai trebuie efectuate studii, iar acestere recomandări trebuie adaptate la realitățile sociale, religioase și de igienă din diferite regiuni. [5,6,19]

Particularități etiologice în infecțiile urinare

asociate cu factori de risc locali. Studii anterioare au atestat că factorii de risc generali precum și spitalizările cu minimum 3 luni anterior apariției simptomelor de infecție urinară sunt factori de risc independenți pentru infecția cu germeni secretori de betalactamază cu spectru extins (ESBL). Cei mai frecvent identificați germeni aparținând acestei categorii și implicați în infecția de tract urinar aparțin genului *E. coli* și *Klebsiella*. *E. coli* a fost cel mai comun agent patogen, însă dintre tulpinile de *Klebsiella* s-a remarcat un procent mai crescut de tulpini secretante de betalactamază cu spectru extins. [9]

O particularitate a acestor infecții este absența piuriei în până la 40 % dintre cazuri. Nu se pot identifica particularități legate de aspectele clinice, însă se remarcă o evoluție și o perioadă de spitalizare mai îndelungate în cadrul acestor infecții. [9] Prezența anomaliilor de tract urinar se constituie în factor de risc pentru infecții cu germeni producători de betalactamază cu spectru extins (OR=4,8), concluzie similară putându-se trage și pentru disfuncțiile vezicii urinare. De asemenea, pentru acest tip de afecțiune riscul de infecție cu germeni rezistenți la antibiotic este semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără disfuncție vezicală. [17]

Consecințele infecțiilor de tract urinar la copiii cu factori de risc locali. Infecția de tract urinar a fost asociată cu distrucție renală, procentul de apariție a acesteia fiind de circa 20%, aceasta apărând într-un interval de timp variabil de la 5 luni la 2 ani. Riscul mai crescut se citează pentru copiii care prezintă malformații, reflux vezico-ureteral și infecții urinare recurente febrile. Infecția de tract urinar induce modificări inflamatorii renale care au evoluție rezolutivă în 3 până la 6 luni. Studiile au, însă, rezultat ne edificatoare. Metaanalize extinse concluzionează ca hipertensiunea arterială, disfuncția renală și complicațiile asociate sarcinii nu apar mai frecvent la această categorie de pacienți. Majoritatea copiilor mici cu infecție de tract urinar febrile nu dezvoltă afectare renală, iar la cei care o dezvoltă aceasta nu progresează în timp. Totuși, 20% dintre copiii cu afectare renală prezintă un risc mai mare de a asocia deteriorarea funcției renale, printre acestea numărându-se cei cu reflux vezico-ureteral de grad mare peste care survin infecții de tract urinar febrile. [27]

Consecințele imediate sunt cele corelate cu episodul acut de infecție de tract urinar sau survin precod după aceasta. Dintre acestea menționăm:

- *Bacteriemia intrinfecțioasă* nu este excepțională, frecvența de apariție a acesteia variază în funcție de studiu între 5,6 % și 20-30%. [1,16] *Sepsisul* cu punct de plecare urinar reprezintă 20-30% dintre cazurile de sepsis și, în ciuda mortalității generale reduse prin șoc septic la această categorie, totuși, pentru anumite categorii selectate mortalitatea poate ajunge până la 60%. [26]
- *Tulburările hidro-electrolitice și acidobazice* precum

hiponatremia, hiperpotasemia, hipocloremia, acidoză metabolică pot să apară atât în cadrul unui episod de pielonefrită acută, cât și ulterior. [16]

- *Insuficiența renală* este datorată pielonefritei ca factor izolat sau asocierii acesteia cu medicație nefrotoxică administrată. [16]
- *Abcesele renale, pionefroza, pielonefrita emfizematoasă sau xantogranulomatoasă* sunt rar întâlnite ca urmare a utilizării antibioticelor. [16]
- *Infecțiile recurente și bacteriuria persistentă* sunt raportate cu frecvență mai mare la pacienții cu factori de risc locali, comparativ cu reinfecțiile. [14]

Consecințele tardive care pot apărea ca urmare a infecțiilor urinare la copiii cu factori de risc sunt similare cu cele care apar la copiii fără factori de risc, dar apariția lor poate fi mai precoce ca urmare a recidivelor infecțioase mai numeroase.

- *Cicatricile renale* – sunt favorizate de pielonefrită dezvoltată în copilărie. Se estimează ca circa 60% dintre episoadele febrile de infecție de tract urinar vor determina cicatricile renale. [18] Riscul de apariție este cu atât mai mare cu cât numărul episoadelor infecțioase crește, corelat cu terapia antimicrobiană tardiv instituită, virulența bacteriană și anumiți factori individuali. Primii doi ani de viață sunt considerați perioada de maximă vulnerabilitate pentru dezvoltarea lor, apoi riscul diminuează. Aproximativ 10% dintre copiii cu cicatrice renale hipertensiune arterială în adolescență sau perioada de adult tânăr. [16,25]
- *Boala renală terminală* – poate apărea la acești copii ca urmare a asocierii lor în infecții recurente de tract urinar cu alți factori care ei înșiși predispun la o astfel de evoluție.

Concluzie. Infecția de tract urinar la copiii cu factori de risc locali se însoțește de particularități etiologice, de evoluție, tratament și prognostic. Din studiul acestor factori se conturează indicațiile pentru profilaxia antibiotică, respectiv cazurile în care există dovezi că beneficiile sunt maxime.

BIBLIOGRAFIE

1. Bai Anthony D., Bonares Michael J., Thrall Samuel, Bell Chaim M., Morris Andrew M, Presence of urinary symptoms in bacteremic urinary tract infection: a retrospective cohort study of *Escherichia coli* bacteremia, BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 781 (2020)
2. Buettcher Michael, Trueck Johannes, Niederer-Loher Anita, Heining Ulrich, Agyeman Philipp, Asner Sandra, et al, Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children, Eur J Pediatr. 2021; 180(3): 663–674.
3. Desai Devang J, Gilbert Brent, McBride Craig A, Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment, Aust Fam Physician. 2016 Aug;45(8):558-

- 63.
4. Dos Santos Joana., Lopes Roberto I, Koyle Martin A. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem, *Can Urol Assoc J.* 2017 Jan-Feb; 11(1-2Suppl1): S64–S72.
 5. Eisenberg Michael L., Galusha Deron, Kennedy William A., Cullen Mark R., The Relationship between Neonatal Circumcision, Urinary Tract Infection, and Health, *World J Mens Health.* 2018 Sep; 36(3): 176–182.
 6. Ellison Jonathan S., Dy Geolani W., Fu Benjamin C., Holt Sarah K, Gore John L., Merguerian Paul A Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis, *Pediatrics* July 2018, 142 (1) e20173703
 7. Estrada Carlos R , Peters Craig A. , Retik Alan B. , Nguyen Hiep T., Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection in Children With a History of Prenatal Hydronephrosis—Should Voiding Cystourethrography be Performed in Cases of Postnatally Persistent Grade II Hydronephrosis?, *J Urol* 2009 Feb; 181(2):801-6
 8. Gondim Rhaiana, Azevedo Roberta, Nascimento Martinelli Braga Ana Aparecida, Veiga Maria Luiza, Barroso Jr Ubirajara Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency, *Int. braz j urol.* vol.44 no.2 Rio de Janeiro Mar./Apr. 2018
 9. Hanna-Wakim Rima H, Ghanem Soha T, El Helou Mona W, Khafaja Sarah A, Shaker Rouba A, Hassan Sara A et al., Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents, 2015
 10. Hoebeke P, Van Laecke E., Van Camp C., Raes A. , Van De Walle J., One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction, *BJU Int* 2001 Apr; 87(6):575-80
 11. Hoen Lisette A. Bogaert Guy, Radmayr Christian , Dogan Hasan S. Nijman Rien J.M., Quaedackers Josine, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children, *Journal of Pediatric Urology* (2021) 17, 200e207
 12. Hossain MA, Akhter R, Mannan KA, Ahmed MS, Deb KP, Mostafa G, Islam AFMA Risk factors of febrile urinary tract infection in children, *Urology & Nephrology Open Access Journal*, Volume 2 Issue 5, 2015
 13. Iordachescu Florea, *Tratat de Pediatrie*, ed. All 2019, pg 1340-1359
 14. Kavitha J. , Aravind, M. A. Jayachandran Ganesh, Sathya Priya, Original Research Article Risk factors for urinary tract infection in pediatric patients *International Journal of Contemporary Pediatrics* Kavitha J. et al. *Int J Contemp Pediatr.* 2018 Jan; 5(1):184-189 <http://www.ijpediatrics.com>
 15. Keren Ron, Shaikh Nader, Pohl Hans, Gravens-Mueller Lisa, Ivanova Anastasia, Zaoutis Lisa, et al., Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring, *Pediatrics* July 2015, 136 (1) e13-e21; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
 16. Leung Alexander K.C., Wong Alex H.C., Leung Amy A.M., Hon Kam L. Urinary Tract Infection in Children Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019 May; 13(1): 2–18.
 17. Mahony Michelle, McMullan Brendan, Brown Jeremy, Kennedy Sean E , Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children, *Pediatric Nephrology* (2020) 35:1563–1573
 18. Mohkam Mosumeh, Novel biomarkers for diagnosis of acute pyelonephritis in Children, *Iranian Journal of Kidney Disease*, vol 14, 2020, (1-7)
 19. Morris Brian, Krieger John N, Male circumcision protects against urinary tract infections, *Urogenital Infections and Inflammations*, GMS Publishing House; 2017
 20. Öztürk Recep, Murt Ahmet, Epidemiology of urological infections: a global burden, *World Journal of Urology* volume 38, pages 2669–2679 (2020)
 21. Palacios Loro M.L., Segura Ramírez D.K., Ordoñez Álvarez F.A., Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract A vision for the paediatrician
 22. Roth Christopher C., Hubanks Mikel., Bright Brianna C, Heinlen Jonathan E., Donovan Ben O., Kroppa Bradley P, Dominic Frimberger, Occurrence of Urinary Tract Infection in Children With Significant Upper Urinary Tract Obstruction *Urology*, Volume 73, Issue 1, January 2009, Pages 74-78
 23. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J, Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies, *Arch Dis Child*, 2005 Aug; 90(8):853-8
 24. Stein Raimund, Dogan Hasan S, Hoebeke Piet, Kocvara Radim, Nijman Rien J.M, Radmayr Christian, Tekgu Serdar, Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines, *European Urology*, 67, 2015, (546-558)
 25. Shaikh Nader, Haralam Mary Ann., Kurs-Lasky Marcia; Hoberman Alejandro, Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children, *JAMA Pediatr.* 2019; 173(10):949-952
 26. Stalenhoef Janneke Evelyne, van Nieuwkoop Cees, Wilson Darius Cameron , van der Starre Willize Elizabeth, Manon Delfos Nathalie, Leyten Eliane Madeleine Sophie, et al., Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection, *J Infect* 2018 Jul; 77(1):18-24
 27. Svenkersson Svante, Jodal Ulf, Sixt Rune, Stokland Eira, Sverker Hansson, Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time, *Pediatr Nephrol.* (2017) 32:1907-1913

28. TASK FORCE ON CIRCUMCISION, Male Circumcision, *Pediatrics* September 2012, 130 (3) e756-e785
29. Zee Rebecca S, Herbst Katherine W, Kim Christina, McKenna Patrick H, Bentley Tom, Cooper Christopher S, Herndon C D Anthony, Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: A risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry Multicenter Study, *J Pediatr Urol* 2016 Aug;12(4):261.e1-7.
30. https://www.who.int/gpsc/information_centre/cauda-uti_eccmid.pdf

MIHAI OCTAVIAN NEGREA^{1,2}, VICTOR SEBASTIAN COSTACHE²

FACTORI DETERMINANȚI AI OBEZITĂȚII LA COPIL

1. Institutul Inimii de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Niculae Stăncioiu” Cluj-Napoca, județul Cluj, România;
2. Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, județul Sibiu, România

SUMMARY

Key words: paediatric obesity

Introduction. The usual approach when defining the fundamental etiology of obesity is to consider the energy imbalance between calories consumed and calories expended as the main determinant factor in the pathogenesis of weight excess [1]. In recent times, considerable scientific efforts have been made, however, to provide nuance regarding the inner workings of the exact mechanisms that lead to the development of obesity [2]. One direction for research has revolved around the factors regarding childhood obesity – an illness which is escalating globally [3, 4]. There is a well-documented relation between developing a weight excess in childhood and adult obesity [5], as a majority of overweight adults have in fact retained this status since childhood [6]. Preventive action against obesity is dependent upon the understanding of its determinant factors. These factors represent targets upon which to act in order to attempt to minimize the impact of this global disease.

Aim of the study. To provide an overview of the current literature regarding the main determinant factors of childhood obesity and identify potential targets for preventive measures in this respect.

Material and methods. We performed literature searches using the Medline/ PubMed databases and referred to international guidelines where applicable.

Results and conclusions. The intricate interactions between environment and genotype can reveal a series of crucial points where decisive preventive actions could have a significant impact on the reduction of the burden of obesity.

Introducere. În mod uzual, definirea etiologiei obezității se bazează în principal pe dezechilibrul între aport și consum caloric [1]. Datele din literatura de specialitate sugerează că există însă o serie de elemente de nuanță în ceea ce privește dezvoltarea unui exces caloric [2]. Cunoașterea lor se poate dovedi a fi utilă în încercarea de a acționa pentru reducerea impactului acestei afecțiuni. Una din direcțiile actuale de cercetare se concentrează pe definirea factorilor determinanți ai apariției statusului hiperponderal la copii [3]. Prevalența obezității pediatrice este în creștere la nivel global [4], iar legătura dintre dezvoltarea unui exces ponderal în copilărie și menținerea acestuia la vârstă adultă este una bine documentată [5]. Majoritatea adulților obezi de altfel au un istoric al acestei afecțiuni care pornește încă din copilărie [6]. Este posibil ca acțiunile preventive încă din copilărie în vederea ameliorării impactului obezității să fie cu atât mai eficiente cu cât sunt implementate mai timpuriu. Comprehensiunea amănunțită a factorilor determinanți ai obezității la copil reprezintă un pas important în stabilirea acestora ca potențiale ținte de acțiune preventivă. Acest articol are scopul de a prezenta pe scurt noțiunile cunoscute în prezent în legătură cu etiologia obezității la copil, structurat în funcție de perioada de dezvoltare în care intervin.

Precondiționări – factori genetici și ereditari

Faptul că pacienții pediatrici obezi provin frecvent din familii cu unul sau ambii părinți supraponderali este o expresie a interacțiunii complexe a factorilor genetici și de mediu implicați în geneza excesului ponderal [7]. Pe lângă elementele transmise ereditar, caracterul des întâlnit familial al obezității are legătură și cu expunerea concomitentă la aceiași factori de risc care se întâlnesc în cadrul coabitării, cum ar fi: sedentarism, modul de organizare a timpului liber, obiceiuri alimentare nesănătoase etc., toate fiind influențate de o serie variată de factori socio-economici și culturali [8]. Există însă câteva argumente care evidențiază în mod cert și importanța unei componente genetice în determinismul obezității.

Un astfel de argument este legat de studiile efectuate pe gemeni. Prezența diabetului zaharat de tip 2 și a obezității se întâlnește mai frecvent în concomitență la gemenii monoziagoți decât la cei dizigoți. Mai mult, anumite studii au evidențiat faptul că procentajul măsurat de țesut adipos din corp prezintă similarități importante la gemenii monoziagoți crescuți în medii familiale diferite. Frecvența cu care apare concordanța patologiilor menționate la gemenii monoziagoți prezintă aparent o variabilitate relativ redusă, indiferent dacă aceștia au crescut sau nu

în același mediu familial. În plus, gemenii monoziagoți par a avea inclusiv mecanisme similare de adaptare a curbei ponderale la factorii de mediu la care sunt expuși [9, 10]. Alt argument se referă la studiile efectuate pe copii adoptați. Frecvent, aceștia urmează un tipar al constituției corporale similar cu părinții biologici, indiferent de statusul ponderal al părinților adoptivi [11]. Unele date sugerează că obezitatea la părintele de sex masculin se corelează semnificativ cu prezența acestui status și la descendenți, ridicând supoziția existenței și a unor mecanisme epigenetice implicate în patogeneza obezității [12].

Identificarea existenței unor modele de afectare monogenică a dus la înțelegerea mai detaliată a rolului pe care îl joacă factorii genetici în creșterea excesivă în greutate. Defectele genetice în producerea pro-opiomelanocortinei (POMC) sau ale receptorilor specifici ale acesteia sunt exemple pertinente în acest sens. POMC este precursorul hormonului melano-citostimulator (MSH) care, în plus față de rolul jucat în pigmentarea pielii și a anexelor cutanate, acționează la nivel central asupra unui receptor specific (MC4) care determină reducerea aportului caloric exogen. Astfel, pacienții cu deficit de POMC sau cu mutații la nivelul MC4 prezintă obezitate și au frecvent părul roșcat. Este posibil ca până la 4-5% din copiii cu obezitate morbidă să sufere de fapt din cauza acestor mutații [13-15]. Mutațiile la nivelul enzimei care are funcția de a cliva POMC cu producerea MSH au fost, de asemenea, identificate ca fiind o cauză rară pentru o afecțiune care asociază obezitate însoțită de hipogonadism și insuficiență suprarenaliană [16].

Alt exemplu este legat de deficiența congenitală de leptină, o proteină care joacă un rol important în generarea senzației de sațietate, reducând aportul alimentar și depunerea lipidelor și care exercită o funcție modulatoră asupra utilizării energetice și a metabolismului carbohidraților, ameliorând creșterea ponderală [17]. Deficitul de leptină se poate datora unei mutații la nivelul genei care o codifică. Este o afecțiune autosomal recesivă caracterizată prin obezitate severă, hiperfagie și o serie de disfuncții metabolice, neuroendocrine și imune. Prezintă în general un răspuns foarte prompt la suplimentarea parenterală cu leptină, cu scădere ponderală marcată, însoțită de reducerea voluntară semnificativă a aportului caloric. Mutațiile la nivelul receptorului hipotalmic al leptinei au o prezentare clinică similară, dar nu prezintă răspuns la tratamentul cu leptină [18].

Un alt exemplu, care oferă și o justificare a interesului în elementele de genetică implicate în procesul de maturare a adipocitelor, este legat de activitatea PPAR-gamma. Acesta este un factor de transcripție implicat în diferențierea adipocitelor. Pacienții cu mutații la nivelul receptorului pentru acest factor prezintă invariabil obezitate severă [19].

Tot asupra subiectului determinismului genetic al obezității, ar merita menționată teoria genelor „strângătoare” sau „gospodare”. Conform acestei teorii, pe

parcursul evoluției au fost avantajați acei indivizi care au avut arsenalul genetic mai eficient în crearea de depozite energetice în perioadele în care resursele nutritive erau sever limitate. Același bagaj genetic a devenit în era contemporană un dezavantaj major. Această teorie ar putea explica diferențele importante în ceea ce privește prevalența obezității în funcție de rasă și influența diferită a unor factori de mediu asupra diferitelor etnii. Un exemplu edificator în acest sens este legat de prevalența mare a obezității la nivelul populațiilor care s-au relocalizat dintr-o poziție geografică în care obezitatea nu este frecventă într-o locație nouă care predispune la obiceiuri alimentare nesănătoase. La aceste populații, incidența obezității ajunge frecvent să fie semnificativ mai mare decât a populației native [20].

Sarcina

O teorie din perspectiva interacțiunii dintre genotip și mediu asupra patogenezei bolilor stipulează că afecțiunile umane se caracterizează prin existența unei precondiționări **genetice** care în condițiile potrivite de **mediu** determină manifestarea fenotipică a maladii [21]. În acest context, sarcina reprezintă practic începutul expunerii individului la factorii de mediu. Această afirmație se aplică și în cazul obezității.

Există în acest sens o ipoteză conform căreia expunerile intrauterine ale fătului sunt de fapt elementele definitorii ale genezei bolilor adultului. Ipoteza originii fetale a patologiei adulte, formulată de Dr. DJ Barker [22, 23] capătă contur în contextul ideii de plasticitate fenotipică. Acest fenomen reprezintă practic capacitatea organismelor de a exprima diferite fenotipuri în funcție de factorii de mediu la care sunt expuse, în contextul unui genotip identic. Din această perspectivă, expunerea fătului la o nutriție inadecvată ar putea avea un rol în *programarea* aceluia organism spre dezvoltarea unui colorit amplu de patologii cardiovasculare împreună cu factorii de risc caracteristici, inclusiv obezitate [24, 25].

Analizând din perspectiva clasică a etiologiei obezității ca dezechilibru între aport și consum energetic, conduita mamei pe perioada sarcinii va fi ceea care determină cantitatea și calitatea aportului de nutrienți pe care îl primește fătul. Ca exemple în acest sens, o dietă dezechilibrată în timpul sarcinii caracterizată printr-un aport crescut de zaharuri rafinate, ori aportul inadecvat de acizi grași polinesaturați (i.e. aport scăzut de acizi grași omega-3 și aport crescut de omega-6) au fost puse în legătură cu excesul ponderal în copilărie [26, 27]. În ceea ce privește consumul energetic, puține mame respectă recomandările actuale în ceea ce privește activitatea fizică pe perioada sarcinii. În anumite studii, mai puțin de 15% dintre gravidele intervievate aveau activitate fizică moderată mai lungă de 20 de minute de minim 3 ori pe săptămână [28, 29].

Toate elementele menționate contribuie la unul dintre cei mai relevanți parametrii predictivi ai obezității la copil, anume greutatea mamei în sarcină. Statusul ponderal

al mamei la începutul sarcinii este o expresie complexă a *bagajului* genetic al fătului precum și a condițiilor de viață la care acesta urmează să ia parte și la care a fost expusă mama de-a lungul vieții. Atât IMC-ul anterior sarcinii cât și caracterul creșterii ponderale pe parcursul acesteia se află în legătură cu dezvoltarea ponderală a copilului după naștere [30-32]. În primele două trimestre ale sarcinii, creșterea în greutate se face preponderent pe baza țesutului adipos al mamei și nu pe baza creșterii masei fetale. Este posibilă existența unei relații cauzale între creșterea exagerată în greutate în această perioadă și creșterea adipozității copilului după naștere, prin creșterea disponibilității nutrienților eliberați de mamă în cursul sarcinii [30, 33]. Un argument elocvent care susține legătura dintre greutatea mamei și cea a copilului derivă din studiile efectuate pe mame obeze care au născut copii atât înainte, cât și după intervenții de bypass gastric. Evoluția din spectrul echilibrului ponderal a fost una aparent ameliorată comparativ în cazul copiilor născuți după o astfel de intervenție și implicit după corecția într-o anumită măsură a excesului ponderal al mamei [34-36]. În spectrul opus din cadrul malnutriției se află subnutriția. Mamele subnutrite dau mai frecvent naștere unor copii cu greutate mică la naștere [37]. Această entitate a fost pusă, poate în mod paradoxal la prima impresie, cu dezvoltarea obezității pe parcursul copilăriei [25]. Explicația acestui fenomen rezidă tot în *programarea* intrauterină care determină dispoziția ulterioară centrală a obezității în adolescență și viața adultă, un factor de risc pentru o multitudine de afecțiuni metabolice și cardiovasculare [38, 39].

În mod similar, injuria intrauterină dată de consumul de tutun, alcool sau alte noxe pe perioada sarcinii poate determina inițial o greutate mică la naștere, cu predispoziție însă de a dezvolta exces ponderal în copilărie [40-43]. Expunerile iatrogene precum tratamentele hormonale sau administrarea de antibiotice pot avea un efect similar [44-46].

În ceea ce privește alterările metabolismului caracteristice sarcinii, diabetul gestațional este o entitate dismetabolică a cărei consecințe se repercutează asupra stării de sănătate dincolo de perioada sarcinii, atât asupra fătului, cât și asupra mamei. Din perspectiva echilibrului ponderal în copilărie, diabetul gestațional reprezintă din nou o expunere care precondiționează organismul copilului spre dezvoltarea obezității timpurii [47, 48].

Finalul sarcinii reprezintă practic momentul în care expunerile la factori de mediu nu mai trec prin filtrul matern. Până și modul în care decurge acest eveniment poate avea un impact asupra dezvoltării obezității. Un studiu prospectiv pe mai mult de 20 de mii de subiecți a evidențiat o legătură între nașterea prin cezariană și apariția în timp a obezității la copiii născuți pe această cale. Această legătură a fost mai semnificativă în acele cazuri în care nu a existat o indicație clară pentru naștere prin cezariană [49].

Perioada de sugar

În primele 4-6 luni de viață, aportul caloric exclusiv prin alăptare, preferabil la cerere (după AAP, ESPGHAN și OMS [50-52]) este varianta optimă de nutriție. Abaterea de la această variantă ideală poate fi detrimentală în sensul creșterii riscului dezvoltării obezității. [53-55].

Copilul mic, preșcolar și școlar

Odată cu inițierea și consolidarea alimentației solide, copilul începe să deprindă comportamentele la care este expus în viața cotidiană. Mediul construit în jurul copilului este reprezentat de familie și apoi de grădiniță și școală precum și de elementele de fond ale societății din care face parte: fundalul etnic, socio-economic și cultural (inclusiv statusul economic și educațional al familiei, nivelul de dezvoltare al țării natale, mediul urban sau rural etc.) și, nu în ultimul rând, expunerea la mass-media. Toți acești factori joacă un rol critic în această perioadă în stabilirea unor atitudini sănătoase în ceea ce privește factorii principali care duc la apariția obezității. Mai mult decât atât, această categorie de vârstă cuprinde una dintre perioadele de „*vulnerabilitate*” ponderală, caracteristic în jurul vârstei de 4-7 ani. În această perioadă, IMC-ul atinge o valoare nadir de la care începe să crească pe toată perioada copilăriei și continuă la vârsta adultă. Apariția precoce a acestui „*ricoseu*” al IMC-ului crește semnificativ riscul de dezvoltare a obezității și reprezintă o perioadă cheie în care dezechilibrele comportamentale legate de bilanțul energetic al copilului au potențialul de a avea consecințe semnificative pe termen lung [56].

a. Aportul caloric

În ceea ce privește alimentația din perioada copilăriei, un mod de a sistematiza optimizarea aportului caloric ar putea fi structurat în trei mari direcții: una a cantității de alimente consumate, a doua a calității acestora, mai precis a proporției de macro și micronutrienți din dietă, și a treia a ritmului aportului caloric. În ceea ce privește ultimul aspect, de la vârsta de 2 ani în sus se recomandă 3 mese principale și 1-2 gustări pe zi. Înlocuirea meselor principale, ori omiterea acestora și compensarea ulterioară, precum și servirea frecventă a mesei în oraș sunt atitudini care au fost puse în legătură cu creșterea ponderală [57]. Mâncatul de tip compulsiv, „binging”-ul și consumul de alimente la intervale orare anarhice (în special nocturn) sunt tulburări ale ritmului alimentației care pot contribui la dezvoltarea obezității [58, 59].

Referitor la orarul propriu zis al meselor, la adulți a fost documentată legătura dintre obezitate și consumul de alimente seara târziu sau noaptea. O explicație posibilă a acestui fenomen rezidă în faptul că aportul caloric din prima parte a zilei este consumat în mare parte în cadrul activităților cotidiene. În acest fel, consumul energetic are o pondere mai mare față de realizarea de depozite energetice sub formă de țesut adipos în timpul zilei. Scăderea activității pe parcursul nopții în contextul unui aport crescut în această perioadă ar putea să încline

această balanță înspre formarea de rezerve de energie. Deși această explicație este una plauzibilă din punct de vedere fiziopatologic și pentru populația pediatrică, nu există un consens clar în datele din literatură referitor la existența cu certitudine a acestui tipar la copii. Totuși, ar putea fi prudentă evitarea meselor foarte târzii, în special la pacienții cu risc de a dezvolta un exces ponderal [60-62].

Recompensarea prin alimente, o atitudine ce ar trebui evitată, are frecvent efect asupra tuturor celor trei elemente implicate într-o alimentație corectă. Aceasta crește aportul caloric zilnic, alterează proporția nutrienților din cadrul alimentației (adeseori aceste recompense au un conținut ridicat de carbohidrați cu absorbție rapidă) cât și ritmul alimentar, fiind oferite frecvent în afara meselor principale și a gustărilor stabilite [59].

În ceea ce privește aspectul cantitativ al aportului caloric, respectiv valoarea absolută ideală a acestuia la fiecare grupă de vârstă, nu există un consens clar la nivel global asupra limitelor impuse în acest sens. Mai probabil atitudinea optimă ia în considerare nivelul de activitate fizică și stabilește aportul caloric necesar în concordanță cu aceasta în vederea scăderii în greutate ori a menținerii normoponderii. Astfel de abordări sunt descrise exhaustiv în diverse ghiduri disponibile [63, 64].

Privind calitatea nutriției, alimentele cu conținut crescut de lipide și carbohidrați și conținut scăzut de proteine, vitamine, minerale și micronutrienți sunt cele care fundamentează pericolul dezvoltării obezității. Recomandările OMS sugerează reducerea aportului de zaharuri libere pe parcursul întregii vieți la sub 10% din aportul caloric total (mono și dizaharide adăugate alimentelor și băuturilor, respectiv zaharuri prezente în mod natural în miere, siropuri și sucuri de fructe). O reducere suplimentară de până la 5% se poate impune în anumite cazuri. Consumul crescut de zaharuri libere se corelează puternic cu excesul ponderal, iar reducerea acestuia, indiferent de nivelul inițial de la care se pornește, determină o reducere a greutateii. Totodată, alimentația nu trebuie suplimentată cu alimente cu conținut de zaharuri libere, în special băuturi îndulcite sau alimente de tip „fast-food” și se recomandă a fi evitată în totalitate la copilul mic, inclusiv până la vârsta școlară [59, 65]. Este recomandat consumul de fructe și legume, iar aportul de carbohidrați este preferabil să fie atins prin intermediul alimentelor cu indice glicemic redus (de tip cereale integrale), evitând făinoasele înalt procesate. În ceea ce privește aportul lipidic, se recomandă limitarea aportului produselor lactate cu conținut lipidic înalt și păstrarea unui raport optim între grăsimi saturate și nesaturate. Grăsimile saturate au un efect detrimental asupra statusului ponderal și a riscului cardiovascular. Acestea se regăsesc în abundență în alimentele de origine animală. Din acest motiv, aportul lipidic se poate suplimenta prin uleiuri vegetale care au un conținut ridicat în acizi grași esențiali și vitamina E. Alt aspect care trebuie luat în considerare este legat de aportul de grăsimi

hidrogenate sau lipide de tip trans, care au fost puse în legătură cu riscul cardiovascular și de exces ponderal. Uleiurile parțial hidrogenate sunt cea mai comună sursă de astfel de lipide. În ceea ce privește aportul proteic, se recomandă ca acesta să fie realizat prin intermediul alimentelor de origine animală cu conținut lipidic scăzut și a celor de origine vegetală cu conținut proteic ridicat precum fasolea, mazărea, soia, nuci și semințe. Un aspect suplimentar care merită menționat legat de calitatea alimentației se referă la limitarea aportului de sodiu din dietă [63].

b. Consumul energetic

Un nivel de activitate corespunzător joacă un rol esențial pentru menținerea statusului de normopondere. Raportul între perioadele sedentare și cele de activitate fizică are un caracter definitoriu în determinismul ponderal al copiilor, indiferent de vârstă. În acest context, timpul excesiv petrecut în fața ecranelor este un factor de risc important pentru obezitate [66-68]. Până la vârsta de 2 ani se recomandă evitarea în totalitate a timpului petrecut în fața ecranelor. Între 2 și 4 ani, perioadele petrecute în fața ecranelor ar trebui reduse la minimum pe cât posibil. Deprinderile câștigate în această perioadă pot avea un răsunet important în atitudinile comportamentale legate de sedentarism până la viața de adult. De la vârsta de 5 ani, copiii pot fi încurajați să participe în sporturi organizate și să atingă un minimum de 60 de minute de activitate fizică moderată sau intensă în fiecare zi, indiferent de statusul ponderal [59, 69-71].

Repausul joacă un rol la fel de important în dezvoltarea armonioasă a copiilor. La adulți, privarea de somn a fost pusă în legătură cu obezitatea prin scăderea concentrației de leptină și creșterea celei de grelină cu creșterea consecutivă a apetitului și compromiterea sensibilității la insulina [72, 73]. Legătura dintre excesul adipos și lipsa de somn a fost observată inclusiv din perioada copilăriei timpurii și este o relație care aparent se menține de-a lungul dezvoltării spre maturitate [74-82].

În esență, modul de abordare a perioadelor de consum energetic se poate schematiza în același mod cu aportul caloric, anume din perspectiva cantității, a calității și a ritmului în alternanța dintre activitate și repaus. Mai precis, această schematizare se referă la cantitatea de timp petrecută exercitând o activitate fizică, respectiv cea dedicată odihnei, calitatea activității fizice (intensitate moderată/mare), precum și a perioadelor de repaus (somnul fiind superior timpului petrecut în fața ecranelor) și la stabilirea unui ritm circadian sănătos.

c. Elemente de fond

Pe măsură ce copiii devin tot mai conștienți de lumea ce îi înconjoară, aceștia devin totodată și din ce în ce mai susceptibili la influențele anumitor elemente din fundalul vieții cotidiene, influențe ce pot să se repercuteze asupra comportamentului lor, inclusiv din punct de vedere alimentar, având astfel impact și asupra curbei ponderale.

Un exemplu în acest sens se referă la creșterea marcată a disponibilității mâncărurilor de o calitate inferioară din punct de vedere nutritiv. Acest aspect se referă atât la accesibilitatea financiară a alimentelor menționate cât și la ubicuitatea lor în cadrul restaurantelor de tip fast-food, a tonomatelor din spații publice, școli și alte instituții, frecvent în cantități mari, cu mare potențial de a perturba un aport caloric normal [83]. Chiar și în unitățile care împlinesc rolul aprovizionării cotidiene cu alimente, precum supermarketurile, proporția de alimente procesate bogate în zaharuri, lipide și sodiu a crescut îngrijorător în epoca contemporană [84]. Tehnicile de marketing utilizate pentru promovarea acestui tip de alimente sunt, de asemenea, de incriminat în tendințele „*obezogene*” ale societății contemporane. Exemple sunt elementele de mass-media care promovează acest tip de alimente ca fiind accesibile financiar, ușor de preparat și gustoase și fac apel atât la populația adultă, cât și la cea pediatrică, uneori inclusiv prin tehnici manipulative precum asocierea unui astfel de produs cu un personaj preferat dintr-un desen animat [85, 86]. Un alt exemplu este tehnica de promovare a achiziționării de alimente la impuls prin plasarea unor produse cu conținut caloric înalt în zona caselor de marcat sau a zonelor de așteptare [87]. Toate aceste tehnici, profund ancorate în studiul temeinic al științelor socio-comportamentale și al psihologiei umane, au rolul de a crește consumul unor produse a căror rol dăunător este fundamentat științific. Filtrul prin care ajung aceste informații la mințile copiilor poate fi alterat din prisma nivelului social și economic al familiei din care fac parte, de educația părinților, de aspectele culturale și etnice care intervin în percepția lor asupra lumii, precum și de tolerabilitatea la astfel de conduite a micro-mediului din care fac parte.

Pubertate și adolescență

Întocmai precum sarcina și perioada de „*recul*” a IMC-ului, adolescența reprezintă o nouă etapă de vulnerabilitate în ceea ce privește riscul datorat expunerii la atitudini care duc la exces ponderal [56]. Toate elementele menționate în perioada anterioară a copilăriei își mențin importanța în potențialul dezvoltării hiperponderii și în adolescență, căpătând însă un alt colorit, datorat unor particularități caracteristice acestei etape. Începutul pubertății aduce cu sine o serie de modificări homeostatice și somatice cu important răsunet psiho-comportamental. Începutul maturizării sexuale determină modificări cu caracter divergent din punct de vedere al compoziției corporale și a dispoziției țesutului grăsos, cu creșterea procentului de țesut adipos la fete și acumularea acestuia în regiunile caracteristice maturizării sexuale sub influența hormonilor specifici. La băieți apare în mod caracteristic o scădere a procentului de masă adipoasă și o creștere a masei celorlalte țesuturi [56, 88-90]. Această perioadă este una deosebit de solicitantă din punct de vedere psihoafectiv [91]. Influența anturajului și a comportamentelor promovate la nivel de societate

devine progresiv mai potentă în această perioadă de tranziție din sânul familiei către independența vieții de adult, caracterizată prin dorința de acceptare și de integrare în mediul social care stârnește interes și admirație. Stigmatizarea, marginalizarea și discriminarea adolescenților supraponderali duc la lezarea respectului de sine și dificultăți de integrare, fundamentând predispoziția acestor pacienți spre tulburări de tip anxios-depresiv [9]. Se creează astfel un cerc vicios în care dezechilibrul alimentar și sedentarismul duc la creștere ponderală, care conduce la rândul său la izolare socială și evitarea activităților fizice din teama de expunere în fața semenilor.

Concluzii

Din cele expuse rezultă că există o serie de puncte cheie în care se poate acționa pentru a reduce impactul obezității. În primul rând, educația joacă un rol crucial, aceasta având un caracter ierarhic în care informațiile care ajung la copil trec prin filtrul capacităților parentale. În cadrul familiei pot fi deprinse obiceiurile legate de aportul și de consumul energetic care să promoveze echilibrul ponderal. Tot aici se află și responsabilitatea dotării cu un bagaj intelectual adecvat gestionării informațiilor din exterior care promovează creșterea în greutate. Devine evident faptul că în construirea unui mediu propice unei expresii fenotipice normoponderale a unui individ ar putea fi benefic ca eforturile în acest sens să pornească din partea părinților chiar înaintea stadiului embrionar, în special în lupta cu un genotip vulnerabil la obezitate. În mod ideal, implicarea autorităților prin legislație care să evite comercializarea de alimente dăunătoare, ori prin reducerea disponibilității acestora în locurile frecventate de copii, precum și prin implementarea de programe educaționale în școli în privința unui regim de viață sănătos pot fi, de asemenea, binevenite. Nu trebuie neglijată nici importanța serviciilor de medicină primară, care pot reprezenta un important punct de redresare a conduitelor nocive pentru echilibrul ponderal. În opinia autorului, corectarea expunerilor la factorii *obezogeni* contemporani necesită o abordare holistică ce pornește de la nivel de societate și ajunge până în sânul familiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Obesity and overweight [Internet]. World Health Org. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL (2009) Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment. Clin Cornerstone 9(4):9-25.discussion 26-9
3. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Mayo Clin Proc. 2017 Feb;92(2):251-265.
4. Facts and figures on childhood obesity [Internet]. World Health Org. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>

5. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*. 2014;60(3):222-8.
6. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016;17(2):95–107.
7. Ranjani H, Pradeepa R, Mehreen TS, Anjana RM, Anand K, Garg R, Mohan V. Determinants, consequences and prevention of childhood overweight and obesity: An Indian context. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Nov;18(Suppl 1):S17-25.
8. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: Cohort study. *BMJ* 2005;330:1357
9. Schwartz SM. Obesity in children [Internet]. 20 February 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
10. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*. 1990 May 24. 322(21):1477-82.
11. Sørensen TI, Holst C, Stunkard AJ, Skovgaard LT (1992) Correlations of body mass index of adult adoptees and their biological and adoptive relatives. *Int J Obes* 16: 227–36.
12. Freeman E, Fletcher R, Collins CE, et al. Preventing and treating childhood obesity: time to target fathers. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jan. 36(1):12-5.
13. Cummings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet*. 2000 Sep. 26(1):8-9.
14. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000 Jul. 106(2):253-62
15. Wardlaw SL. Clinical review 127: Obesity as a neuroendocrine disease: lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr. 86(4):1442-6.
16. Wang L, Sui L, Panigrahi SK, Meece K, Xin Y, Kim J, Gromada J, Doerge CA, Wardlaw SL, Egli D, Leibel RL. PC1/3 Deficiency Impacts Pro-opiomelanocortin Processing in Human Embryonic Stem Cell-Derived Hypothalamic Neurons. *Stem Cell Reports*. 2017 Feb 14;8(2):264-277.
17. Klok, M. D., Jakobsdottir, S., and Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 8 (1), 21–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x
18. Gibson WT, Farooqi IS, Moreau M, DePaoli AM, Lawrence E, O'Rahilly S, et al. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct. 89(10):4821-6.
19. Celi FS, Shuldiner AR. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and obesity. *Curr. Diab. Rep*. 2002;2:179–185.
20. Neel JV. The „thrifty genotype” in 1998. *Nutr Rev*. 1999 May. 57(5 Pt 2):S2-9.
21. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet*. 2005 Apr;6(4):287-98
22. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995 Jul15;311(6998):171-4. doi: 10.1136/bmj.311.6998.171.
23. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
24. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 2004;350:855-7.
25. Labayen I, Ruiz JR, Vicente-Rodríguez G, Turck D, Rodríguez G, Meirhaeghe A, Molnár D, Sjöström M, Castillo MJ, Gottrand F, Moreno LA; Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) Study Group. Early life programming of abdominal adiposity in adolescents: The HELENA Study. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2120-2.
26. Vidakovic, A. J. et al. Maternal plasma PUFA concentrations during pregnancy and childhood adiposity: the Generation R Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 103, 1017–1025 (2016).
27. Hakola, L. et al. Maternal fatty acid intake during pregnancy and the development of childhood overweight: a birth cohort study. *Pediatr. Obes.* 12, S26–S37 (2016).
28. Gjestland, K., Bo, K., Owe, K. M. & Eberhard-Gran, M. Do pregnant women follow exercise guidelines? Prevalence data among 3482 women, and prediction of low- back pain, pelvic girdle pain and depression. *Br. J. Sports Med.* 47, 515–520 (2013).
29. Evenson, K. R., Savitz, D. A. & Huston, S. L. Leisuretime physical activity among pregnant women in the US. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 18, 400–407 (2004).
30. Starling, A. P. et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 101, 302–309 (2015).
31. Lin, X. et al. Ethnic differences in effects of maternal pre- pregnancy and pregnancy adiposity on offspring size and adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 3641–3650 (2015).
32. Castillo, H., Santos, I. S. & Matijasevich, A. Relationship between maternal pre- pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6–7 years by air displacement plethysmography. *Matern. Child Nutr.* 11, 606–617 (2015).
33. Hivert, M. F., Rifas-Shiman, S. L., Gillman, M. W. & Oken, E. Greater early and mid- pregnancy gestational weight gains are associated with excess adiposity in

- mid- childhood. *Obesity* 24, 1546–1553 (2016).
34. Kral, J. G. et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 118, e1644–e1649 (2006).
 35. Smith, J. et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4275–4283 (2009).
 36. Branum, A. M., Parker, J. D., Keim, S. A. & Schempf, A. H. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain in relation to child body mass index among siblings. *Am. J. Epidemiol.* 174, 1159–1165 (2011).
 37. Larqué E, Labayen I, Flodmark CE, Lissau I, Czernin S, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Aug;15(8):456-478.
 38. Anderson PJ, Chan JC, Chan YL, ş.a. Visceral fat and cardiovascular risk factors in Chinese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1854–8.
 39. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update. *Circulation.* 2012;126:1301–13.
 40. Oken, E., Levitan, E. B. & Gillman, M. W. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta- analysis. *Int. J. Obes.* 32, 201–210 (2008).
 41. Zhang, C. R. et al. Early gestational ethanol exposure in mice: effects on brain structure, energy metabolism and adiposity in adult offspring. *Alcohol* 75, 1–10 (2018).
 42. Seo MY, Kim SH, Park MJ. Air pollution and childhood obesity. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Oct;63(10):382-388.
 43. Lupattelli, A. et al. Medication use in pregnancy: a cross- sectional, multinational web- based study. *BMJ Open* 4, e004365 (2014).
 44. Vidal, A. C. et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int. J. Obes.* 37, 907–913 (2013).
 45. Jepsen, P. et al. A population- based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 55, 216–221 (2003).
 46. Mor, A. et al. Prenatal exposure to systemic antibiotics and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int. J. Obes.* 39, 1450–1455 (2015).
 47. Logan, K. M., Gale, C., Hyde, M. J., Santhakumaran, S. & Modi, N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta- analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 102, F65–F72 (2017).
 48. Lawlor, D. A., Lichtenstein, P. & Langstrom, N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 123, 258–265 (2011).
 49. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016;170(11):e162385.
 50. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e827-41.
 51. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1):112-25.
 52. Breastfeeding [Internet]. World Health Org. Available from: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2
 53. Kries VR, Koletzko B, Sauerwald T, Mutius VE, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: Cross sectional study. *BMJ* 1999;319:147-50.
 54. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, Colditz GA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA.* 2001;285:2461–2467.
 55. World Health Organization . World Health Organization; Geneva: 2017. Protecting, Promoting and Supporting Breast-feeding in facilities providing maternity and newborn services.
 56. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation.* 2005 Apr 19;111(15):1999-2012.
 57. Aggarwal T, Bhatia RC, Singh D, Sobti PC. Prevalence of obesity and overweight in affluent adolescents from Ludhiana, Punjab. *Indian Pediatr* 2008;45:500-2.
 58. Gurnani M., Birken C., Hamilton J. Childhood Obesity. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2015;62:821–840. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.001.
 59. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Front Pediatr.* 2019 Jan 23;6:431. doi: 10.3389/fped.2018.00431.
 60. Zarrinpar A, Chaix A, Panda S. Daily eating patterns and their impact on health and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(2):69 – 83.
 61. Eng S, Wagstaff DA, Kranz S. Eating late in the evening is associated with childhood obesity in some age groups but not in all children: the relationship between time of consumption and body weight status in U.S. children. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2009; 6:1479–5868
 62. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(1):41–47.
 63. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary

- Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015.
64. Ross AC, Caballero BH, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2012. 1616 p.
 65. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2015.
 66. Sreevatsava M, Narayan KM, Cunningham SA. Evidence for interventions to prevent and control obesity among children and adolescents: Its applicability to India. *Indian J Pediatr* 2013;80 Suppl 1:S115-22.
 67. Dehghan M, Danesh NA, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005;4:24.
 68. Raj M, Krishna Kumar R. Obesity in children and adolescents. *Indian J Med Res* 2010;132:598-607.
 69. Active Start: A Statement of Physical Activity Guidelines for Children from Birth to Age 5. 2nd Edition. Shape America - Society of Health and Physical Educators. Available online at: <https://www.shapeamerica.org/standards/guidelines/activestart.aspx>
 70. American Academy of Pediatrics. Active healthy living: prevention of childhood obesity through increased physical activity. *Pediatrics* (2006) 117:1834-42. doi: 10.1542/peds.2006-0472
 71. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Card.* (2006) 48:1865-70. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.035
 72. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005 Oct;28(10):1289-96.
 73. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846-50.
 74. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, Brug J. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2010 Oct;11(10):695-708.
 75. Collings, P. J. et al. Sleep duration and adiposity in early childhood: evidence for bidirectional associations from the born in Bradford Study. *Sleep* 40, zsw054 (2017).
 76. Baird, J. et al. Duration of sleep at 3 years of age is associated with fat- free mass at 4 years of age: the Southampton Women's Survey. *J. Sleep Res.* 25, 412-418 (2016).
 77. Cespedes, E. M. et al. Chronic insufficient sleep and diet quality: contributors to childhood obesity. *Obesity* 24, 184-190 (2016).
 78. Taveras, E. M., Gillman, M. W., Pena, M. M., Redline, S. & Rifas-Shiman, S. L. Chronic sleep curtailment and adiposity. *Pediatrics* 133, 1013-1022 (2014).
 79. Bornhorst, C. et al. From sleep duration to childhood obesity—what are the pathways? *Eur. J. Pediatr.* 171, 1029-1038 (2012).
 80. Diethelm, K., Bolzenius, K., Cheng, G., Remer, T. & Buyken, A. E. Longitudinal associations between reported sleep duration in early childhood and the development of body mass index, fat mass index and fat free mass index until age 7. *Int. J. Pediatr. Obes.* 6, e114-e123 (2011).
 81. Reilly, J. J. et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 330, 1357 (2005).
 82. Paruthi, S. et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 12, 785-786 (2016).
 83. Rolls BJ (2003) The Supersizing of America: portion size and the obesity epidemic. *Nutr Today* 38(2):42-53
 84. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging.* 2012 Oct;37(5):730-2.
 85. James WP. The challenge of childhood obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:7-10.
 86. Pombo-Rodrigues S, Hashem KM, Tan M, Davies Z, He FJ, MacGregor GA. Nutrition Profile of Products with Cartoon Animations on the Packaging: A UK Cross-Sectional Survey of Foods and Drinks. *Nutrients.* 2020 Mar 6;12(3):707.
 87. Cohen D, Babey S. Candy at the Cash Register - A Risk Factor for Obesity and Chronic Disease. *N Engl J Med* 2012;15:1381-3.
 88. Mueller WH. The changes with age of the anatomical distribution of fat. *Soc Sci Med.* 1982;16:191-196.
 89. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999;135:458-464.
 90. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999;135:451-457.
 91. Juliot L. Modernité et désarroi de l'adolescence [Modernity and turmoil of adolescence]. *Soins Psychiatr.* 2020 Mar-Apr;41(327):39-43.



24+4
DIMIA[®]

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile
hormonale***

Combinăția optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

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

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

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

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

*Dimia[®] RCP.



Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol

contraceptiv microdozat oral combinat
cu drospirenon



Planifică
imprevizibilul

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

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

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



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Belara 2 mg/0,03 mg, comprimate filmate. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:

Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg (echivalent cu 1,71 mg clormadinonă) și etinilestradiol 0,030 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție hormonală. **Doze și mod de administrare:** Un comprimat filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile în care nu se administrează medicamentul, tratamentul trebuie continuat cu următoarea cutie de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziua corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată.

Contraindicații: Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat: Diabet zaharat necontrolat terapeutic; Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg); Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV); Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA); Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice; Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice; Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar; Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale; Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală; Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfiria dobândită); Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor); Tulburări severe ale metabolismului lipidic; Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă; Simptome de cefalee migrenosă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă; Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice; Tulburări motorii (în special pareze); Creșterea frecvenței crizelor epileptice; Depresie severă; Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare; Amenoree inexplicabilă; Hiperplazie endometrială; Sângerări vaginale de etiologie necunoscută; Hipersensibilitate la acetat de clormadinonă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienții.

Atenționări și precauții speciale: Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârsta peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive. Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat. **Tromboembolism și alte afecțiuni vasculare:** Rezultatele studiilor epidemiologice arată, că există o conexiune dintre administrarea contraceptivelor hormonale și apariția riscului afecțiunilor tromboembolismului venos sau arterial, de ex. infarct miocardic, apoplexie, tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară. Aceste evenimente sunt rare. Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de

Belara®

0,03 mg etinilestradiol și 2 mg acetat de clormadinonă

...pur și simplu feminin!

exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar doada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. **Precauții:** Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri: epilepsie; scleroză multiplă; tetanie; migrenă; astm bronșic; insuficiență cardiacă sau renală; choree minoră; diabet zaharat; afecțiuni hepatice; dislipoproteinemie; boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic); obezitate; hipertensiune arterială; endometrioză; boală venoasă varicoasă, flebită; coagulopatii; mastopatie; fibrom (miom) uterin; herpes gestațional; depresie; boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă). **Reacții adverse:** a) Studiile clinice cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii. Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, s-au raportat următoarele reacții adverse. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:** S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asociate de contraceptive hormonale combinate inclusiv etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg: S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungite a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen. În cazuri rare s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital. Aggravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colită ulcerativă). **Numărul certificatului fe înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2015. **Statutul legal:** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

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

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU

ISSN 1810-5289

