

8. Freud S. Psihologia inconștientului. OPERE. Vol. 3. București, 2001;264.
9. Gaboș Grecu I. Actualități în terapia depresilor. București: University press, 2007;180.
10. Gelder M, Gath D, Mayon R. Tratat de Psihiatrie. Oxford: Ed. A. P. L. R. București, 1994;173-213.
11. Gheorghe MD. Actualități în psihiatria biologică. București, 1999;435.
12. Kaplan G, Sadock B. Manual de buzunar de Psihiatrie Clinică. București: Editura Medicală, 2001;558.
13. Marinescu D, Udriștoiu T, Dehelean P. Elemente neurobiologice și non-biologice în tratamentul cu antipsihotice. Craiova, 2009;234.
14. Nacu A, Cărăușu Gh. Риспаксол (Рисперидон)-клинико-терапевтическая эффективность. *Curierul medical*. 2009;2:11-13.
15. Oprea N, Nacu A, Oprea V. Psihiatrie. Chișinău, 2007;462.
16. Revenco M, Nastas I. Strategii de diagnostic și tratament în depresii. Elaborare metodică. Chișinău, 2008;40.
17. Корнетов НА. Депрессивные расстройства. Систематика, диагностика, семиотика, терапия. Томск, 2001;254.
18. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995;568.
19. Ades, J, Lejoyeux M. Depression et alcoolisme. Paris: Masson, 1997;81-102.
20. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment resistant depression. [CrossRef][Medline]. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19:371-386.
21. Anderson I. Depression: the treatment and management of depression in adults. NICE clinical Guideline 90. London, 2009;64.
22. Angst J. Comorbidity of anxiety, phobia, compulsion and depression. *Int. Clin.Psychopharmacol*. 1993;8S:21-25.
23. Lemperiere T. Aspects evolutifs de la depression. Paris, 1996;160.
24. Lemperiere T. Depressions et comorbidites psychiatriques. Paris, 2001;248.
25. Sartorius N. Depression comorbid with anxiety: results from WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br. J. Psychiatry*. 1996;S30:38-43, 204.
26. Schwenk TI. Depression. Guidelines for Clinical Care. UMHS, 2005;20.
27. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. London, 2003;299.
28. Thase ME. Management of patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):e8.
29. Thase ME. Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997;5(4):190-201.
30. WHO. Geneva, 2001;178.
31. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO, 2008;160.
32. WHO. World Mental Health Surveys, 2008. Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. Eds: R.C. Kessler, T.B. Ustun. Geneva: WHO, 2008;698.

Repere conceptuale ale insuficienței cardiace la copii secundară cardiopatiilor congenitale cu hipertensiune pulmonară

I. Palii

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. e-mail: inapalii@yahoo.com
Manuscript received January 16, 2012; revised February 02, 2012

Conceptual benchmarks of heart failure in children secondary to congenital heart diseases with pulmonary hypertension

The following article contains a synthesis of conceptual benchmarks from contemporary literature and identifies problems for latter research regarding heart failure (HF) in children with congenital heart diseases (CHD) associated with pulmonary hypertension (PH). This syndrome, having the highest frequency in the structure of children's heart diseases, meets a set of pathophysiological, clinical-evolutive, prognostically and therapeutically particularities which are only slightly revealed today. The basic particularity of HF at a paediatric age is the frequent association of LV dysfunction with RV dysfunction. The conceptual definition reveals the pathogenetical aspects implied in the evolution of HF, unanimously recognized to be similar at paediatric age (neurohumoral activation, endothelial system, vasodilatation peptides, cytokines pro-inflammatory, oxidative stress, cardiac remodelling etc.), and their origin and mechanisms of actions. Nevertheless, the pathophysiological processes contributing to RV failure in children with congenital systemic-to-pulmonary shunts and CHD are not entirely known. In children with HF associated with CHD the severity predictors are not emphasized, behaviour management and a unanimous accepted treatment are missing, and there is a lack of hard proof regarding the effectiveness of pulmonary vasodilators on cardiopulmonary hemodynamic, cardiac remodelling processes and RV function. Therefore, a study that will permit appreciation of the level of severity of pathogenetical modifications in the evolution of HF syndrome secondary to CHD with PH and the possibility of correction with the aim of reducing the prognosis is absolutely arguable.

Key words: heart failure, congenital heart disease, pulmonary hypertension, children.

Концептуальные основы сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца с легочной гипертензией у детей

В данной статье приводится синтез современных литературных данных в отношении концептуальных основ сердечной недостаточности (СН) у детей на фоне врожденных пороков сердца в сочетании с легочной гипертензией (ЛГ) и определяются вопросы дальнейшего исследования. Этот синдром, характеризующийся самой высокой частотой в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей, объединяет ряд патофизиологических особенностей, клинического течения, прогноза и лечения, которые в настоящее время мало освещены. Основной особенностью СН в детском возрасте является частое сочетание дисфункции ЛЖ с дисфункцией ПЖ. Концептуальные основы раскрывают патогенетические цепи, принимающие участие в эволюции СН, широко признанные как сходные у детей (нейрогуморальная активация, эндотелиновая система, вазодилататорные пептиды, провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, ремоделирование миокарда, и т. д.) их происхождение и механизм действия. Однако, патофизиологические процессы, которые приводят к раннему нарушению функции ПЖ у детей с врожденными системно-легочными шунтами и ЛГ, до конца не выяснены. У детей с СН в сочетании с ЛГ не выделены предикторы тяжести, отсутствует широко признанная тактика ведения и лечения, и являются малочисленными надежные доказательства в отношении эффекта легочных вазодилататоров на сердечно-легочную гемодинамику, на процессы ремоделирования сердца и функцию ПЖ. Таким образом, представляется необходимым исследование, которое могло бы помочь оценить степень тяжести патогенетических изменений в развитии синдрома СН при ВПС с ЛГ и возможности коррекции с целью улучшения прогноза.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, дети.

Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) la copii, fiind un considerent major de morbiditate și mortalitate este un sindrom clinic și fiziopatologic progresiv, cu multiple etiologii, însoțită de dereglări circulatorii, neurohormonale, moleculare și manifestări clinice caracteristice: retenție hidro-salină, detresă respiratorie, creștere insuficientă, intoleranță la eforturi fizice [1]. Deși există multe similarități între IC a copilului și adultului, totuși etiologia, fiziopatologia, evoluția maladiei diferă considerabil. Cele mai frecvente cauze de IC cronică (ICC) la copii sunt malformațiile cardiace congenitale (MCC) cu șunt sistemic-pulmonar (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale [1]. Aproximativ 8 copii din 1000 de nou-născuți vii au MCC, iar fiecare al 3-lea dezvoltă IC congestivă (incidența fiind de 2-3 cazuri la 1000) [2]. Aceste MCC, în lipsa corecției chirurgicale oportune, evoluează cu hipertensiune pulmonară arterială (HTPA), ducând la remodelare, însoțită de IC dreaptă și moarte prematură [3]. Acest lot de pacienți pediatrici cu ICC secundară șunturilor congenitale S-P și HTPA de diferit grad, având cea mai înaltă frecvență în structura maladiilor cardiace la copii, se află în atenția cardiologilor pediatri, au anumite particularități și sunt insuficient studiați în plan fiziopatologic, clinico-evolutiv, prognostic și terapeutic.

Particularitatea de bază a IC la vârsta pediatrică constă în asocierea frecventă a disfuncției VS cu disfuncția VD. În timp ce există vaste și ample cercetări în domeniul fiziopatologiei și terapiei IC de stânga, datele referitor la IC de dreapta sunt foarte modeste, iar știința despre VD este considerată o ramură relativ nouă. Astfel, în anul 2006, Institutul Național al Inimii, Pulmonilor și Sângelui din SUA au anunțat studiul fiziologiei VD ca o direcție prioritară în cercetările cardiovasculare [4].

În prezent lipsesc criteriile de definire cu acuratețe a sindromului de ICC la copii, de cuantificare a severității și stratificare a riscului, precum și a unei clasificări unanim acceptate. Clasificările existente, propuse de Ross în anul 1994 pentru copiii de vârstă fragedă și cea internațională NYHA (a. 1964) pentru copilul mare și adolescent nu sunt lipsite de subiectivism.

ICC în prezent este caracterizată ca un sindrom clinic complex cu producerea multor neurohormoni și citokine responsabile pentru progresia maladiei [5]. Modelul fiziopatologic contemporan al IC a adultului a fost unanim acceptat și în IC pediatrică, inclusiv pe fundal de MCC, având argumente solide [6]. Axa neurohormonală cuprinde componentele clasice: sistemul simpatico-adrenergic (SSA), renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), arginin vasopresina, iar importanța activării lor a fost studiată pe larg și în IC la copii de diverse cauze. Cercetările ultimilor ani au adus dovezi convingătoare referitor la implicarea în patogenia ICC a sistemului endotelinic (ET) - vasoconstrictor puternic, cu efect proproliferativ și a peptidelor natriuretice - sistem vasodilatator eficient [5]. În timp ce există multe studii clinice și trialuri internaționale care reflectă rolul fiziopatologic, diagnostic și prognostic al acestor neurohormoni în IC la adulți, la copiii cu ICC secundară MCC astfel de cercetări sunt limitate și nu este pe deplin cunoscută valoarea acestor biomarkeri. Verigile noi, cu importanță în patogenia ICC, dar și în HTPA sunt: teoria stresului oxidativ și ipoteza citokinică, insuficient elucidate la vârsta pediatrică [7].

Multe studii în ultimii ani s-au axat pe evaluarea factorilor predictivi evoluției severe a acestui sindrom și mortalității precoce [8]. ICC, pe fundal de MCC cu HTPA la copii, duce la reducerea speranței de viață și scăderea calității vieții. În prezent, tratamentul copiilor cu ICC secundară șunturilor congenitale și HTPA constituie o provocare. Corecția chirurgicală oportună este remediul cel mai real eficace, însă deseori acești copii necesită tratament medicamentos pre- și postchirurgie cardiacă. La o parte din ei maladia evoluează cu HTPA reziduală progresivă, disfuncție severă de VD, inclusiv după corecția chirurgicală cu succes. Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții [9].

Date generale, considerații fiziopatologice, mecanisme compensatorii

Istoric. Pentru prima dată IC congestivă la copii în asociere cu febra reumatismală și sechelele cardiace a fost descrisă în anul 1897 într-o carte timpurie de pediatrie, de către Holt L.E.

În anul 1957, Nadas descrie sindromul de IC congestivă la copiii cu defect septal ventricular larg și coarctare de Ao. Cu toate că a fost recunoscut faptul că manifestările congestive pulmonare și edemul (IC de stânga), presiunea sistemică venoasă crescută și hepatomegalia (IC de dreapta) sunt similare la adulți și copii, definiția IC folosită la adulți nu era aplicabilă la vârsta pediatrică. În același an Nadas, discutând despre IC, a formulat următoarele: “deocamdată, în prezent, deoarece nu este potrivită nici o definiție fiziopatologică precisă, este de ajuns de a privi IC ca pe un sindrom clinic asociat cu o maladie cardiacă”. Într-un reviu despre IC, Jessup M. și Brozena S. afirmă: “Sindromul clinic de IC este manifestarea finală a miriadelor de maladii ce afectează cordul” [10]. Începând cu anul 1957 și până în prezent, ICC la copii pe fundal de MCC, mai ales cu șunt S-P este recunoscută a fi un sindrom clinic original și complex și una din cauzele majore de morbiditate, invaliditate și mortalitate la vârsta pediatrică [11].

Estimările epidemiologice reale ale sindromului de ICC în populația pediatrică sunt foarte dificile deoarece, la ora actuală, lipsesc studii mari care ar elucida problema în cauză. Într-un studiu larg, efectuat în SUA, în care au fost folosite 2 baze de date închise, în 50% de spitalizări pediatriche au fost identificați 5610 copii într-un singur an cu IC, folosind setul comprehensiv al codului IC - ICD-9. MCC au fost depistate în 61% cazuri, iar 82%, fiind sugari, aveau sindromul de IC. În contrast, la adulți IC, cauzată de MCC, constituie mai puțin de 1% [12].

Recent au fost raportate datele a 2 mari studii epidemiologice europene cu o durată de 10 ani fiecare [13]. Copiii cu IC au reprezentat 10-33% din toate spitalizările de cauză cardiacă. În mai mult de 50% din cazurile raportate, etiologia IC a fost MCC (deși incidența IC la copiii cu MCC a fost de 6-24%). Aceasta argumentează, că MCC este cea mai frecventă cauză de ICC la copii. În contrast, 65-80% din copiii cu cardiomiopatii au avut IC (însă aceasta reprezintă doar 5-19% din totalul pacienților cu IC). Majoritatea cazurilor de IC (58-70%) au loc în primul an de viață.

Clasificare. Pe parcursul a multor ani, în gradarea severității acestui sindrom la copii, se folosea clasificarea ICC a adulților – scorul NYHA, definită original prin limitarea activității fizice și exprimată prin fatigabilitate, palpitații, dispnee sau angină în cadrul unei maladii cardiace. Acest scor este însă puțin operant la sugar și copilul mic (până la 3-6 ani). De remarcat a fost elaborarea în anul 1994 de către savantul Ross RD a scorului funcțional cu același nume (modelat după

clasificarea NYHA), care poate fi aplicat la copiii de vârstă fragedă cu semne ale sindromului de ICC, modificată apoi pentru toate vârstele pediatriche (tab. 1). Această clasificare este simplă și comodă în utilizare și binevenită la copiii cu MCC, precum și la pacienții cu IC dreaptă.

Totuși, ambele clasificări NYHA și Ross se referă la simptomatologia curentă și nu sunt lipsite de subiectivism. Schema de clasificare a ICC, adoptată în anul 2005 de către grupul de lucru ACC/AHA și inclusă în ghidul „ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult”, constituie un pas important în completarea scorului NYHA/Ross. Clasificarea ACC/AHA permite de a identifica pacienții cu risc pentru IC, care necesită acțiuni precoce pentru prevenirea dezvoltării simptomelor. Acest sistem poate fi cu succes aplicat la copiii de orice vârstă, fiind binevenit mai ales la copiii cu MCC (afilați în stadiul B și C) în scopul depistării precoce și aprecierii riscului apariției sindromului de ICC și, astfel, decidera managementului ulterior.

O altă cuantificare a severității acestui sindrom la copiii sugari este scorul de 12 puncte, care include parametrii: alimentație (volum/masă, ml; durată/masă, min), examen obiectiv: (FR, FCC, prezența/absența detresei respiratorii, starea perfuziei periferice, prezența/absența zg. III, marginea inferioară a ficatului, cm) și un scor de la 0 la 2 pentru fiecare parametru. Un punctaj total de 0-2 indică absența IC, 3-6 – IC ușoară, 7-9 – IC medie și 10-12 – IC severă.

Un alt sistem, propus relativ recent în clasificarea severității ICC la copii, este indexul IC al Universității Pediatriche din New York - NYUPHFI (New York University Pediatric Heart Failure Index). În acest sistem scorul total de la 0 (lipsa IC) la 30 (IC severă) a fost obținut prin suma tuturor punctelor, bazat pe simptome, indicatori fiziologici și regim medical specific al pacienților. Atât scorul de 12 puncte pentru sugari, cât și indicele NYUPHFI sunt mai informative în utilizare la pacienții cu disfuncție/insuficiență VD. Totuși, în acest dezechilibrat, clinicienii și cercetătorii, în lipsa unei clasificări unanim acceptate a IC la copii, rămân să decidă dacă folosesc un scor simplu, așa ca clasificarea Ross sau un sistem mai complex, așa ca cel prezentat de Connolly D și coaut. în 2001, ținând seama de o interpretare mai bună și amplă a severității IC la copii.

Mecanismele compensatorii centrale. În MCC cu supraîncărcare de volum sau de presiune, mecanismele compensatorii cardiace survin, în general, sub formă de hipertrofie sau dilatare. În ultimii 10 ani este din ce în ce mai clar că multe procese celulare și moleculare, care duc la hipertrofie “compensatorie” și remodelare, sunt complet similare proceselor ce au loc în cordul “decompensat” și dilatat [14]

Determinanții primari, interdependenți ai performanței ventriculare sunt: contractilitatea, postsarcina, presarcina și frecvența cardiacă. Este bine cunoscută importanța lor, precum și a rezistențelor vasculare sistemică (RVS) și pulmonară (RVP), și cum acești factori afectează debitul cardiac (DC), remodelarea cavitațiilor, transportul O₂ tisular, răspunsul la diferite droguri [15]. La acțiunea îndelungată a stresului (în cazul MCC – persistența tulburărilor hemodinamice), mecanismele compensatorii în final se epuizează și apare scăderea

Tabelul 1

Clasele funcționale Ross ale ICC la copiii de toate vârstele

Clasa funcțională	Interpretare
I	Asimptomatic
II	Tahipnee moderată sau diaforeză pe parcursul alăptării. Dispnee la efort la copilul mai mare
III	Tahipnee marcată sau diaforeză pe parcursul alăptării; alăptare prelungită sau întârzierea creșterii datorate ICC. Dispnee intensă la efort la copilul mai mare
IV	Tahipnee, tiraj, dispnee, diaforeză în repaus

Right-Sided Heart Failure

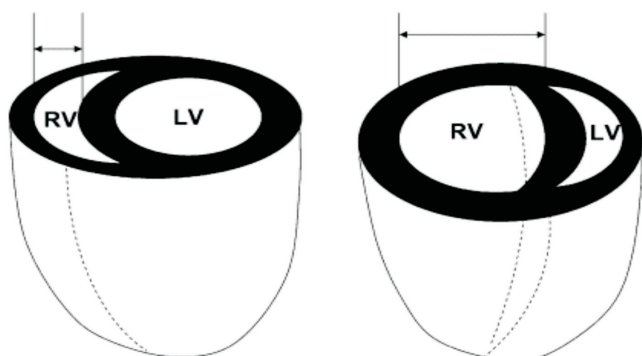


Fig. 1. Geometria ventriculelor cordului normal (din stânga) vs VD hipertensiv (din dreapta) [17].

DC, și a sindromului de ICC. DC diminuat poate influența mecanoreceptorii aortali și carotidieni, determinând activarea compensatorie a SSA și creșterea secreției vasopresinei. Scăderea presiunii arteriale duce la activarea sistemului SRAA, iar presiunea crescută în atri și ventricule induce eliberarea peptidelor natriuretice: peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic tip B (BNP).

Mecanismele compensatorii sunt reprezentate de tahicardie, declanșată de intervenția SSA și a catecolaminelor, care încearcă compensarea debitului/bătaie scăzut prin creșterea frecvenței și a debitului sistolic. Adrenalina și noradrenalina cresc contractilitatea miocardică prin intervenția celui de-al doilea mesager endocrin 3'-5' AMP ciclic, care declanșează la nivelul proteinelor contractile o cascadă de evenimente metabolice. Dezavantajul principal în cazul tahicardiei este scurtarea diastolei cu epuizarea rapidă a rezervelor funcționale; mecanismul este foarte limitat la sugar, care are tahicardie fiziologică (FCC normală 120-140 de bătaie/minut), fiind eficient până la 180 de bătaie/min.

Dilatația tonogenă este un mecanism cronic de compensare, care apare mai târziu și care se realizează prin alungirea fibrelor miocardice, apelându-se la rezerva funcțională diastolică, obținându-se creșterea forței de contracție a miocardului între anumite limite. Hipertrofia fibrelor miocardice reprezintă rezerva funcțională sistolică, instalarea acestei modificări, ducând la un dezechilibru fibră/vas, cu îngreunarea aportului de oxigen și substanțe energetice. Depășind aceste mecanisme compensatorii, în final apare alterarea funcției de pompă a cordului – insuficiența miocardică, care nu mai poate să asigure un debit sistolic adecvat necesităților periferiei, producându-se în continuare cascada de evenimente: stagnarea sângelui în atri, creșterea volumului rezidual la sfârșitul sistolei; stagnarea sângelui în ventricule la sfârșitul diastolei; întoarcerea venoasă crescută, majorându-se presiunea venoasă și tonusul vascular; fuga lichidelor din vasele cu hipovolemie și scăderea fluxului sanguin renal [16].

Particularitățile fiziopatologice ale IC dreaptă în MCC cu HTPA

Șunturile congenitale S-P cu HTPA constituie cea mai importantă cauză de disfuncție/insuficiență VD la copii.

Există diferențe semnificative între VD și VS în condiții fiziologice normale. Când funcția ventriculară nu este compromisă, volumul de ejeție al VD constituie aproximativ 25% din postsarcina VS. În timp ce VD se poate adapta unei situații de supraîncărcare de volum, fiind mai compliant decât VS, el tolerează, însă, mai rău o creștere severă a postsarcinii (ex. HTPA severă secundară MCC) datorită peretelui mai subțire.

Pentru copilul, care s-a născut cu un defect cardiac congenital și cu postsarcină crescută a VD (ex. stenoză pulmonară severă sau HTP de la naștere), VD este mai bine pregătit pentru a se isprăvi cu sarcina respectivă, deoarece a fost expus presiunii sistemice antenatal. Pentru copiii în primele luni, ani de viață, la care postsarcina crescută a apărut pe un fundal de VD cu grosimea peretelui normală, se implică și funcționează mecanismele compensatorii. În cazul acțiunii treptate a unui stres (ex. cel hemodinamic din șunt S-P), VD este abil de a se remodela și adapta la creșterea presiunii prin sporirea sarcomerilor și hipertrofia miocitelor. Hipertrofia musculară va ajuta VD în exercitarea funcției de pompă în pofida unei postsarcini crescute, totuși aceasta are loc și în detrimentul integrității VS. În condiții normale VD are forma unei semilune cu peretele liber și septul interventricular concav în jurul VS atât la sfârșitul diastolei, cât și la sfârșitul sistolei (fig. 1) [17].

În perioada sistolei, VS se contractă după axa centrală, în timp ce peretele liber al VD și septul interventricular (SIV) se contractă în paralel. Odată cu hipertrofia VD, în cazurile severe SIV se orientează conform remodelării VD. Aceasta poate duce la un cerc vicios – la disfuncția diastolică a VS și înrăutățirea ulterioară a IC de dreapta în cazurile severe.

S-a observat, că unii pacienți cu HTPA secundară MCC dezvoltă disfuncție VD mai precoce decât alții (chiar de la naștere), denotă aceiași leziune și același grad de HTPA. Creșterile rapide ale presiunii AP sunt, de obicei, rău tolerate (ex. șunt hemodinamic sever S-P), dacă mecanismele compensatorii ale VD nu sunt suficiente. Posibil, alterarea expresiei genelor și activarea neurohormonală poate, parțial, explica aceste diferențe. Într-un studiu efectuat de Lowes și coaut. (1997) investigatorii au comparat biopsiile endomiocardiale ale VD de la o inimă sănătoasă cu ale unui VD insuficient din HTP idiopatică. Aceștia au utilizat lanțul cantitativ al transcriptazei polimerazeice a RNA obținute de la biopsii pentru a măsura expresia genelor implicate în reglarea contractilității și hipertrofiei. Ei au depistat că în IC dreaptă secundară HTP idiopatică complexul major al histocompatibilității (CMH) alfa a fost insuficient regulat, iar CMH beta suprareglat. Acesta este un exemplu concludent cum ventriculul poate fi un subiect al reglării locale și al schimbărilor în expresia genică și explică diferențele de severitate a bolii între pacienții cu același grad de postsarcină.

Faptul că cordul drept, de obicei, eșuează precoce în multe situații, expuse mai sus, susține ipoteza că VD și VS sunt nu numai din punct de vedere anatomic diferiți, dar și diferiți genetic, neurohormonal și biochimic, ceea ce influențează funcția acestora.

Cascada neurohormonală și ICC secundară MCC cu HTPA (concept neuroendocrin)

Modelul conceptual al ICC a fost schimbat radical în ultimii 20 de ani. ICC este caracterizată în prezent ca un sindrom clinic complex cu eliberarea multor neurohormoni și citokine, unanim acceptați a fi responsabili pentru progresia maladiei [5]. Numeroase argumente confirmă că veriga neurohormonală și, posibil, ipoteza citokinică a ICC a adultului este validă cu siguranță și la copiii cu ICC [18]. Totuși, aproape 20 de ani după ce Cohn a descoperit că activarea neurohormonală poate estima prognoza în ICC secundară MCC, noi nu am avut dovezi solide în acest sens. Studiul retrospectiv pe un lot de 438 de copii cu cardiopatii congenitale, bazat pe determinarea inițială a activității reninei, confirmă impactul înalt al activării neurohormonale la copiii cu MCC și ICC, și a servit drept o provocare de a accepta modelul adultului cu ICC și la copii, îndeosebi la cei cu ICC secundară MCC cu șunt [11, 17].

Axa neurohormonală cuprinde mai multe componente: SSA, SRAA, sistemul ET, peptidele vasodilatatoare (ANP și BNP). În ultimii ani s-au acumulat dovezi care confirmă participarea citokinelor proinflamatorii (TNF-alfa și IL-1b, IL-6) în fiziopatologia IC. La pacienții cu șunt S-P, diminuarea DC poate declanșa o cascadă similară de evenimente cu activarea axei neurohormonale și răspuns inflamator [11]. Studiul, efectuat de Ratnasamy C. și colab. în anul 2008, denotă că deja tulburările funcționale ale VS la copiii cu IC se corelează puternic cu valorile biomarkerilor neurohormonali, evidențiind gradul activării neuroendocrine [18].

Stimularea SRAA (dovezi din anii 80-90 ai sec. XX) duce la majorarea concentrației în ser a reninei, angiotensinei II și a aldosteronei. Angiotensina II, fiind un puternic vasoconstrictor al arteriolelor renale și al circulației sistemice, stimulează eliberarea de norepinefrină de către SSA. Acesta duce la retenția de apă și sodium, și creșterea excreției de potasiu. De asemenea, angiotensina II și aldosterona au efecte importante asupra remodelării cardiace și contribuie la disfuncția endotelială [19]. La copiii cu ICC, cauzată de șunturile S-P, aceste mecanisme sunt pronunțat exprimate. SSA este activat în IC ca un mecanism compensator precoce în menținerea suportului inotrop și a DC (primele dovezi asupra activării acestui sistem datează din anii 50-60 ai sec XX). Activarea cronică însă a acestui sistem induce efecte nedorite, cauzând deteriorarea funcției cardiace. Activitatea simpatică excesivă, de asemenea, este asociată cu apoptoza miocitelor, hipertrofia, necroza miocardială, care contribuie la remodelarea cardiacă [20]. Importanța activării SSA, SRAA a fost pe larg elucidată în ICC la copii, inclusiv pe fundal de MCC cu șunt și HTPA de diferit grad, în timp ce alte verigi ale axei neurohormonale, valoarea lor așa ca BNP, sistemul ET, precum și citokinele proinflamatorii, oxidul nitric, stresul oxidativ, au fost mai puțin cercetate la acești pacienți.

O atenție deosebită se acordă în ultimii ani importanței peptidelor natriuretice (ANP și BNP) în fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul maladiilor cardiovasculare. Acești neurohormoni cardiaci cu efect vasodilatator au și proprietăți

natriuretice, diuretice, antiproliferative, antimitogene în ICC. Nivelul seric al acestor marcheri biologici crește ca răspuns la supărincărcare de volum și de presiune a inimii, precum are loc și în MCC, acționând ca antagoniști fiziologici ai vasoconstricției și reabsorbției renale de sodium, cauzate de SSA și SRAA [21].

Deci, peptidele natriuretice interacționează cu sistemele vasoconstrictoare activate în ICC (SSA, SRAA, sistemul ET), iar prin efectul lor de scădere a TA, posibil și pulmonare, prin remodelarea cardiacă. Stimularea eliberării peptidelor natriuretice este indusă și de mediatorii: ET-1, angiotensina II, vasopresina, $\alpha 1$ și β agonistii, citokinele proinflamatorii, ș. a. [21].

BNP, descoperit în anul 1988, este secretat numai de miocardul ventricular ca răspuns la creșterea presiunii de umplere ventriculară și dilatare. În plasmă se găsește BNP (fragmentul c-terminal), biologic activ și NT-proBNP (fragmentul N terminal) cu rol important în diagnosticul ICC și stratificarea riscului. În IC congestivă valorile plasmatiche ale BNP pot fi între 100-400 pg/ml și peste 1000 pg/ml pentru CF NYHA III-IV, astfel încât determinarea BNP constituie un marker al prezenței IC și al severității sale [22]. BNP crește în plasmă atât în IC sistolică, cât și în IC diastolică, fără diferențe ale valorilor între cele 2 tipuri. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă utilizarea BNP pentru diagnosticul diferențial al pacienților care prezintă dispnee: sensibilitate – 96% și specificitate – 96% pentru IC. La pacienții cu ICC simptomatici, valorile mult crescute ale BNP au un prognostic rezervat (studiul Copernicus și Redhot). Valorile mai mari decât 700pg/ml constituie un risc de spitalizare repetată, în termen de 6 luni, la mai mult din 90% cazuri, în momentul externării.

Nivelul seric al BNP crește semnificativ în IC de dreapta asociată cu o etiologie pulmonară (ex. HTPA), valori între 200-500 pg/ml și mai mari. Valorile NT-proBNP > 1400 pg/ml au un prognostic mai rezervat și indică o evoluție spre deces (sensibilitate – 100%, specificitate – 56%) [23].

Studiile insuficiente, efectuate la copii, sugerează că peptidele natriuretice au roluri similare patologiilor cardiovasculare ale adultului, însă până în prezent în ICC pediatrică nu este elucidat rolul lor cu precizie. În anul 2003, Koch A. și Rauh M., apoi în 2006 - Soldin SJ. au raportat concentrații normale ale BNP și NT-proBNP la copii, în dependență de vârstă (nou-născut - sugar – adolescent) [24]. Unicele studii care denotă corelații ale BNP cu severitatea ICC, cu indicii funcționali ecocardiografici (sensibilitate 89,3% și specificitate de 91,2%) și cu prognosticul [25]. Alte studii vizează rolul BNP în stratificarea riscului la copiii cu disfuncție cardiacă de dreapta, înainte și după corecția chirurgicală a șunturilor S-P cu HTPA și alte MCC [26]. Davis GK, ș. a. într-un reviu publicat în 2006 despre importanța BNP la copii, studiind literatura medicală, arată că determinarea BNP în pediatrie poate fi utilă în diagnosticul și managementul ICC, a cardiopatiilor congenitale, inclusiv cu HTPA, a transplantului de cord ș. a., menționând totodată că sunt necesare studii noi și evidențe suplimentare.

Descoperirea endotelinei și a efectului său vasoconstrictor (la nivel arterial – sistemic și pulmonar) și proliferativ în 1988, deopotrivă cu conceptul activării neurohormonale, au impulsionat cercetările privind rolul sistemului ET în IC. ET-1 este izoforma predominantă și este sintetizată în vasele sanguine, în special în celulele endoteliale. Efectele biologice ale ET-1 sunt mediate de către receptorii: ET-A și ET-B. ET-1 potențează efectele vasoconstrictoare produse de angiotensina II și norepinefrină [27].

Există mai multe argumente care pledează pentru un rol important al ET-1 în fiziopatologia ICC și HTP secundare. Concentrațiile plasmatiche ale ET-1 sunt crescute la pacienții cu ICC și corelează cu CF NYHA, cu severitatea maladiei, cu presiunea și RVP, ceea ce sugerează că acest neuropeptid ar avea valoare predictivă [28].

Multe studii demonstrează perturbările cascadei ET-1 la nou-născuții, sugarii și copiii cu MCC, asociate cu tulburări în circuitul pulmonar și disfuncție de VD. Elevarea valorilor serice ale ET-1 și ale *big* ET-1 la pacienții cu șunturi congenitale S-P și HTPA sunt datorate creșterii producției și eliberării sale de către vasculatura pulmonară, în primul rând, dar și de către cardiomiocite [29]. Această afirmație a fost demonstrată de către Patrice Cacoub și Richard Dorent încă în anul 1997 într-un studiu care a cuprins 13 pacienți cu HTP severă, direcționați spre transplant cord-pulmon. S-a observat că concentrația ET-1 în țesutul vascular pulmonar a fost mult mai înaltă decât valorile plasmatiche, ceea ce semnifică importanța ET-1 în remodelarea vasculară pulmonară.

Cercetările asupra creșterii sugerează că disfuncția endotelială secundară forțelor mecanice din șunturile S-P participă în dezvoltarea și menținerea HTPA și a reactivității vasculare înalte. Disfuncția endotelială duce la o diminuare a sintezei de agenți vasodilatatori și antiproliferativi cum ar fi NO și prostaciclina, împreună cu supraexpresia substanțelor vasoconstrictoare și proliferative cum ar fi tromboxanul A2 și ET-1 (Ghidul SEC al HTP, 2009). În acest context Ramzy și colab., în 2006, menționează că valorile crescute de ET-1 afectează eliberarea de NO datorită inhibiției enzimei de sinteză a NO endotelială constitutivă prin mecanismul legat de proteinkinaza C. Totodată, Bohm F. și Pernow J. în 2007, relatează despre incapacitatea NO de a contracara efectele ET-1 pe fundalul sintezei în exces a superoxidului anion.

Activarea sistemului endotelinic a fost studiată, dar insuficient la copiii cu MCC și HTPA înainte și după bypass-ul cardiopulmonar.

Procesele inflamatoare și ICC secundară MCC cu HTPA (concept citokinic)

În prezent există suficiente dovezi că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia ICC, inflamația de asemenea fiind comună HTPA [30]. Acest concept a demarat odată cu evidențierea corelațiilor puternice dintre nivelurile serice crescute ale markerilor inflamației (interleukine, molecule de adeziune, proteine ale fazei acute ale inflamației), recunoscuți ulterior a fi buni predictorii ai prognosticului și particularităților clinico-evolutive, funcționale ale IC. Răspunsul sistemului imun la tulburările hemodinamice, cauzate de MCC,

se manifestă prin secreția de variate citokine, rezultând în afectarea necrotică a cardiomiocitelor și activarea endotelială, producție teribilă *trigger* de mediatori inflamatori [31]. Deci, acest concept al IC vizează două aspecte: acțiunea nemijlocită a peptidelor asupra remodelării miocardului și interacțiunea lor cu factorii neuroendocrini, exemplu dovedit cu angiotensina II de către Holycross B ș. a., în 2002.

Cascada inflamatorie odată activată duce la producția a numeroși mediatori proinflamatori, antiinflamatori și peptide. Studiile cu referință la importanța citokinelor proinflamatorii în ICC pediatrică secundară cardiopatiilor congenitale, asociate cu HTPA, sunt limitate. Deși mai multe citokine par a fi implicate în fiziopatologia acestei suferințe, un interes deosebit suscită rolul IL-1β, IL-6 și TNF-alfa - factori cu cel mai semnificativ efect proinflamator [32]. Sursele de eliberare a acestor citokine sunt limfocitele T, macrofagele și fibroblaștii, modularea activității cărora este realizată prin intermediul catecolaminelor, angiotensinei II și ET-1.

Alt mediator al reactivității vasculare pulmonare cu rol important în cascada inflamatorie și în patogenia ICC este NO [33]. Studii recente sugerează că endoteliul vascular pulmonar este un determinant important al tonusului vascular și se presupune că leziunea endotelială secundară hipervolemiei sau hipertensiunii joacă un rol important în dezvoltarea HTPA. NO este un factor de relaxare, endotelium-derivat, eliberat de către enzima de sinteză a NO endotelială constitutivă și duce la vasodilatație.

Activarea imună estimată prin nivelurile serice crescute ale citokinelor proinflamatorii și producția de NO endogen a fost dovedită în studii unice la copiii cu ICC secundară MCC cu șunt. A fost demonstrată legătura dintre modelele expresiei sintezei NO endotelial și arteriopatia pulmonară plexogenică la copiii cu MCC. Activarea citochinelor proinflamatorii a fost demonstrată și în IC de dreapta. La pacienții cu MCC și disfuncție de VD nivelurile ridicate de TNF-alfa au fost asociate cu simptome severe ale bolii [34].

Astfel, activarea neurohormonală cu verigile sale descrise mai sus, precum și activarea proceselor inflamatorii pot duce la alterarea expresiei genice, schimbări în remodelarea miocardului, toxicitate, ischemie și epuizare energetică atât în IC stângă, cât și la pacienții cu IC dreaptă și funcția VS normală, ceea ce denotă rolul acestor sisteme în fiziopatologia disfuncției VD [17], însă aceasta totuși necesită investigații ulterioare (fig. 2).

Stresul oxidativ și ICC secundară MCC cu HTPA

Stresul oxidativ, definit inițial drept „peroxidarea lipidelor”, este un fenomen biologic în care bioprodușii oxidați, produși în organism ca urmare a metabolismului aerobiotic, nu sunt contrabalansați de factorii antioxidanți și produc efecte dărmătoare pentru funcțiile și structurile celulare și tisulare, inclusiv citotoxicitatea [35]. Bioprodușii de oxidare sunt: anionii superoxid (O₂⁻), peroxidul de hidrogen și radicalii hidroxil – molecule foarte instabile și înalt reactive cu alte molecule biologice (grație electronului liber) și denumiți cu termenul generic de SRO. Se apreciază că 2-5% din oxigenul consumat de țesuturile normale sunt transformate în SRO,

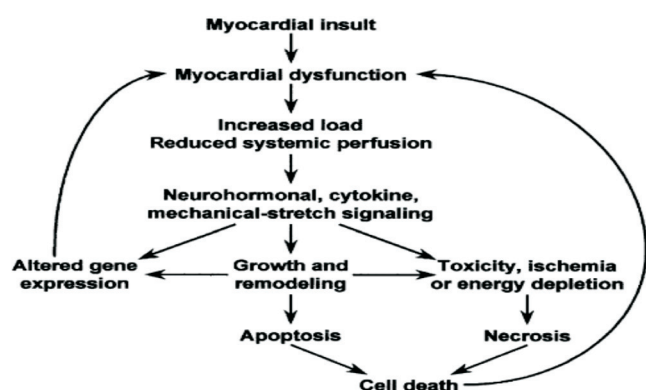


Fig. 2. Rolul central al axei neurohormonale, citokinelor, factorilor mecanici (creșterea stresului parietal în producerea efectelor biologice adverse, care duc la disfuncția miocardială progresivă și remodelare. Cascada de evenimente duce la alterarea expresiei genelor și/sau moarte celulară; ambele afectează în continuare funcția miocardului [17].

care au efect citotoxic, produc injurie, antrenează producerea de citokine proinflamatorii și pot produce apoptoză. Cordul este un organ ce utilizează cantități mari de oxigen, astfel rata de formare a SRO în miocard este înaltă, ei declanșând nu doar funcția de semnalizare intercelulară, dar și remodelarea componentelor structurale ale inimii.

În condiții fiziologice normale, radicalii liberi și peroxizii sunt contrabalansați de un sistem antioxidant (molecule „scavenger” de SRO), care previne injurie oxidativă [35]. Antioxidanții naturali sunt de natură enzimatică, la nivel celular și nonenzimatici. Antioxidanții enzimatici cunoscuți sunt: superoxid dismutaza, glutation peroxidaza și catalaza; iar cei nonenzimatici sunt: alfa-tocoferol (vitamina E), beta-carotenul și vitamina C. Stresul oxidativ este un concept patogenetic actual, însă evidențierea sa este extrem de greu de realizat. Radicalii liberi nu pot fi măsurați direct și s-a recurs la determinarea markerilor în direcția activității acestora. Acești markeri sau POL sunt HPL și DAM - componentele esențiale ale stresului oxidativ.

Mai multe studii au demonstrat că stresul oxidativ reprezintă un mecanism patogenetic important în dezvoltarea IC, fiind cercetat în CMD, în condiția de ischemie/reperfuție, în IC congestivă. Unele studii au demonstrat corelații strânse dintre activarea stresului oxidativ și CF a IC, gradul de remodelare și indicii funcționali ai VS [36]. SRO s-au dovedit a fi implicate și în apariția multor maladii vasculare, așa ca hipertensiunea sistemică (HTS), diabetul, ateroscleroza ș. a. Sistemul antioxidant joacă un rol crucial în reglarea nivelurilor oxidante în vasele sanguine, iar dereglarea lor este implicată în patobiologia HTS. În plus, a fost demonstrat că reducerea activității antioxidante contribuie la declanșarea stresului oxidativ la pacienții cu HTS [37]. Deși stresul oxidativ și producerea crescută de SRO sunt recunoscute a fi implicate în declanșarea ambelor afecțiuni vasculare - sistemice și pulmonare, puțin sunt cunoscute rolul fiziopatologic al acestui sistem și expresia activității antioxidante în dezvoltarea HTPA.

Se știe, că mecanismul fiziopatologic al stresului oxidativ

în cazul HTPA se manifestă prin acțiunea alterativă directă a radicalilor liberi de oxigen asupra endoteliului vascular, precum și prin metabolizarea rapidă de către aceștia a factorului vasorelaxant derivat de endoteliu, NO [38]. La interacțiunea dintre anionul superoxid și NO se formează peroxinitritul cu acțiune vasoconstrictoare și are acțiune detrimentală asupra remodelării vasculare. Sunt unice studiile cu referință la rolul stresului oxidativ și al sistemului antioxidant în ICC secundară șunturilor congenitale, asociate cu HTPA la copii.

Concluzionăm: în prezent nu este pe deplin elucidat rolul fiziopatologic, diagnostic și prognostic al unor sisteme neurohormonale (BNP și NT-proBNP, ET-1), markeri ai inflamației (IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa) și NO, stresului oxidativ și sistemului antioxidant la copiii cu ICC secundară șunturilor congenitale cu HTPA, iar elucidarea acestui scop, posibil, va contribui la o mai bună definire, evaluare și tratament al acestei suferințe cardiace la copii.

Particularități clinico-evolutive și factori de prognostic

Particularitățile clinice ale sindromului de ICC la copii secundar șunturilor congenitale S-P cu HTPA constau din manifestările sindromului de ICC biventriculară și disfuncția/insuficiența de dreapta izolată. În general, manifestările cardinale ale ICC la copii sunt trei: cardiomegalia (obligatorie), tahipnea (IC de stânga) și hepatomegalia (IC de dreapta).

ICC biventriculară secundară MCC cu HTPA. Când RVP scade postnatal apar rapid congestia pulmonară și simptomele ICC. Manifestările clinice constau în reflecția stresului hemodinamic, cauzat de leziunea cardiacă congenitală și de tulburările neurohormonale care rezultă din incapacitatea de a compensa acest stres. Răspunsul diferit la activarea sistemului neurohormonal explică simptomatologia clinică variabilă observată la pacienți chiar cu leziuni cardiace congenitale similare. Tabloul clinic mai depinde de starea „rezervei cardiace”, adică mecanismele compensatorii menite să mențină funcția cardiacă normală. La sugari și copiii mici, de regulă, mecanismele compensatorii sunt ineficiente și se produce frecvent declanșarea IC globale sau biventriculare prin cedarea rapidă a ambelor cavități [1, 39].

Elucidarea mecanismelor compensatorii, semnelor clinice și particularităților debutului sindromului de ICC secundar șunturilor S-P este de o importanță deosebită în diagnosticul precoce, aprecierea hemodinamicii, evaluarea prognosticului, deciderea oportună a tacticii de tratament medicamentos sau chirurgical și prevenirea complicațiilor severe.

Mecanismele compensatorii clasice ale sindromului de ICC, descrise în mai multe studii, sunt: cardiomegalia, tahicardia, prezența zgomotelor cardiace III și IV, pulsul alternant, paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede [39].

Cardiomegalia, fiind un semn indispensabil al IC pediatrică are ca consecință remodelarea continuă cardiacă (hipertrofie și dilatare). Tahicardia care încearcă compensarea DC scăzut semnifică activarea SSA și eliberarea de catecolamine. Paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede exprimă vasoconstricția periferică - mecanism compensator pentru menținerea TA în condiții de DC scăzut [1].

Manifestările cardiace comune IC la copii, oglindite în clasificarea Ross sunt: congestia venoasă, insuficiența creșterii și dezvoltării și intoleranță la eforturi la copiii mai mari (Ross, 1994). Respirația dificilă, tahipneea, alimentația prelungită, voma, diaforeza, inactivitatea, iritabilitatea și pastozitatea sunt cele mai comune manifestări clinice ale nou-născutului și sugarului, iar tahipneea și falimentul creșterii – ale hipervolemiei pulmonare și HTPA la sugari [39]. Alte semne ale congestiei pulmonare pot fi: ralurile subcrepitante fine “de stază” bazal, *wheezing-ul*, tirajul, tusea cronică iritativă la copilul mai mare. Semnele congestiei sistemice sunt: hepatomegalia (semnul cardinal al IC de dreapta la copii, cel mai constant și dintre cele mai percoce), jugularele turgescențe (sau bombarea fontanelii anterioare la sugari), edemele periferice (rar prezente la sugar, dar cu prognostic sever) [40]. Falimentul creșterii, malnutriția ca urmare a asimilării calorice insuficiente constituie cea mai importantă complicație a sindromului de ICC la copiii cu MCC.

Particularitățile clinico - evolutive ale IC de dreapta izolată în MCC cu HTPA. Simptomele clinice (insuficient elucidate) la pacienți pot fi variate, în dependență de tipul șuntului (simplu pre- sau post-tricuspidian, combinat, complex), de dimensiunea hemodinamică (restrictiv, non-restrictiv) și direcția șuntului, de prezența anomaliilor cardiace și/sau extracardiace asociate, de starea reparației (neoperat, intervenție paliativă sau radicală) și gradul de HTPA, în dependență de vârstă.

Semnele clinice clasice ale IC drepte sunt: dispneea cu polipnee și ortopnee, fatigabilitatea, dificultățile în alimentație; turgescența jugularelor și refluxul hepatojugular prin presiune venoasă crescută; hepatomegalia de stază – ficat mare cu margine rotundă; oligurie; edeme periferice, sau creștere inexplicabilă în greutate, sincope [17].

Copiii mici cu șunturi sistemice – pulmonare largi, nerestrictive pot manifesta semne clinice caracteristice IC globale, descrise mai sus. În evoluție, la expunerea continuă la stres, cauzat de șunt, RVP crește, frecvent până la nivelul sistemic, conducând la apariția șuntului bidirecțional apoi (pe parcursul timpului) și la inversarea lui – șunt dreapta-stânga (sindromul Eizenmenger). Apare hipoxemia și cianoza, care pot fi severe. În cazuri rare, la copiii mici pot lipsi semnele IC congestive și insuficienței de creștere. La acești pacienți inversarea șuntului a putut să se întâmple precoce în primii 2 ani de viață. Acești copii reprezintă grupul care, posibil, nu au o scădere fiziologică normală a RVP după naștere sau sunt pacienți cu o susceptibilitate crescută pentru boala vasculară pulmonară.

Semnele cardiace clasice ale presiunii sistolice crescute în VD includ: zg II unic audibil, murmur de insuficiență tricuspidiană (ITr) și murmur de insuficiență pulmonară (IP). La fel pot fi auzite zg III și IV de galop al VD. Apariția accentului zg II la AP și zg IV al cordului drept sunt semnele precoce depistate. Zg III audibil sugerează un stadiu avansat al bolii. Murmurul pansistolic de ITr este un semn caracteristic și des întâlnit. Murmur diastolic de IP poate, de asemenea, fi auzit și, de regulă, relatează o presiune în AP înaltă și dilatarea ei. Dacă intensitatea zg II la AP diminuează, aceasta denotă o

insuficiență severă de VD. Poate fi prezentă distensia venelor jugulare cu proeminența undeii [17].

Explorările paraclinice (ECG, ecocardiografia, examenul radiologic, cateterismul cardiac, angiografia, RMN) sunt de o mare importanță în stabilirea diagnosticului, evaluarea prognosticului și aprecierea eficacității tratamentului.

Factorii de prognostic nefavorabil în ICC secundară MCC cu HTPA

În prezent tot mai multe studii s-au axat pe evaluarea factorilor predictivi evoluției severe a acestui sindrom și mortalității precoce [8]. Prognosticul depinde în mare parte de maladia de bază. Pacienții cu supraîncărcare de volum a VD (DSA), cu stenoză AP, sindromul Eizenmenger deja stabilit, de obicei, au un prognostic mai bun.

Actualmente nu sunt determinați cu precizie factorii de prognostic nefavorabil la copiii cu disfuncție/insuficiență de VD și HTPA secundară MCC, iar studiile existente sunt contradictorii. Diminuarea toleranței la efort reprezintă unul din cei mai importanți factori de prognostic nefavorabil și al spitalizărilor frecvente la pacienții adulți (Ghidul SEC al HTP, 2009). La vârsta pediatrică este dificil de utilizat testul „mers plat” 6 min pentru evaluarea prognosticului. Alți factori pot fi severitatea disfuncției sistolice și diastolice a VD, marcerii activării neurohormonale, incompetența cronotropică, aritmiile, acidul uric, ș. a. [41]. Alți parametri asociați cu prognosticul pot fi dimensiunea AD și a VD, indexul diastolic excentric, indicii de performanță ai miocardului VD, insuficiența tricuspidiană, vag studiați în populația pediatrică cu patologia respectivă.

Viziuni terapeutice contemporane

Principii generale de tratament. Corecția chirurgicală oportună pare a fi cea mai efectivă terapie în inhibarea activității neurohormonale și reducerea simptomelor la copiii cu ICC secundară MCC [42]. Însă mulți copii în perioada pre- și postoperatorie cu semne de ICC severă cu/fără HTPA necesită tratament conservativ pentru stabilizarea stării generale, reducerea riscului complicațiilor ulterioare și a decesului prematur. Copiii cu MCC complexe de cele mai dese ori nu pot fi corecți chirurgical total și necesită intervenții paliative așa ca *banding-ul* AP deseori cu impact negativ referitor la prognosticul lor.

Măsurile generale includ: repaus la pat (reduce nevoile energetice, despovărează circulația), sedare la copilul anxios, aport caloric. Optimizarea statusului nutrițional constituie o intervenție importantă în tratamentul copilului sugar cu șunt S-P. Malnutriția sugarului cu ICC și HTPA se datorează nevoilor metabolice crescute și aportului caloric redus. Creșterea aportului caloric și alimentația enterală pot fi necesare pentru satisfacerea cerințelor metabolice, creșterii și dezvoltării.

Tratamentul sindromului de ICC secundar MCC cu șunt S-P. Progresele remarcabile în fiziopatologia IC au dus și la importante implicații terapeutice. Cardiologii pediatri au avut de realizat că cele mai promițătoare droguri din trialurile clinice ale ICC (SOLVD, DIG, RALES, Val-HEFT, COPERNICUS, CIBIS, CIBIS II, MERIT-HF) – IECA, beta adrenoblocantele (AB), antagoniștii aldosteronei sunt inhibitorii sistemului

neurohormonal. În rezultatul modestelor trialuri randomizate, efectuate în ICC pediatrică, trei clase de medicamente au dovada scăderii mortalității: IECA, antagoniștii aldosteronei și, controversat deocamdată, – beta AB [43].

Ghidurile contemporane de diagnostic și tratament al IC [22], inclusiv și ghidurile pediatrie existente, recomandă administrarea IECA ca tratament de prima linie la toți pacienții cu IC congestivă asimptomatică și în disfuncția VS (I, A) [42]. Unele studii mici denotă eficiența IECA și în disfuncția VD prin majorare FE a VD cu reducerea volumului diastolic final și a presiunii de umplere la pacienții cu IC biventriculară [17, 42, 43]. Efectele IECA se bazează pe blocarea produșilor de angiotensină II cu o semnificativă scădere a postsarcinii, dar reduc și presarcina, și prin interferarea producției de aldosteron, contribuie la controlul retenției de sare și apă. Preparatele au o protecție directă asupra miocardului, reducând dilatarea și hipertrofia. Totodată, unele studii relevă că IECA mai puțin influențează RVP. În prezent, din arsenalul larg de IECA în cardiologia pediatrică mai frecvent se utilizează captoprilul și enalaprilul. Ca efecte adverse se notează: hipotensiunea arterială, erupțiile maculopapuloase, pruriginoase (pasagere), neutropenia, tusea cronică, toxicitatea renală, ș. a.

Mai multe studii pediatrie au demonstrat că administrarea IECA la pacienții cu MCC și șunt S-P contribuie la ameliorarea simptomelor, indicilor hemodinamici, CF în perioada pre- și postchirurgie cardiacă de corecție [17].

Conceptul modern neurohormonal al ICC argumentează și administrarea beta AB în tratamentul acestui sindrom la copiii cu MCC. Efectele terapeutice se datorează acțiunii remediilor asupra modificărilor mecanismelor adrenergice celulare, hemodinamice, neurohormonale și stresului oxidativ. Studiile multicentrice finisate la adulți au dovedit că reducerea mortalității în ICC au doar preparatele: metoprololul succinat, bisoprololul, carvedilolul și nebivololul [22]. Experiența utilizării beta AB în IC pediatrică este mult mai modestă decât la adulți, iar rezultatele studiilor sunt controversate. Mai pe larg a fost studiată eficacitatea metoprololului și carvedilolului în disfuncția VS în cadrul cardiomiopatiilor dilatative, dar și în IC de etiologii diverse [44]. În trialul clinic randomizat CHF-PRO-INFANT (a. 2001), s-a observat că terapia cu beta AB la copiii cu IC congestivă secundară MCC reduce semnificativ eliberarea reninei prin prevenirea schimbărilor mediate de către SNS.

Spironolactona (cu referință la nivelurile crescute de aldosteron la copiii cu ICC), utilizată în tratamentul copiilor cu șunt S-P, de asemenea, a demonstrat efecte benefice în trialuri randomizate. Terapia cu diuretice este binevenită la copiii cu semne de retenție hidrosalină; reduc hipervolemia pulmonară, îmbunătățesc statusul respirator [45]. Diureticele de ansă sunt indicate în formele severe de IC congestivă cu edeme periferice.

Utilitatea administrării digoxinei în IC congestivă secundară MCC cu supraîncărcare de volum este la fel controversată, tinând cont de faptul că funcția sistolică ventriculară este frecvent normală la acești bolnavi. În HTPA cu disfuncție/insuficiență VD folosirea digoxinei este binevenită (Ghidul

SEC al HTP, 2009). Administrarea preparatului în DSV largi și HTPA a demonstrat efecte favorabile la pacienții cu RVS și RVP relativ joasă, pe când la cei cu rezistențe crescute digoxina a dus la creșterea presiunii în AS. Indicațiile digoxinei la acești pacienți ar fi: IC congestivă asociată cu tahiaritmii supraventriculare (fibrilație atrială), lipsă de răspuns la diuretice și IECA, prezența zgomotului III [42]. Totuși, în pofida acestor neclarități, digoxina se administrează frecvent în cardiologia pediatrică la copiii cu IC congestivă, cauzată de șunturi mari S-P, deși necesită dovezi documentate de eficacitate în acest sens.

Tratamentul cu vasodilatatoare pulmonare în HTPA secundară șunturilor congenitale S-P și ICC. Pornind de la afirmația că la o mare parte din copiii cu șunturi congenitale S-P maladia evoluează cu HTPA progresivă și disfuncție de VD conform conceptului actual al medicinei bazate pe dovezi, acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare, abordare confirmată și descrisă în studiile și publicațiile noastre anterioare [9].

Concluzii

1. Sindromul de ICC secundar cardiopatiilor congenitale în asociere cu HTPA, având cea mai înaltă frecvență în structura maladiilor cardiace la copii întrunește un șir de particularități fiziopatologice, clinico-evolutive și terapeutice, vag elucidate în prezent.

2. Apanajul conceptual deconspiră verigile patogenetice implicate în evoluția sindromului de ICC, unanim recunoscute a fi similare și la vârsta pediatrică (activarea neurohumorală, sistemul endotelinic, peptidele vasodilatatoare, citokinele proinflamatorii, stresul oxidativ, remodelarea cardiacă, etc.), originea lor și mecanismele de acțiune, însă procesele fiziopatologice prin care poate eșua precoce funcția VD la copiii cu șunturi congenitale S-P și HTPA nu sunt cunoscute pe deplin.

3. În timp ce în ICC a adultului sunt definiți factorii de prognostic nefavorabil și cert stipulate variabilele cu cea mai mare consistență în ceea ce privește predicția independentă a evoluției, la copiii cu acest sindrom, dar și în asociere cu HTPA nu sunt elucidați determinanții prognosticului nefast.

4. Lipsește un management de conduită și tratament unanim acceptat la copiii cu ICC secundară MCC complicate cu HTPA și sunt puține dovezi solide vizavi de acțiunea selectivă a vasodilatatorilor pulmonari asupra hemodinamicii cardiopulmonare, asupra proceselor de remodelare cardiacă și funcției VD la acest lot de pacienți.

Bibliografie

1. Hsu Daphne T, Pearson Gail D. Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology and Pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2(1):63-70.
2. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:1890-1900.
3. Berger RMF. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19:311-314.
4. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation.* 2006;114:1883-1891.

5. Lee CS, Tkacs NC. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Advanced Critical Care*. 2008;19(4):364-385.
6. Hoch M, Netz H. Heart failure in pediatric patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(Suppl 2):S129-S134.
7. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90:464-470.
8. Pocock Stuart J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2006;27:65-75.
9. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;126:35S-62S.
10. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *New Engl J Med*. 2003;348:2007-2018.
11. Bolger A, Coats A, Gatzoulis M. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J*. 2003;24(10):970-976.
12. Webster G, Zhang J, Rosenthal D. Comparison of the epidemiology and comorbidities of heart failure in the pediatric and adult populations: a retrospective, cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:23.
13. Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008;31:388-391.
14. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implication: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-582.
15. Klabunde R. Cardiac Inotropy (Contractility). *Cardiovascular Physiology Concepts*. <http://www.cvphysiology.com/Cardiac%20Function/CF010.htm>. Retrieved 27 January 2011.
16. Roche SL., Mital S. Pathophysiology of Pediatric Heart Failure. Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada. *T O U C H B R I E F I N G S*, 2007.
17. Rosenzweig EB, Barst RJ. Right-Sided Heart Failure. In: *Pediatric Heart Failure*. Shaddy RE, Wernovsky G. Editorial Taylor & Francis Group, LLC USA. 2005;925.
18. Ratnasamy Ch, Kinnamon DD, Lishultz SE, et al. Associations between neurohormonal and inflammatory activation and heart failure in children. *Am Heart J*. 2008;155(3):527-533.
19. Ashrafian H, Williams L, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure: a tale of two old paradigms revisited. *Clin Med*. 2008;8:192-197.
20. Louridas G., Butler J., Triposkiadis F. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;54:1747-1762.
21. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69:318-328.
22. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filipatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-2442.
23. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
24. Soldin SJ, Soldin OP, Boyajian AJ, et al. Pediatric BNP and NT-BNP reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2006;1:304-308.
25. Wu YR, Chen SB, Huang MR, et al. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005;43:161-164.
26. Moses EJ, Sharifah AI, Mokhtar, et al. Usefulness of N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Identifying Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *American Society for Clinical Pathology*. 2011;42(2):75-80.
27. Popovici M, Cobet V, Ivanov V, et al. Endoteliul și patologia cardiovasculară. Chișinău: ELAN POLIGRAF, 2005;196.
28. Montani D, Souza R, Binkert Ch. Endothelin-1/Endothelin-3 Ratio. A Potential Prognostic Factor of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007;131:101-108.
29. Beghetti M, Black SM. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16R-20R.
30. Sharma RB, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*. 2000;72:175-186.
31. Ju-Pin Pan, Tu-Ying Liu. The Value of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6 in Predicting the Severity and Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:222-228.
32. Parish R, Evans J. Inflammation in chronic heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(7):1002-1016.
33. Patchara Kiettisanpipop. Plasma levels of nitric oxide in children with congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):2053-2057.
34. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106:92-99.
35. Gallie F. Oxidative stress and reactive oxygen species. În: *Cardiovascular Disorders in hemodialysis. Contrib nephrol. Basel. Karger*. 2005;149:240-260.
36. Seddon M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007;93:903-907.
37. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care*. 2008;31(2):181-184.
38. Wadsworth R. Oxidative stress and endothelium. *Exp Physiol*. 2008;93:155-157.
39. Somoza F, Romero SE, Halac E. Heart Failure in Newborns and Older Children. 5th International Congress of Cardiology [online]. (5th Virtual Congress of Cardiology-QVCC), 2007. <http://www.fac.org.ar/qcvc/lave/c148i/somozaf.pdf> (citat 17.07.2011).
40. Nelson. *Textbook of Pediatrics*. 18 th Edition. 2007;3147.
41. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
42. Rosenthal D. International Society for Heart and Lung Transplantation: practice guidelines for management of heart failure in children. *Heart Lung Transplant*. 2004;23:1313-1333.
43. Margossian R. Contemporary management of pediatric heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:187-197.
44. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1171-1179.
45. Senzaki H, Kamiyama M, Masutani S, et al. Efficacy and safety of to-rasemide in children with heart failure. *Arch Dis. Child*. 2008;93:768-771.

