

Aspecte contemporane clinico-evolutive în boala diareică acută a sugarului complicată cu encefalopatie toxico-infecțioasă

A. Donos¹, N. Staver¹, L. Gangur², A. Iliev², L. Galupa²

¹Department of pediatrics, ²Pediatrics from Municipal Clinical Hospital of children No 1 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
7, Lazo Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373 69266225. E-mail: soare333@yahoo.com
Manuscript received March 05, 2012; revised April 30, 2012

Contemporary clinical issues in infant with acute diarrhea complicated with toxico-infectious encephalopathy

Acute diarrheal disease is ranked second after the morbidity and mortality place in early childhood by WHO. Toxic infectious encephalopathy complication has an incidence of 56.6% (in our survey it is 18.6%), prevalent in children with neurological compromise substrate and disturbance of background states with direct input from these indices. So it is a major health and social problem by high mortality and serious social impact.

Key words: acute diarrheal disease, clinical aspects, toxic-infectious encephalopathy.

Современные клинко-эволютивные аспекты острой диареи у грудных детей осложненной токсико-инфекционной энцефалопатией

По данным Всемирной Организации Здравоохранения острые диареи занимают второе место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности детей раннего возраста. Осложнение в виде токсико-инфекционной энцефалопатии встречается в 56,6% случаев (в нашем исследовании – 18,6%), у детей с патологическим преморбидным фоном, неврологической патологией, представляя собой серьезную медицинскую и социальную проблему из-за высокой смертности и тяжелых последствий.

Ключевые слова: острые диареи, токсико-инфекционная энцефалопатия, клинические аспекты.

Introducere

Conform OMS (2007), la nivel mondial s-au înregistrat 3,9 milioane de decese prin infecții respiratorii inferioare (19% din totalul deceselor) și 1,8 milioane decese prin bolile diareice (17%). Boala diareică reprezintă o problemă de sănătate publică majoră prin nivelul ridicat de morbiditate și mortalitate. La nivel mondial se produc anual 3-5 miliarde cazuri de episoade de diaree infecțioasă, soldate cu 4-10 milioane de decese, majoritatea în țările în curs de dezvoltare. Cele mai afectate sunt vârstele mici: un copil prezintă până la 60 de zile diaree pe an. Dacă în țările dezvoltate un copil face în medie 2-2,5 episoade diareice pe an, în cele cu resurse limitate se ajunge la circa 10 episoade.

Sugarii, față de alte vârste ale copiilor, sunt mai susceptibili datorită particularităților anatomice și funcționale de dezvoltare a tractului digestiv. Deshidratarea acută survine mai precoce la sugarii cu o evoluție mai gravă, deoarece are o pierdere de lichid mai mare decât adultul, având o suprafață corporală mai mare, dacă o raportăm la greutate. Volumul mai mare al apei extracelulare, în comparație cu adultul, face ca sugarul să fie cu mult mai sensibil la pierderea de lichide [2, 6].

Una din complicațiile severe ale maladiilor infecțioase digestive la copiii de vârstă fragedă este afecțiunea toxică a sistemului nervos central, care în mare măsură determină prognosticul bolii. Encefalopatia toxico-infecțioasă acută la copii este o stare toxică a sistemului nervos central de origine infecțioasă, care se caracterizează printr-un polimorfism clinic, la baza căruia este edemul cerebral. Afectarea toxică a sistemului nervos central se întâlnește în caz de infecții intestinale – până la 56,6%.

Mortalitatea în neurotoxicoza severă la copiii de vârstă fra-

gedă atinge 44-83%, iar la cei rămași în viață în 58% din cazuri rămân sechele severe sub formă de oligofrenie, epilepsie, paralizie [8].

Incidența înaltă a afecțiunilor toxice ale sistemului nervos central la copiii de vârstă fragedă, eficiența joasă a tratamentului, mortalitatea și invaliditatea înaltă cer studierea mai profundă a acestor probleme în ceea ce privește, semnele clinice inițiale, diagnosticul precoce, tratamentul oportun.

Material si metode

Materialul necesar pentru studiul dat a fost colectat în perioada anului 2009. Au fost examinați copii și fișe medicale de observații a 86 de copii sugari, dintre care băieții – 60,4% și fetițele – 53,4%, vârsta medie fiind de $7,2 \pm 1,2$ luni, care s-au tratat în secția boli diareice acute la sugari din cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal de Copii Nr. 1.

Grupul de studiu a fost repartizat în patru loturi de lucru:

- I lot – copiii ce au suportat boala diareică acută, asociată cu complicația Sistemului Nervos Central.
- II lot – copiii ce au suportat boala diareică acută, asociată cu afectarea sistemului respirator.
- III lot – copiii ce au suportat boala diareică acută, asociată cu infecția tractului urinar.
- IV lot – copiii ce au suportat boala diareică acută, asociată cu anemie.

Toți pacienții au fost supuși examinării clinice tradiționale după ancheta standard întocmită, au fost apreciate semnele de deshidratare conform Organizației Mondiale a Sănătății în cadrul Programului Național „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii”.

Examinarea paraclinică a inclus hemoleucograma, sumarul urinei, coprologia maselor fecale obligator s-a efectuat grupul intestinal, analiza coprologică, examenul coprologic la dismicrobism intestinal, analiza biochimică cu aprecierea parametrilor (proteinograma, transaminazele), examinarea lichidului cefalorahidian. Metodele screening noninvazive utilizate au fost neurosonografia, electrocardiograma, radiografia cutiei toracice, la necesitate.

Tratamentul a fost efectuat în conformitate cu clasificarea gradelor de deshidratare conform Programului Național „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii”, în deshidratare severă, moderată, negativă după planul A, B, C. Copiii au administrat și tratament antibacterian și simptomatic.

Datele investigațiilor obținute au fost prelucrate statistic (computerizat) prin metode de analiză variațională și descriptivă, care ne-au permis să generalizăm, abstractizăm pentru o interpretare comparativă, corelativă a diferitor subgrupuri de semne ale totalității cercetate, în felul acesta analizându-se mai profund caracteristicile individuale și de grup ale semnelor, iar pe baza lor și a totalității întregi.

Rezultate

Copiii supuși studiului au fost repartizați conform vârstei, astfel s-a observat că la copiii cu boală diareică acută, complicată cu encefalopatie toxică-infecțioasă predomină la vârsta de până la 6 luni. Starea gravă a pacienților a fost apreciată în lotul de studiu în 81,2%, lotul II – 46,6%, lotul III – 16,6% și lotul IV de control – 13,6%. Prezența stării generale medii este invers proporțională cu severitatea procesului patologic, ceea ce se reflectă în lotul de control și în lotul III este cea mai înaltă rată 86,3%, pe când în lotul de studiu este de 18,7% ceea ce este aproape similar cu lotul II, boala diareică acută asociată cu infecția respiratorie acută cu prevalența pneumoniilor.

Cauzele principale ale evoluției grave a bolii diareice acute în loturile I și II este adresarea tardivă după asistență medicală (după o săptămână), prezența deshidratării severe cât și asocierea maladiilor concomitente pe fundalul tratamentului neadecvat de ambulator de durată. Totodată, un rol important îl are anamneza vieții complicată, maladiile suportate în perioada de sarcină din anamneză, constatându-se că gestoza a fost prezentă în toate loturile, cea mai înaltă rată fiind în I lot 18,75 ± 1,45%, ($p < 0,05$).

Prezența factorilor de risc anti-, intra- și postnatali au o veridicitate înaltă în lotul de studiu (fig. 1). Prezența traumei natale pe primul loc în lotul de studiu 37,5 ± 2,3% ($p < 0,01$), circulară de cordon ombilical este în anamneza vieții în toate loturile, cu predominare în lotul I (boala diareică acută complicată cu encefalopatie toxico-infecțioasă) 43,8 ± 3,5% ($p < 0,05$). Infecția in-

trauterină a fost prezentă în două loturi (I și II), cu predominare în lotul de studiu 18,7 ± 3,5% ($p < 0,05$), vacuum extracția fiind prezentă numai în lotul de studiu. În celelalte loturi, de asemenea, există factori de risc, care au o incidență mult mai mică și o veridicitate neînsemnată. Aceste date obiective crează un substrat favorabil pentru declanșarea unui proces patologic cu complicații clinice severe ale sistemului nervos central care apreciază gravitatea cazului clinic.

Este foarte important că maladiile asociate sunt prezente în toate grupurile comparative. Incidența afectării sistemului nervos central are o veridicitate foarte înaltă 77,9 ± 4,4% ($p < 0,01$), care a creat un substrat favorabil pentru declanșarea manifestărilor toxice în grupul de studiu pe toate dimensiunile, dar cei mai severi factori de risc au fost în primul lot. Cu cât descrește ponderea factorilor de risc neurologici, cu atât descrește severitatea complicațiilor neurologice. Deci, în această situație, sistemul nervos central perinatal compromis și bolile concomitente sunt mai variate la cote mai mari, ceea ce a disponibilizat sistemul nervos central în complicații toxice. Pe locul II în palitra maladiilor asociate sunt afecțiunile respiratorii severe prin prezența pneumoniilor, incidența cărora de la 87% la 100% incidență în primul și al doilea lot de copii, fiind cu manifestări clinice severe. Locul III al maladiilor asociate îl ocupă anemiile carentiale de diferit grad (ușor și mediu), care sunt prezente în toate grupurile de studiu cu o incidență de nu mai puțin de 50% (în I și al II lot), iar în cazul lotului cu afecțiuni urinare este de 100%. Este foarte important de remarcat că afectarea toxică a sistemului nervos central în patologia dată este în 1/5 cazuri asociată cu infecții intrauterine. 1/3 dintre pacienții care au avut complicații toxice neurologice au suportat cardiopatii, nu este cazul de a neglija și prezența afectării otorinolaringologice ca fiind un focar suplimentar de infecție. Deci, în boala diareică acută din lotul de studiu, pe lângă factorii de risc majori prezenți este afectarea multisistemică și poliorganică, adică implicarea aparatului respirator, cardiovascular, hematopoietic, ORL pe fundalul prezenței defavorizante a infecțiilor intrauterine (tab. 1).

Prezența sindromului diareic și febril s-a manifestat în loturi diferite în funcție de factorul etiologic (fig. 2). În prim plan, revin cazurile de etiologie nedeterminată peste 60%, care presupun o altă etiologie, probabil, virală a cazurilor, examinări virusologice nu s-au efectuat.

În lotul I cota cazurilor de etiologie nedeterminată este cea mai înaltă 63 ± 4,98% ($p < 0,01$) este prezentă în paralel asocierea *Stafilococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae* și *K. oxytoca* a câte 12,5 ± 1,23% ($p < 0,001$). Flora condiționat patogenă este prezentă deasemenea ca factor etiologic în toate loturile la cote mici.

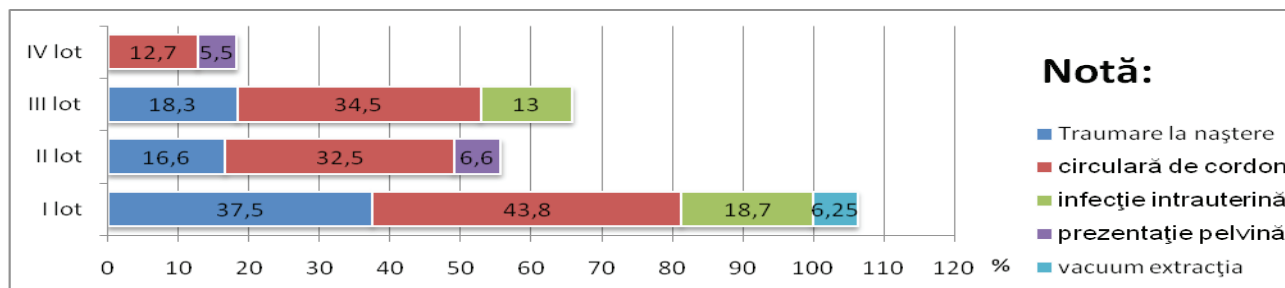


Fig. 1. Factorii de risc intranatali în loturile studiate.

Tabelul 1
Maladiile asociate în loturile de studiu la copiii cu boală diareică acută

Afectarea sistemelor / Loturile	I lot	II lot	III lot	IV lot
Afectarea SNC	100%	70%	44%	45,5%
Afectarea sistemului respirator	87,5%	100%	0	0
Anemii	56,2%	76%	55%	100%
Afectarea sistemului cardio-vascular	31,2%	13,3%	0	9%
Afecțiuni ORL	12,5%	10%	0	0
Infecții intrauterine	18,7%	0	0	13%
Infecții reno-urinare	0	0	100%	0

În lotul II, în cote egale este prezentă flora patogenă (*Stafilococcus aureus* 10%, *Klebsiella pneumoniae* și *oxytoca* – 26,6%) și cea condiționat patogenă prezentată de variațiile *Proteusului*, *Citrobacter* și *E. coli* lactozonegativă (fig. 2). În ceea ce privește lotul III, care se caracterizează cu sindromul urinar pozitiv predomină cazurile nedeterminate ale agentului patogen în 39,2%, urmată de diversitatea florei condiționat patogene – 33,1%, având cea mai înaltă cotă *E. coli* atât lactozonegativă cât și hemolitică, ceea ce este specific pentru afecțiunile reno-urinare, flora patogenă fiind pe penultimul loc în topul loturilor studiate. În lotul IV, prezentat prin boala diareică acută, asociată cu anemia carențială cu etiologia nedeterminată s-a depistat la o jumătate de cazuri, după care urmează cu 1/3 de cazuri etiologia florei condiționat patogene cu variațiile *Proteus*, *Citrobacter* și *E. coli*. Flora patogenă prezentă prin *Stafilococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* și *K. oxytoca* are cota cea mai mică din loturi (fig. 2).

Aprecierea gradului de deshidratare a fost determinată conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, bazate pe dovezi, unde s-au apreciat semnele clinice:

- observarea stării generale (letargic sau fără conștiință; agitat sau irascibil);
- ochi înfundați;
- propunerea de lichide (nu poate bea sau bea cu dificultate; bea cu lăcomie, sete);
- verificarea plicii cutanate abdominale (foarte lent revine la normal (mai mult de 2 secunde); lent revine la normal).

Clasificarea cu deshidratare severă e posibilă la prezența a cel puțin două semne din următoarele:

- letargic sau fără conștiință;
- ochi înfundați;
- nu poate bea sau bea cu dificultate;
- plica cutanată revine la normal foarte lent.

Clasificarea cu deshidratare moderată e posibilă în cazul când avem cel puțin două din următoarele semne:

- agitat sau irascibil;
- ochi înfundați;
- bea cu lăcomie, sete;
- plica cutanată revine la normal lent.

Este posibilă clasificarea absenței deshidratării când sunt semne insuficiente pentru clasificarea deshidratării moderate sau severe.

Astfel, din tot eșantionul de copii evaluați, deshidratare moderată s-a stabilit în 16,2 ± 3,9% cazuri (p < 0,05), la ceilalți – 83,6 ± 3,9% (p < 0,05) s-a constatat deshidratare negativă. Deshidratarea moderată s-a apreciat cu o cotă maximă la copiii din primul grup de studiu cu incidența de 37,5% (fig. 3), comparativ cu celelalte loturi, atunci când boala diareică este însoțită de afectarea sistemului respirator sau reno-urinar, unde predomină deshidratarea negativă. Deshidratarea moderată frecventă pe fundalul neurologic dereglat a făcut posibilă declanșarea complicației de encefalopatie toxico-infecțioasă ca urmare a dereglărilor hidro-saline.

Manifestarea semnelor clinice de intoxicație se accentuează când în procesul patologic se implică sistemul nervos central, se remarcă predominarea febrei, care conform datelor din literatura de specialitate se afirmă că orice hipertermie provoacă distrugerea celulelor nervoase. Astfel sindromul de intoxicație este mai pronunțat în lotul de studiu cu predominarea stării de agitație a copiilor 56,2 ± 8,7%, (p > 0,001), cu incidența febrei în 87,5 ± 5,7%, (p < 0,05). Sindromul gastrointestinal s-a manifestat la acest lot prin dureri abdominale în 23 ± 3,2%, (p > 0,05), abdomen balonat în 42,7 ± 4,5% cazuri (p < 0,05). Scaunul diareic la acești copii se caracterizează prin frecvență, mai mult de 3 ori timp de 24 de ore, în 56,2 ± 3,4% cazuri.

Semnele clinice specifice afectării sistemului nervos central au fost apreciate redoarea cefei determinată în 18,7 ± 0,9% cazuri, tonusul muscular ridicat în 37,5 ± 2,3% cazuri, tonusul muscular scăzut s-a determinat în 12,5 ± 0,79% cazuri. Fontanela anterioa-

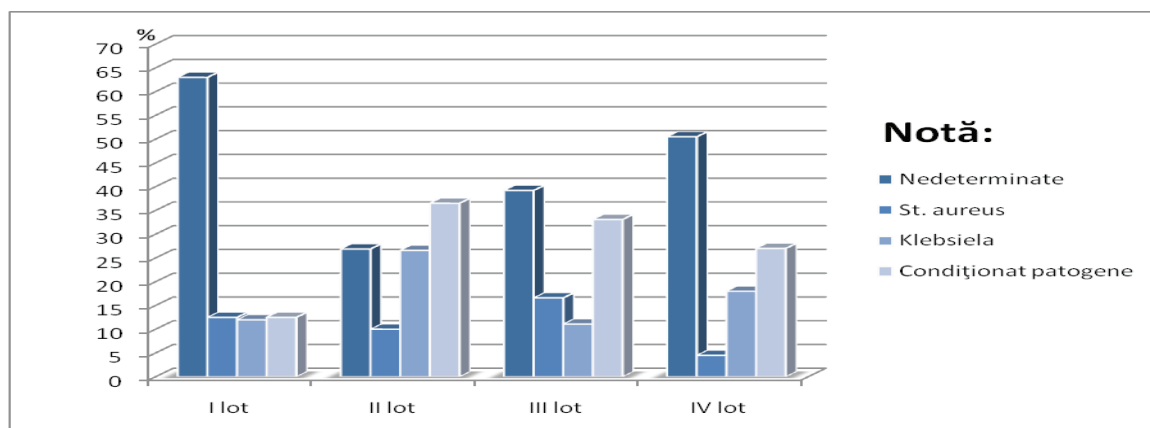


Fig. 2. Structura factorilor etiologici în loturi.

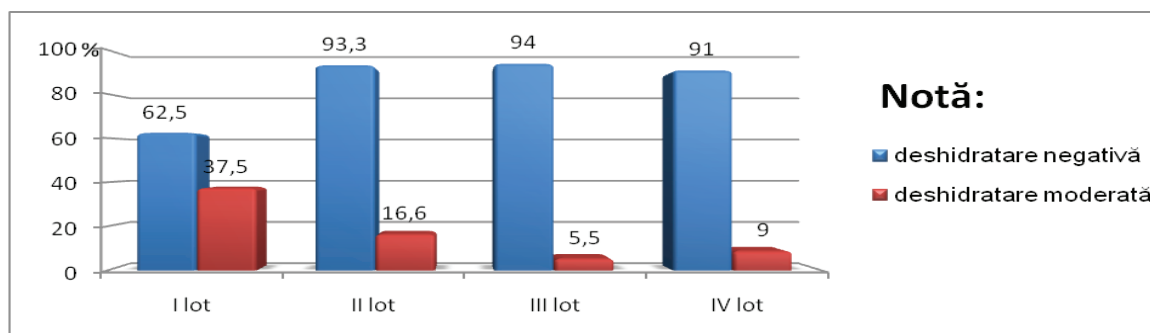


Fig. 3. Structura deshidratării în loturile de studiu.

ură, mărită în dimensiuni, constituie $25 \pm 1,56\%$, pulsarea ei s-a determinat în $6,2 \pm 1,4\%$ cazuri, iar denivelarea fontanelei mai jos de oasele craniene se remarcă la $43,7 \pm 4,9\%$ dintre copiii din lotul dat.

Rezultatele datelor hemoleucogramei la copiii, supuși cercetării, scot în evidență anemia de gradul I ce s-a constatat în $55,8 \pm 5,5\%$ cazuri, ($p < 0,05$). Conform repartizărilor pe grupuri de studiu, se remarcă predominarea anemiei de gradul I în lotul de control în $86,3\%$ cazuri, iar anemie de gradul II la $13,7\%$ cazuri ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate (H.A. Коровина, Л.М Казакова, Ю.Е. Махаловски). La sugarii cu boală diareică acută, complicată cu encefalopatie toxică infecțioasă, s-a determinat scăderea valorii hemoglobinei la $62,5 \pm 4,57\%$ ($p < 0,001$).

În toate loturile la examenul coprologic este prezent indicele de afectare a colonului (mucus +++ în $58,1 \pm 5,3\%$, ($p < 0,001$) și prezența infecției, care se caracterizează prin depistarea leucocitelor $76,7 \pm 4,5\%$, ($p > 0,05$), pe când afectarea digestiei manifestată în examenul coprologic, prin cantitatea mai mare a grăsimii neutre $18,6\%$, ($p < 0,05$), amidon $16,2\%$, ($p > 0,05$), celuloză vegetală $13,9\%$, ($p > 0,05$) este mai accentuată în lotul de lucru decât în loturile comparative.

Puncția lombară a fost efectuată numai la copiii din I lot prin prezentarea indicațiilor pentru această manevră. Puncția lombară este un criteriu important în diagnosticul diferențial dintre encefalopatia toxico-infecțioasă și encefalită, deci analiza lichidului cefalorahidian a fost efectuată la $37,5\%$ cazuri, cu excluderea procesului infecțios și confirmarea encefalopatiei toxice.

În urma neurosonografiei s-a determinat că copiii, care manifestă encefalopatie toxică infecțioasă, sunt cei care la examenul ultrasonografic au substrat neurologic evident (ventriculomegalie-hipertensiune de diferit grad, pseudochist, pulsarea venelor cerebrale etc), ceea ce vorbește despre faptul că copiii cu afectare

perinatală a sistemului nervos central reprezintă grupul de risc în evoluția encefalopatiei toxice infecțioase în cazul îmbolnăvirilor cu boala diareică acută.

Tratamentul a fost efectuat în dependență de gradul deshidratării, maladiilor asociate și simptomatic.

Ținând cont de faptul, că patologia esențială era boala diareică acută în toate loturile, principalul în tactica de tratament conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății este aprecierea deshidratării și a gradului ei de manifestare după planul A, B, C.

Din cei 86 de copii, care suportă BDA, planul de rehidratare orală a fost efectuat cu Reghidron după recomandările Organizației Mondiale a Sănătății „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii”. Planul „A” a fost indicat la $81,3 \pm 4,13\%$, ($p < 0,001$), iar planul „B” s-a determinat în $16,2 \pm 3,9\%$ cazuri, ($p < 0,001$). Planul „B” a fost necesar de indicat maximal în I lot de studiu $37,5 \pm 9\%$, ($p < 0,05$), cu o incidență mai mică în loturile II, III, iar în lotul de control nu a fost necesar de indicat rehidratare conform planului B. În restul cazurilor clinice s-a recurs la rehidratare orală după planul „A”.

Copiii, la care nu s-a apreciat deshidratare, s-a indicat Enterofuryl (nifuroxazid) antibacterian, cu spectru larg utilizat în infecțiile intestinale (antiseptic intestinal). A fost administrat la $76,7 \pm 4,5\%$ de copii. Eficacitatea enterofurilului a fost evidentă la toate grupurile, indiferent de etiologie și de flora determinată cât și de cea nedeterminată. Iar la pacienții cu deshidratare moderată și asocierea afectării altor sisteme, s-au administrat antibiotice.

Antibioticoterapia a fost inițiată, ținându-se cont de datele examinărilor coprologice, unde în toate grupurile de studiu au fost prezente atât cazuri fără determinarea agentului patogen cât și cele cu agenți patogeni agresivi (*Stafilococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* și *Klebsiella oxytoca*) cât și flora condiționat patogenă. În loturile de lucru au fost asociate afectării sistemului

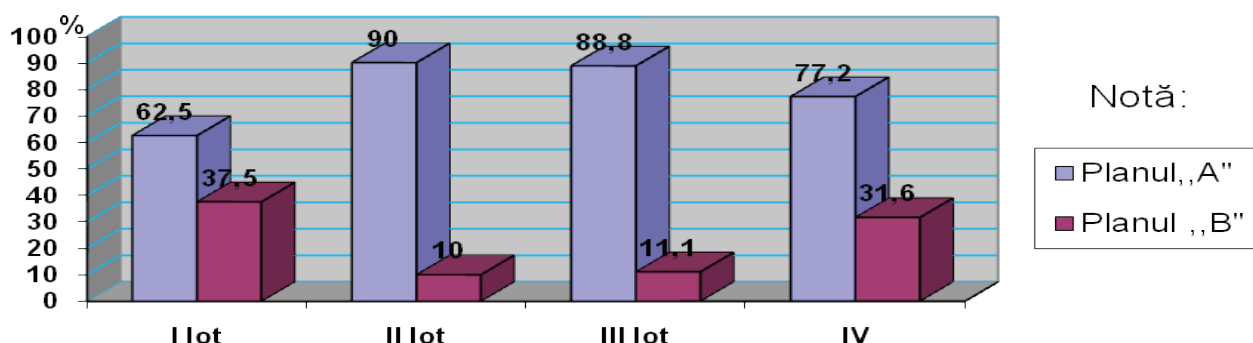


Fig. 4. Managementul deshidratării în boala diareică acută.

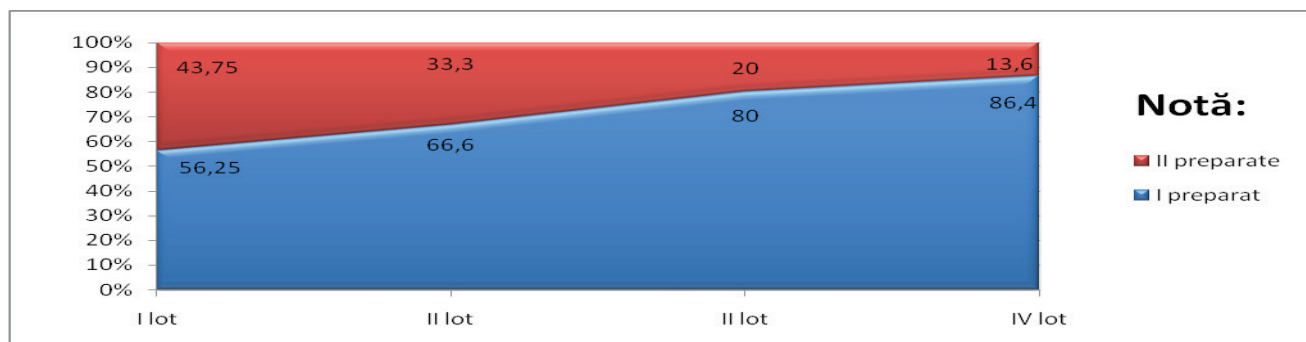


Fig. 5. Intensitatea tratamentului antibacterian.

digestiv afectarea gravă a sistemului respirator, reno-urinar care a impus administrarea în temei a antibioticelor din grupul Cefalosporinelor, iar în cazurile cu stare generală medie s-a administrat grupul penicilinelor.

Preparate antibacteriale asociate (cefalosporine cu peniciline) în $24,4 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), în special, s-a observat administrarea preparatelor combinate la copiii din I lot și al II lot care au asociat infecție respiratorie. Un singur preparat antibacterian s-a administrat la restul loturilor de copii $75,6 \pm 4,7\%$ ($p < 0,01$), intensitatea tratamentului antibacterian fiind reflectată în fig. 4.

Durata medie de tratament în staționar, în cadrul acestui studiu este de $9,6 \pm 2,4$ zile. În lotul I de studiu, durata de tratament a fost de 14,5 zile pentru că avem boala diareică acută în temei cu deshidratare moderată, cu cea mai mare rată de agenți patogeni agresivi și condiționat patogeni, cu complicarea sistemului nervos central (encefalopatie toxico-infecțioasă), fiind asociată cu afectarea în 70% cazuri a sistemului respirator și anemii carențiale în 56,2% cazuri, ceea ce justifică cea mai mare durată de tratament din studiu.

Boala diareică acută este o problemă majoră prin epidemiologia afecțiunii, prin faptul că copiii, în primele 6 luni de zile, care fac boală diareică acută și au un substrat de risc neurologic, se complică cu encefalopatie toxico-infecțioasă. În acest caz boala diareică este însoțită, în temei, de deshidratare severă sau moderată, cu stare gravă a pacienților (81,2%), ceea ce explică severitatea problemei bolii diareice acute la copilul cu anamneză perinatală compromisă (fig. 5).

În cazurile, când boala diareică acută este asociată cu stările de fon (anemii carențiale), vârsta după 6 luni, cu anamneză perinatală necompromisă și cu sistemul imun mult mai adaptat și antrenat în mecanismele de apărare face ca durata tratamentului să fie redusă la rehidratare și administrarea Nitrofuranilor.

Concluzii

1. Boala diareică acută se complică cu encefalopatie toxico-infecțioasă la pacienții cu antecedente perinatale severe, infecții

intrauterine – 18,7%, deshidratare moderată și/sau negativă, stare generală gravă – 81,2%.

2. Maladiile asociate în boala diareică acută, complicată cu encefalopatie toxico-infecțioasă sunt severe și variate: sistemul respirator – 87,5%; sistemul cardiovascular – 31,2%; anemii – 56,2%; afecțiuni ORL – 12,5%.
3. Boala diareică acută este mai frecventă la sugar în primele 6 luni de viață.
4. Referitor la factorul etiologic, în boala diareică acută predomină etiologia nedeterminată $63 \pm 4,98\%$ ($p < 0,01$). Asocierea *Stafilococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* și/sau *Klebsiella oxytoca* $12,5 \pm 1,23\%$ ($p < 0,001$). Flora condiționat patogenă (*Proteus* $12,5 \pm 1,23\%$ ($p < 0,001$)).
5. Maladiile asociate la pacienții după vârsta de 6 luni, cel mai frecvent sunt afecțiunile sistemului respirator de gravitate medie și infecțiile sistemului reno-urinar.
6. La pacienții cu anamneză perinatală necompromisă, boala diareică acută la sugarul după vârsta de 6 luni nu s-a complicat cu encefalopatie toxico-infecțioasă.

Bibliografie

1. Claeson M, Merson MH. Global progress in the control of diarrhea. *Pediatr. Infect Dis J.* 1990;345-355.
2. Ciofu Eugen, Ciofu Carmen. Esențialul în pediatrie. Ed. II. București: Editura Medicală, 2002.
3. Cuspa A. Panorama fenomenului infecțios la începutul mileniului III. *Revista Română de Boli Infecțioase.* 2008;XI(2).
4. Gherghina I, Iagaru N, Matei D, ș.a. Tratamentul în diareile acute la sugar și copilul mic. *Med. Modernă.* 1998;5(7):336-344.
5. Gherghina I, Matei D. Boli diareice acute. In: Ciofu EP, Carmen Ciofu (sub red.) *Pediatria.* Tratat. București: Ed. Medicală, 2001;490-538.
6. Iliciuc I, Gherman Diomid, Gavriluc M. Encefalopatia toxico-infecțioasă la sugari. Chișinău, 1996.
7. Iliciuc I. *Neuropediatria.* Chișinău, 2007.
8. Programul de control al maladiilor diareice: Schema de tratament a diareilor. Ministerul Sănătății Republicii Moldova. 2002.
9. Programul Național „Conduita Integrată a Maladiilor la Copii” (CIMC), OMS
10. Protocolul Clinic Național „Boala diareică acută la copil” Chișinău, 2009.