

ARTICOLE ORIGINALE

Jana Bernic, Victor Roller,
Angela Ciuntu, Adrian Revenco
MEGAURETEROHIDRONEFROZA
OBSTRUCTIVĂ LA COPII

Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic
NIVELUL SERIC AL ZINCULUI
LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic
ROLUL INTERLEUKINEI-1B
ȘI INTERLEUKINEI-6
ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ LA COPIII
CU GLOMERULONEFRITĂ

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

2 (87)
2020

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:** Tratatamentul 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 sângerarea 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 pacienții cu endometrioză. Tratatamentul 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 nedidagnosticate; 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 asociere între medicamentele care conțin numai progesteron 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. **Osteoporoza:** 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 acesta. 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 hemoragiile 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 jumalele 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 REVIZUIRII 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://nomenclator.amdm.gov.md/>



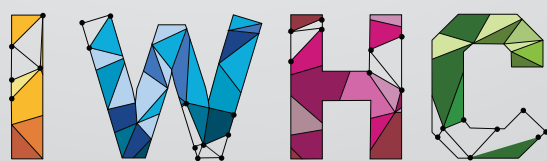
Donasert®

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:** *Inijiere 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, inserțiile postpartum trebuie amânate 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 extras după 4 ani de utilizare. *Copii și adolescenți:* Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la paciențele 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 recomandată ca Donasert să fie inserat doar de către medic sau profesionalist 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 blândețe de fire cu ajutorul forțepusului. 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 extragerii dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindriului cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindriului. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, prominențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindriului 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 constante mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție după consultul de specialitate sau trebuie avută în vedere extragerea 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 măsuri 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 femei 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 utilizatoare) includ sângerări uterine/vaginale induzând pădări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliculi mari la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliculilor 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 inseror într-un blister termofomat (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

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

- Jana Bernic, Victor Roller, Angela Ciuntu, Adrian Revenco**
MEGAURETEROHIDRONEFROZA OBSTRUCTIVĂ LA COPII
- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic**
NIVELUL SERIC AL ZINCULUI LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ
- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic**
ROLUL INTERLEUKINEI-1B ȘI INTERLEUKINEI-6 ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ
- Angela Ciuntu, Valeriu Gavriluța, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Adriana Gruzinschi**
EVOLUȚIA CLINICĂ A SINDROMULUI HEMOLITIC UREMIC LA COPII - STUDIU RETROSPECTIV
- Ninel Revenco, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Silvia Foca, Cătălina Lirnic, Anastasia Sirbu, Lilia Vieru**
AFECTAREA RENALĂ LA COPIII CU VASCULITE SISTEMICE - EXPERIENȚĂ LA NIVEL DE CENTRU DE NIVEL TERȚIAR
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Adela Stamati**
VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA COPII CU ARITMII SUPRAVENTRICULARE
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Elena Halabudenco, Liliana Fuior, Stela Racoviță, Vladimir Egorov, Natalia Barbova, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu, Cornelia Călcii, Ninel Revenco**
ROLUL CONSULTULUI MEDICO-GENETIC ȘI AL SCREENINGULUI PRENATAL ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGILOR RENOURINARE LA FĂT
- Cristian Berghea-Neamțu, Olga Cirstea, Luminița Dobrotă**
REFLUXUL VEZICOURTERAL PEDIATRI
- Corina Cazan, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu**
PERSPECTIVA PENTRU NOI BIOMARKERI ÎN AFECTAREA RENALĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ
- Cornelia Călcii, Svetlana Hadjiu, Bogdan Mihai Neamțu, Mariana Sprincean, Lupușor Nadejda, Raluca Maria Costea, Ninel Revenco**
TULBURĂRILE PAROXISTICE NON-EPILEPTICE ȘI ERORILE DE DIAGNOSTIC: PROVOCAREA MEDICULUI CLINICIAN
- Raluca Maria Costea, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcii, Sprincean Mariana, Ionela Maniu, Bogdan Mihai Neamțu, Luminița Dobrotă**
PREVALENȚA INFECȚIILOR DE TRACT URINAR ÎN CAZUL COPIILOR CU CONVULSII FEBRILE.
- Angela Cracea, Ninel Revenco**
EFECTELE TRATAMENTULUI CU PREPARATUL ANTIOXIDANT VITA GRAPES ASUPRA OXIDULUI NITRIC ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ
- Valeriu Eșanu, Ina Palii, Ninel Revenco, Lorina Vudu, Valeriu Cobet**
AFECTAREA CARDIACĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

ORIGINAL ARTICLES

- Jana Bernic, Victor Roller, Angela Ciuntu, Adrian Revenco**
OBSTRUCTIVE MEGAURETEROHYDRONEPHROSIS IN CHILDREN
- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic**
SERUM ZINC LEVELS IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS
- Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic**
THE ROLE OF INTERLEUKIN-1B AND INTERLEUKIN-6 ON CLINICAL EVOLUTION IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS
- Angela Ciuntu, Valeriu Gavriluța, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Adriana Gruzinschi**
CLINICAL COURSE OF HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN - A RETROSPECTIVE STUDY
- Ninel Revenco, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Silvia Foca, Catalina Lirnic, Anastasia Sirbu, Lilia Vieru**
RENAL INVOLVEMENT IN CHILDREN WITH SYSTEMIC VASCULITIS - A SINGLE TERTIARY CARE CENTER EXPERIENCE
- Lilia Romanciuc, Ninel Revenco, Adela Stamati**
HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Elena Halabudenco, Liliana Fuior, Stela Racovița, Vladimir Egorov, Natalia Barbova, Bogdan Neamtu, Mihai Leonida Neamtu, Cornelia Calcii, Ninel Revenco**
ROLE OF MEDICO-GENETIC COUNSELING AND PRENATAL SCREENING IN DIAGNOSIS OF RENAL URINARY PATHOLOGY IN FETUS
- Cristian Berghea-Neamtu, Olga Cirstea, Luminita Dobrota**
PEDIATRIC VESICOURETRAL REFLUX
- Corina Cazan, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu**
OUTLOOK FOR NEW BIOMARKERS IN ACUTE AND CHRONIC RENAL DISEASE
- Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu, Bogdan Mihai Neamtu, Mariana Sprincean, Lupușor Nadejda, Raluca Maria Costea, Ninel Revenco**
NON-EPILEPTIC PAROXISTIC DISORDERS AND DIAGNOSTIC ERRORS
- Raluca Maria Costea, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Sprincean Mariana, Ionela Maniu, Bogdan Mihai Neamțu, Luminita Dobrota**
THE PREVALENCE OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN WITH FEBRILE SEIZURES
- Angela Cracea, Ninel Revenco**
EFFECTS OF TREATMENT WITH ANTIOXIDANT DRUG VITA GRAPES ON NITRIC OXIDE IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
- Valeriu Eșanu, Ina Palii, Ninel Revenco, Lorina Vudu, Valeriu Cobet**
CARDIAC DISEASE IN DIABETES

- Galina Gorbunov** 71 **Galina Gorbunov**
CALITATEA VIEȚII COPIILOR MARCAȚI
DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ
OF LABOR MIGRANTS
- Adeline Larisa Horga, Olga Gaidarji, Bogdan Mihai Neamțu, Luminița Dobrotă** 76 **Adeline Larisa Horga, Olga Gaidarji, Bogdan Mihai Neamțu, Luminița Dobrotă**
PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ CONTINUĂ
ÎN REFLUXUL VEZICO-URETERAL LA COPII.
CONTINUOUS ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS
IN BLADDER-URETERAL REFLUX IN CHILDREN
- Ioana Mătăcuță-Bogdan, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu** 81 **Ioana Mătacuță-Bogdan, Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu**
INJURIA RENALĂ ACUTĂ - DIAGNOSTIC CLINIC
ȘI DE LABORATOR ȘI TRATAMENT
ACUTE KIDNEY INJURY - CLINICAL
AND LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT
- Cristina Muschinschi, Svetlana Liubarscaia, Tatiana Raba, Vergil Petrovici, Natalia Cernopinschi** 87 **Cristina Muschinschi, Svetlana Liubarscaia, Tatiana Raba, Vergil Petrovici, Natalia Cernopinschi**
INFECȚIA CU VHB LA COPII ȘI MECANISMELE
DE TRANSMITERE PERINATALĂ
HBV INFECTION IN CHILDREN AND MECHANISMS
OF PERINATAL TRANSMISSION
- Mihai Octavian Negrea, Mihai Leonida Neamțu, Luminița Dobrotă** 93 **Mihai Octavian Negrea, Mihai Leonida Neamtu, Luminita Dobrota**
RISCU CARDIOVASCULAR LA COPII OBEZI
CARDIOVASCULAR RISK IN OBESE CHILDREN
- Ina Palii, Veronica Eșanu, Ninel Revenco, Lorina Vudu, Valeriu Eșanu** 99 **Ina Palii, Veronica Esanu, Ninel Revenco, Lorina Vudu, Valeriu Esanu**
REMODELAREA CARDIACĂ LA COPII
CU SINDROM METABOLIC
CARDIAC REMODELATION IN CHILDREN
WITH METABOLIC SYNDROME
- Ina Palii, Natalia Gavriliuc, Anatolie Ciubotaru, Ninel Revenco, Veronica Eșanu, Lucia Pîrțu** 107 **Ina Palii, Natalia Gavriliuc, Anatolie Ciubotaru, Ninel Revenco, Veronica Esanu, Lucia Pirtu**
STUDIUL MORFOMETRIC AL ARCULUI AORTIC
LA COPII CU AORTOPATII CONGENITALE
MORPHOMETRIC STUDY OF AORTIC ARCH
IN CHILDREN WITH CONGENITAL AORTOPATHIES
- Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Bogdan Mihai Neamtu, Mihai Leonida Neamțu, Svetlana Beniș, Vladimir Egorov, Cornelia Călcii, Ioana Mătăcuță-Bogdan, Corina Cazan, Ninel Revenco** 113 **Svetlana Hadjiu, Mariana Sprincean, Bogdan Mihai Neamtu, Mihai Leonida Neamtu, Svetlana Benis, Vladimir Egorov, Cornelia Calcii, Ioana Mătacuță-Bogdan, Corina Cazan, Ninel Revenco**
SINDROMUL LOWE SAU SINDROMUL
OCULOCEREBRORENAL: ETIOPATOGENEZA,
MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI TRATAMENTUL (SINTEZĂ)
SYNDROME: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE
AND TREATMENT (THE SYNTHESIS). A CLINICAL CASE
- Angela Ciuntu, Valeriu Gavriliuța, Jana Bernic, Adriana Gruzinschi, Ana-Mihaela Balanuța** 121 **Angela Ciuntu, Valeriu Gavriliuța, Jana Bernic, Adriana Gruzinschi, Ana-Mihaela Balanuta**
ROLUL LEZIUNII RENALE ACUTE
ÎN BOALA RENALĂ CRONICĂ - CAZ CLINIC
THE ROLE OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE - CLINICAL CASE
- Angela Cracea, Mariana Sprincean, Silvia Foca, Ninel Revenco** 124 **Angela Cracea, Mariana Sprincean, Silvia Foca, Ninel Revenco**
SINDROMUL ANGELMAN: CONSIDERAȚII
ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC
ANGELMAN SYNDROME: CONSIDERATIONS
BASED ON A CLINICAL CASE
- Ina Palii, Eva Gudumac, Ninel Revenco, Tatiana Raba, Angela Ciuntu, Lucia Pîrțu, Iulia Rodoman, Adrian Chiriac, Ilona Cucu, Dina Bujor** 128 **Ina Palii, Eva Gudumac, Ninel Revenco, Tatiana Raba, Angela Ciuntu, Lucia Pirtu, Iulia Rodoman, Adrian Chiriac, Ilona Cucu, Dina Bujor**
AFECTAREA CARDIACĂ ȘI RENALĂ ÎN HEPATITA
VIRALĂ B OCULTĂ, FORMA SEROPOZITIVĂ.
DIAGNOSTIC CONFUZIE. PREZENTARE DE CAZ
AND LITERATURE REVIEW
DIAGNOSTIC CONFUSION. CASE PRESENTATION
AND LITERATURE REVIEW
- Adrian Revenco** 135 **Adrian Revenco**
ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA MALFORMAȚIILOR
CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR RENO-URINARE
LA COPII
ETIOLOGY AND PATHOGENY OF CONGENITAL
MALFORMATIONS AND RHENO-URINARY
DISEASES IN CHILDREN

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, Mișu Ion, Palii Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinișțana Lilia, Stamatina 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 Athanasias (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nejlė 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 ÎS FEP „Tipografia Centrală” sub com. 1297, tiraj: 500 ex.
mun. Chișinău, str. Florilor, 1.

ARTICOLE ORIGINALE

© Jana Bernic^{1,2,3,5}, Victor Roller^{1,2,3,5}, Angela Ciuntu^{4,5}, Adrian Revenco^{1,2}

JANA BERNIC^{1,2,3,5}, VICTOR ROLLER^{1,2,3,5}, ANGELA CIUNTU^{4,5}, ADRIAN REVENCO^{1,2}

OBSTRUCTIVE MEGAURETEROHRONENPHROSIS IN CHILDREN

*PHI Institute of Mother and Child¹,
Natalia Gheorghiu Scientific Center of Pediatric Surgery²,
Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology Nicolae Testemitsanu³,
Department of Pediatrics⁴,
State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova⁵*

SUMMARY

Key words: obstructive megaureterohydronephrosis, treatment, children.

Despite the numerous studies dedicated to congenital reno-urinary abnormalities and, in particular, obstructive megaureterohydronephrosis, both in terms of etiopathogenesis and management, it remains an enigmatic and controversial problem.

The spread of congenital renal-urinary malformations in children, including obstructive megaureterohydronephrosis, is of interest through the occurrence of recurrent urinary tract infections, or the destruction of renal parenchyma in time, with chronic kidney failure in children or adolescents. The paper draws attention to the obstructive megaureterohydronephrosis in a child with the association of posterior urethral stenosis. Conservative treatment with satisfactory results is presented. The article presents a clinical case with obstructive megaureterohydronephrosis.

РЕЗЮМЕ

ОБСТРУКТИВНЫЙ МЕГАУРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: обструктивный мегауретерогидронефроз, лечение, ребенок.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные врожденным аномалиям развития мочевыделительной системы, в частности обструктивному мегауретерогидронефрозу как с точки зрения этиопатогенеза, так и менеджмента, они остаются загадочным и спорным вопросом. Распространенность врожденных аномалий мочевыделительной системы у детей, среди которых особый интерес представляет обструктивный мегауретерогидронефроз, проявляющийся рецидивирующей инфекцией мочевыделительной системы, с прогрессирующим, необратимым уменьшением уровня клубочковой фильтрации, обширным рубцеванием почечной паренхимы может привести к почечной недостаточности и даже к терминальной стадии хронической почечной недостаточности у ребенка или подростка. В статье обращается внимание на обструктивный мегауретерогидронефроз на фоне стеноза задней уретры. Представлены принципы консервативного лечения с удовлетворительными результатами. В работе представлен клинический случай обструктивному мегауретерогидронефрозу.

REZUMAT

MEGAURETEROHRONENFROZA OBSTRUCTIVĂ LA COPII

Cuvinte-cheie: megaureterohidronefroza obstructivă, tratament, copil

În pofida numeroaselor studii care sunt dedicate anomaliilor congenitale renourinare și în deosebi a megaureterohidronefrozei obstructive, atât în privința etiopatogeniei, cât și a managementului, rămân o problemă enigmatică și controversată. Răspândirea malformațiilor congenitale renourinare la copii, printre care și megaureterohidronefroza obstructivă prezintă interes, prin apariția infecțiilor urinare cu caracter recidivant, sau la distrugerea în timp a parenchimului renal, cu instalarea insuficienței renale cronice la copil sau la adolescent. În lucrare se atrage atenția la megaureterohidronefroza obstructivă la un copil cu asocierea stenozei de uretră posterioară. Este prezentat tratamentul conservativ cu rezultate satisfăcătoare. Articolul prezintă un caz clinic cu megaureterohidronefroza obstructivă.

Introduction.

Recent studies show that the latest European Clinical Guide with an imposing number of recommendations issued was not based on good quality clinical evidence, underscoring the need for further clinical trials [1,2]. Modern specialized literature and own studies show that there is an increase of the reno-urinary congenital malformations in the Republic of Moldova [3].

The treatment of obstructive megaureterohydronephrosis in children is determined by the degree of disorder of urodynamics in the upper urinary tract and by the pathological changes of the renal parenchyma. Nowadays, more and more specialists in the field resort to the conservative treatment of the obstructive primary megaureter, the dilatation of the ureter is determined in the lower third, with an expansion of the renal cavity system, of the renal calyces, so that the deformity of the ureter disappears, the urodynamic disorder having a functional character. According to recent studies, the cause of the obstructive megaureter is the disturbance of the contraction activity of the ureter. The administration of the metabolic, etiopathogenic preparations is directed to improving the functionality of the smooth muscles of the ureters [4, 5]. Studies report that at the end of the first year of life of the child the clinical indices improve significantly with 80-85% in the megaureter of the first stages and in 65% in the advanced stages of the disease. According to many researchers, the criterion of surgical resolution is the progression of the dilation of the upper urinary tract, the reduction of renal function with association of urinary infection (persistent leukocytosis, urea, increased serum creatinine) that does not react positively to the antibacterial treatment [6, 7]. Therefore, in the absence of the regression dynamics of the pathological inflammatory process, the diminution of the dilation of the renal cavity system, of the ureters, despite the different conservative treatment, the surgical treatment will be undertaken [8, 9]. Recent studies show that the repeated severe urinary tract infection, occurring before 1 year of age with uri-

nary disorders, the altered general condition, in case of inadequate treatment, can lead to Acute Renal Insufficiency. The evaluation of the renal malformations will be performed by ultrasonography of the urinary system and dynamic renal scintigraphy, intravenous urography that assesses the degree of impairment of the urinary system, and urinary cystoureterography that confirms or rejects an associated bladder-ureteral reflux and also excludes the presence of a uropathy [10]. The treatment of the given malformative disorders depends on the age of the patient, the type of megaureter, the degree of renal impairment, the character of the associated complications. Treatment includes antibiotic therapy and surgery [11].

The purpose of this study is to highlight aspects related to the clinical features, diagnostic methods and therapeutic possibilities of obstructive megaureterohydronephrosis on the example of a clinical case in a patient aged 11 months.

Material and methods.

We present the clinical case of the child, P.R., 11 months, male, hospitalized in the surgery of the newborn unit, PHIIM and Ch, Natalia Gheorghiu NSPC for Pediatric Surgery, with complaints on subfebrile temperature - 37.8 0 C, changes in the urine test - leukocyturia, periodic pururia. From the anamnestic data, we note that at the 37th week of the intrauterine period the child was diagnosed with renourinary congenital anomaly - bilateral pyeloe-tasis. Birth at IMSP IMȘiC. The child from 1-st pregnancy, 1-st monofetal birth, within 40 weeks naturally, from the mother with oligohydramnios, ureoplazma infection. Waist at birth 3620, length - 50 cm. Newborn with cord entanglement around the neck.

Results.

Ultrasonography of the urinary system performed on the third day after birth revealed the right kidney 44x22 mm, dilation of the kidney pelvis on the right - 20 mm,

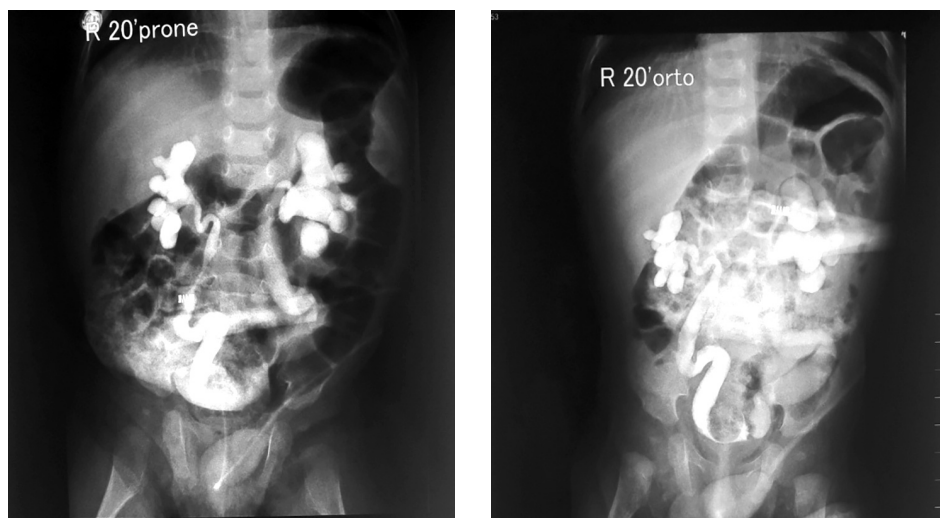


Fig. 1. Patient P.11 months. Megaureterohydronephrosis, II degree on the right, III degree on the left.

calyxes on the right - 16mm, parenchyma on the right - 4 mm. Kidney on the left - 45x24mm, parenchyma on the left - 6 mm. The pelvis on the left 15 mm, the upper calyx 11mm. The child was discharged from the maternity ward, with recommendations to return over a month or as needed. On 16.04.19 the child was transferred by the Avia San Line from Drochia District Hospital with complaints on fever, the presence of cyanosis of the penis, effortless urination, weight loss, interrupted urinary jet. The child underwent antibiotic therapy, uroseptics, desensitized. At the stage of disappearance of inflammation of the penile gland the child was examined by intravenous urography on 05.05.19, which detected bilateral megaureterohydronephrosis, II degree on the right, III degree on the left (*fig. 1*).

The patient was examine in dynamics by ascending cystourethrography on 20.05.2019, which determined a bladder with irregular contour, consequence of the stenosis of the posterior urethra with pseudodiverticles, „detrusor hypertrophy” (*fig. 2*).

It is noted that the radiopharmaceutical has a long retention at the level of calyxes and pelvis. The patient was diagnosed with obstructive megaureterohydronephrosis, II degree on the right, III degree on the left.

In order to normalize urodynamics through the lower urinary tract, a permanent bladder probe of Foley type no. 10 for a period of 5 months, with the change of the latter for the first time after 7 days and the administration of uroseptic preparations according to the scheme (tab. Furagini 0,05 ¼x1 once a day in the evening for 1 month). The monitoring of the condition of the urinary system was performed by the periodic clinical and paraclinical examination of the child once in 3 months by ultrasonography of the urinary system. USG on 17.04.19: Both kidneys edema. Increased echogenicity of renal parenchyma. Unique linear echoes in bilateral pelvis and the bladder. The kidney on the right 74x35mm, the parenchyma 5 mm, the kidney on the left - 74x34mm, the parenchyma 5 mm. Ureter on the upper right 4mm, on the upper left - 5-6mm. The calyx on the right - 13mm, on

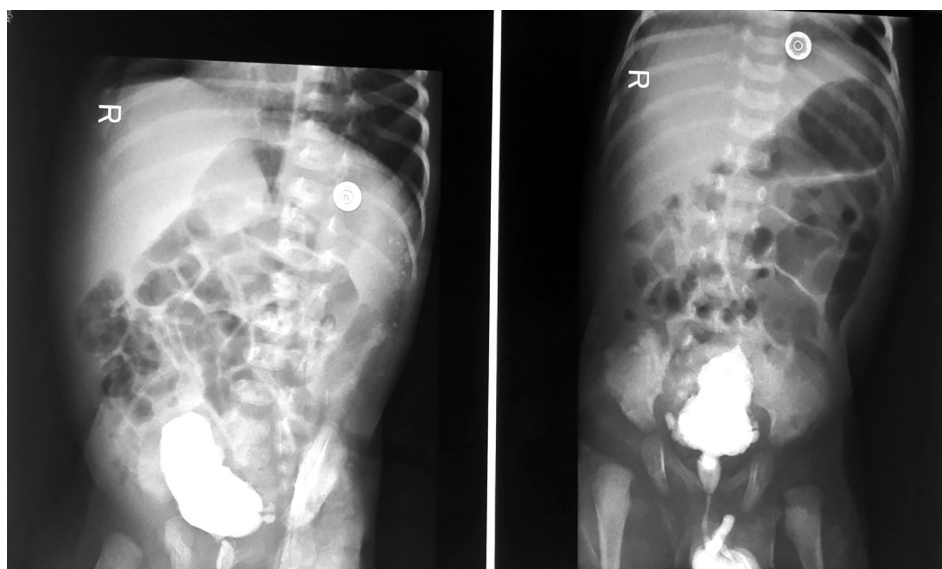


Fig. 2. Patient 11 months. Ascending cystourethrography. Bladder with irregular contour. Stenosis of the posterior urethra. „Detrusor Hypertrophy”.

The renal scintigraphy on 03.09.19, indicates to us that the left kidney is visualized in a typical place, with a clear outline and with normal dimensions. The distribution of the radiopharmaceutical in the left kidney is irregular, but the accumulation level of the radiopharmaceutical is normal. At the same time, the glomerular filtration and the evacuation of the radiopharmaceutical was abruptly slowed, of obstructive type. There was a long-term detention of the radiopharmaceutical in the basin and calyxes. The kidney on the right is visualized in the typical place, with a clear outline, with normal dimensions. The distribution of the radiopharmaceutical is irregular. The level of accumulation of the normal radiopharmaceutical, and the mechanisms of glomerular filtration and evacuation of the radiopharmaceutical is abruptly slow - obstructive.

the left - 15mm. The pelvis on the right - 12mm, on the left - 15mm, the bladder full with double contour, down the bilateral ureter - 4-5mm. Ultrasound data of bilateral megaureterohydronephrosis.

Ultrasonography of the urinary system on 15.09.2019. Kidney on right 67x30mm, kidney on left - 66x28mm, bilateral parenchyma - 8 mm, pelvis on right - 10 mm, pelvis on left 13mm, calyx on right 8mm, calyx on left - 12mm. The urinary bladder is not full, the right ureter - 5-6 mm, on the left - 7-8 mm. Catheter in the bladder.

Neurosonography on 17.04.19. The average cerebral structures are not dilated. The lateral ventricles in the anterior horns 3mm, the ventricle III, the width - 3mm, the cerebral parenchyma of average echogenicity. Signs of CSP immaturity.

On 08.05.19 an attempt for surgery by posterior trans-urethral urethrotomy was made. Due to the pronounced urethral stenosis, the operation was not performed. A urethral catheter was installed in the bladder.

Subsequently, the child was hospitalized for performing cystoscopy with anesthesiological assistance on 12.11.19. The cystoscopy detected the bladder with modified structure, of small volume about 30-40 ml, with pseudodiverticles, visible ureteral ostiums, lateralized, visible inter-ureteral bar. After filling the bladder, the cystoscope is withdrawn and the posterior urethra is explored, hypertrophied verummontanum, without obstructive visible posterior urethral valves (fig. 3).

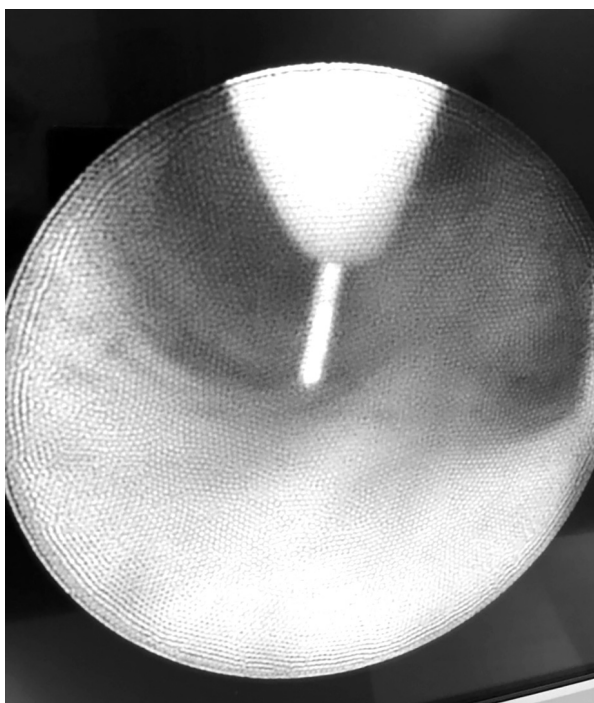


Fig. 3. Cystoscopy. Data of posterior urethral valve have not been determined.

Postoperatively, the urine probe is given up and the supervision of the urinary discharges under treatment with Sol is decided. Oxybutinine hydrochloride 5 mg / 5 ml, 1.0 ml per os administration every 12 hours.

The child was hospitalized on 29.01.20 for performing repeated cystoscopy with anesthesiological assistance.

Repeated cystoscopy indicated in the bladder, with much improved appearance, the volume increased to about 80 ml, pseudodiverticles reduced in size and number, barely outlined and almost ureteral holes of qu-

asi-abnormal appearance. The interureteral bar is still projecting, but with improved appearance. Posterior urethra of normal size, hypertrophied verum montanum with sketch of urethral valves at base, but compliant, apparently nonobstructive. Effective urinary jet, good at vitreous pressure, after cystoscope withdrawal Competent external sphincter - closes when cystoscope is withdrawn. Conclusion: Favorable postoperative evolution.

In order to evaluate the pathological process the child was hospitalized in the urology section of PHI IM and Ch, Natalia Gheorghiu NSPC for Pediatric Surgery in a programmed way for the evaluation of the general condition over 1 year after the pathology was detected.

Ultrasound of the urinary system on 11.03.20. Kidney on the right 66x30mm, kidney on the left - 66x31mm, kidney parenchyma on the right 8 mm, kidney parenchyma on the left - 8 mm. Pelvis on the right 3-4mm, pelvis on the left - 9mm, calyx on the right - 2mm, upper ureter on the right - 3mm, upper ureter on the left - 4-5mm. The bladder is not full. Posterior bilateral ureters up to 3-4 mm.

Renal scintigraphy on 12.03.20 The kidney on the left is seen in a typical place, clear contours, in normal dimensions. Distribution of irregular radiopharmaceuticals, low accumulation level. The process of glomerular filtration and evacuation of the radiopharmaceutical suddenly slowed down - obstructive type. Prolonged retention of the radiopharmaceutical in the pelvis and along the moderate ureter. The kidney on the right is seen in a typical place, clear contours, normal dimensions. Irregular radiopharmaceutical distribution, normal accumulation level. The process of glomerular filtration and evacuation of the radiopharmaceutical suddenly slowed down - obstructive type. Prolonged retention of the radiopharmaceutical in the pelvis, and more pronounced in the lower 1/3 of the ureter. (Fig. 4).

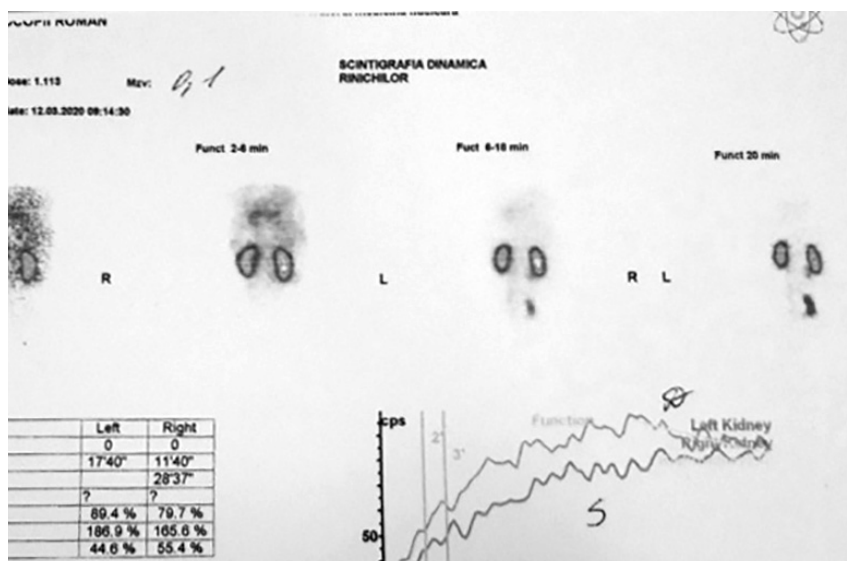


Fig. 4. Renal scintigraphy in dynamics.

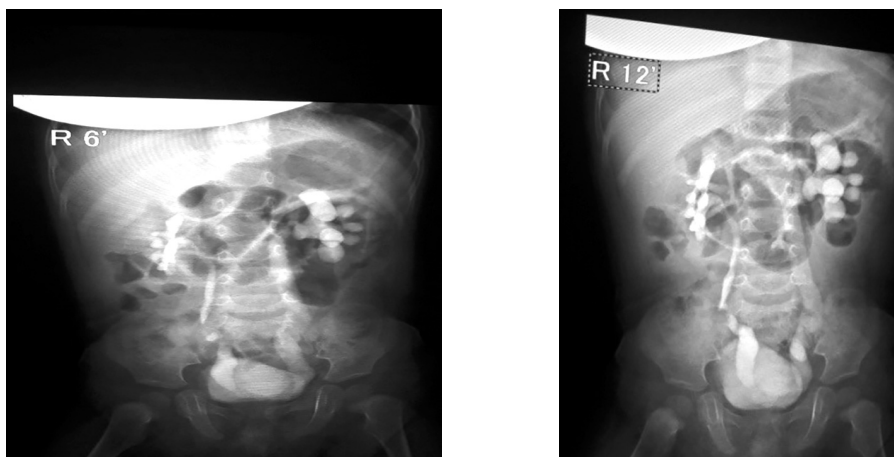


Fig. 5. Ureterohydronephrosis, I degree on the right, II-III degree on the left.



Fig. 6. Ureterohydronephrosis, I degree on the right, II degree on the left.

The child was examined by excretory urography on 11.03.20, which was detected at 6' bilateral paravertebral on the right at the L1-L3 level, on the left at the Th12-L3 level the pelocaliceal systems are visualized.

On the left the pelvis increased in volume, in the projection of the pelvic-ureteral junction a linear filling defect - aberrant vessel is visualized. The calyx stems are dilated on the left. The calyces are rounded bilaterally (with an emphasis on the left). The ureter on the left was contrasted along the entire path, dilated to 1.5 cm. The ureter on the right dilated in 1/3 distal up to 1.3cm. Low, ectopic implantation of the ureters bilaterally with hypotonia of the ureters is detected. Negative orthostatic test. The left evacuation function is diminished (fig. 5-6).

Conclusion. Ureterohydronephrosis, I-II degree on the left. Bilateral hydrocalicosis (with emphasis on the left). Megaureter on the right (I-II degree). Pyelonephritis. Radiological picture, in comparison with the urography on 07.05.2019, with positive dynamics.

The child was examined by urinary cystoureterography on 17.03.20. Well-contrasted bladder with clear outline, round shape. The bladder-ureteral reflux is not detected. On the left a small diverticulum of the bladder is seen. Valve stenosis of the urethra with supraprostatic dilation (fig. 7). Positive radiological dynamics.

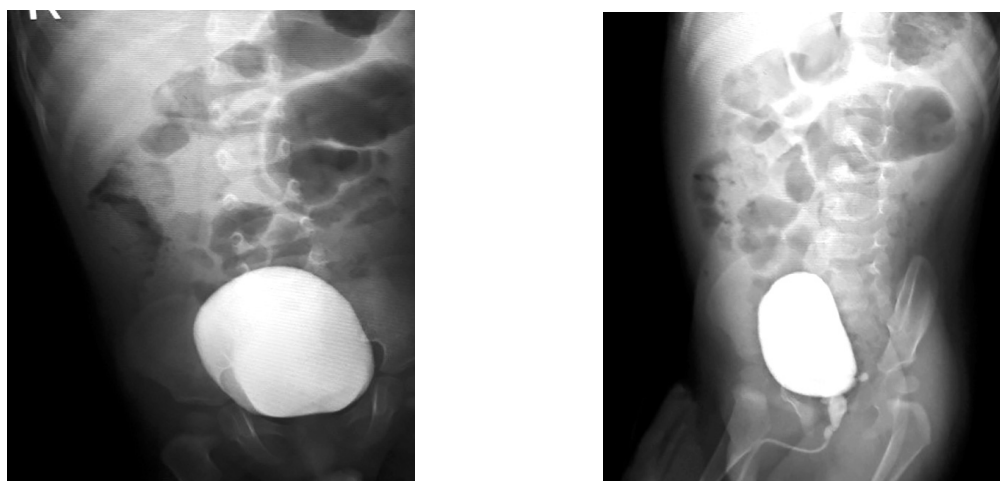


Fig. 7. Mycological cystoureterography Bladder-ureteral reflux is not determined.

The child underwent treatment with Sol. Atropine 0.01% no. 10, subcutaneously, simultaneously the child followed electrophoresis with Sol. Atropine 0.01% no. 10, in the bladder. Subsequently, the child underwent physiotherapeutic treatment with laser therapy in the bladder region for 10 days. Positive effect. The volume of the bladder has increased.

Discussions.

The treatment of neurogenic bladder dysfunction occupies a primordial place in urology. Considering the difficult pathogenesis, the treatment of neurogenic dysfunction of the bladder of hypertonic, hyperreflexive type remains a current problem and a special attention is paid to pharmacotherapy. Currently, it is demonstrated that the mechanism of development of neurogenic dysfunction of the bladder of hypertonic, hyperreflexive type is very complicated, but the most effective role is attributed to the sensitivity of the bladder destroyer to the parasympathetic mediator - acetylcholine. The use of acetylcholine is pathogenically reasoned [12, 13]. Currently, the anticholinergic preparation for the treatment of neurogenic hypertonic bladder dysfunction in children is Oxybutynin hydrochloride 5 mg / 5 ml, M-cholinoblock from the tertiary amines group. Along with the moderate M-cholinoblock action, it has the ability to directly influence the smooth muscles of the internal organs (myotropic spasmolytic action). It removes spasm and reduces the tone of the smooth muscles of the internal organs: gastrointestinal tract, bile ducts, urinary tract, including bladder. In the neurological bladder oxybutynin relaxes the bladder destroyer, reduces the spontaneous contractions of the destroyer, increases the volume of the bladder, reduces the frequency of urinary imperfections. The administration of physiotherapeutic treatment plays an important role. Laser treatment leads to analgesic, vasodilatory, anti-inflammatory effect, improves the rheological peculiarities of blood and microcirculation, has regenerative effects. Laser therapy penetrates deeply, up to 10-13 cm in the tissue and stimulates the immune system, the humoral system, activates neuromorphic factors [14]. It regulates the membranous and intracellular system, activates the lymphatic system, improves the urodynamics [15].

After finishing the laser therapy treatment in collaboration with M-cholinolytic preparations Sol. Atropine and Oxybutynin hydrochloride, it was found, that the volume of the bladder increased, according to the data of micturition cystoureterography.

Conclusions.

1. The signs and symptoms of malformative uropathies are not always strictures as a result of urinary tract disorders.
2. Every child who has a prolonged febrile syndrome should be urologically examined. Thus, we can discover

a urological malformative disease and prevent the association of Chronic Kidney Disease.

3. The valve (posterior urethral stenosis) is a series of urinary tract complications in children. To exclude the complication, the child will be evaluated clinically, paraclinically to prevent the association of complications.
4. The results of the study performed and of the evaluation of the patient with malformative uropathy, that the inclusion of the laser therapy in the treatment program of hypertonic and hyper reflexive neurogenic bladder allowed to activate the therapeutic action and the effect of pharmacotherapy with good early and distant results.

Bibliography

1. Tegul S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, et al. Guidelines on Paediatric Urology. 2016, 136 p.
2. Cappolichico J.P., Braga L.H., Konrad M., Szymanski. Canadian Urological Association/ Pediatric Urologists of Canada guideline on the investigation and management of antenatally detected hydronephrosis. *Canadian Urol. Assoc. J.* 2018; 12(4):p. 85-89.
3. Gudumac E., Bernic J., Mișina A., Cuajos B., Roller V., Curajos A., Ciuntu A., Celac V., Revenco A., Salimov C. Diagnosticul antenatal al malformațiilor reno-urinare la copii. *Arta Medica.* 2019. Nr. 1 (70) p. 73-74. ISSN: 1810-1852.
4. Braga LH, D'Cruz J, Rickard M, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. The fate of primary nonrefluxingmegaureter: a prospective outcome analysis of the rate of urinary tract infections, surgical indications and time to resolution. *J Urol.* 2016. 195(4 Pt 2):1300-5.
5. Braga LH, D'Cruz J, Rickard M, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. The fate of primary nonrefluxingmegaureter: a prospective outcome analysis of the rate of urinary tract infections, surgical indications and time to resolution. *J Urol.* 2016. 195(4 Pt 2):1300-1305.
6. Dekirmendjian A, Rickard M, Easterbrook B, Kam V, McGrath M, Brownrigg N. Primary non-refluxing megaureter: analysis of risk factors for spontaneous resolution and surgical intervention. Paper presented at: *65th Annual Society of Pediatric Urology Fall Congress*; Sep 8-10, Montreal, 2017. doi: 10.5489/cuaj.4728.
7. Новикова Е.В. Применение интерференционных токов в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. Автор. Дис. Канд. Мед. Наук. Москва. 2002.
8. Drlik M, Flogelova H, Martin K, Jan T, Pavel Z, Oldřich Š, et al. Isolated low initial differential renal function in patients with primary non-refluxing megaureter should not be considered an indication for early surgery: a multicentric study. *J Pediatr Urol.* 2016. 12:231 p. 231-234.
9. AbouYoussif TM, Fahmy A, Rashad H, Atta MA. The embedded nipple: an optimal technique for re-im-

- plantation of primary obstructed megaureter in children. *Arab J Urol*. 2016;14(2):171-177.
10. Drlik M, Flogelova H, Martin K, Jan T, Pavel Z, Oldřich Š, et al. Isolated low initial differential renal function in patients with primary non-refluxing megaureter should not be considered an indication for early surgery: a multicentric study. *JPediatrUrol*. 2016. 12:231 e231–234.
 11. Сальников В.Ю., Зоркин С.Н. Первый опыт применения рефлюксирующей реимплантации мочеточника в этапном лечении первичного обструктивномегауретера у детей первого года жизни. *Детская хирургия*, 2017.-N 5.-С.244-248.
 12. Меновщикова Л.Б., Хан М.А., Новикова Е.В., Соттаева З.З. Физические методы в лечении гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Детск. хир.* 2010. №2. с. 20-23.
 13. DiRenzo D, Persico A, DiNicola M, Silvaroli S, Martino G, LelliChiesa P. Conservative management of primary non-refluxing megaureter during the first year of life: a longitudinal observational study. *J Pediatr Urol*. 2015. 11:226 e221–226.
 14. Новикова Е.В. Применение интерференционных токов в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. Автор. Дис. Канд. Мед. Наук. Москва. 2002.
 15. Rubenwolf P, Herrmann-Nuber J, Schreckenberger M, Stein R, Beetz R. Primary non-refluxive megaureter in children: single-center experience and follow-up of 212 patients. *IntUrolNephrol*. 2016;48(11):1743-1749.

ANGELA CIUNTU, NINEL REVENCO, JANA BERNIC

SERUM ZINC LEVELS IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

*"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics,
IMSP Mother and Child Institute*

SUMMARY

Key words: zinc, glomerulonephritis, nephrotic syndrome.

The paper presents a study on serum zinc levels of 80 children with glomerulonephritis (GN) at different clinical stages of disease development. During the acute phase of clinical manifestations, in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), serum zinc (Zn) level significantly decreased by 2,8 times, and in steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) - by 3,4 times, compared to the control group. In remission serum Zn level was increased as compared to the initial level, but was still reduced as compared to the control group. Determination of serum Zn levels could be used to monitor the activity of a pathological process in children with various variants of GN and to assess the effectiveness of therapeutic measures.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ ЦИНКА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Ключевые слова: цинк, гломерулонефрит, нефротический синдром.

Была изучена концентрация цинка (Zn) в крови у 80 детей с гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии заболевания. В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) уровень Zn в крови достоверно снижается в 2,8 раза, а при стероид-резистентном нефротическом синдроме (СРНС) - в 3,4 раза. В период ремиссии уровень Zn в крови повышается по сравнению с исходным уровнем, но остается сниженным по сравнению с контрольной группой. Определение концентрации Zn в крови может быть использовано для мониторинга активности патологического процесса у детей с различными вариантами ГН, и контроля эффективности лечебных мероприятий.

REZUMAT

NIVELUL SERIC AL ZINCULUI LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

Cuvinte-cheie: zinc, glomerulonefrită, sindrom nefrotic.

Lucrarea prezintă un studiu efectuat pe un lot de 80 de copii cu glomerulonefrită (GN) la diferite etape clinico-evolutive ale maladiei, cu determinarea nivelului de zinc (Zn) seric. S-a stabilit că la pacienții cu sindrom nefrotic steroid-sensibil (SNSS), în perioada acutizării, nivelul Zn seric se reduce semnificativ - de 2,8 ori, iar în sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) - de 3,4 ori, comparativ cu grupul de control. În perioada de remisiune, nivelul Zn seric a crescut, comparativ cu nivelul inițial, dar a rămas mai redus, comparativ cu grupul de control. Determinarea nivelului de Zn seric este o metodă ce poate fi utilizată pentru monitorizarea activității procesului patologic la copii cu diverse variante ale GN, precum și pentru evaluarea eficacității tratamentului.

Introduction.

Homeostatic processes under normal conditions, and those defined by the pathological conditions are driven by numerous factors, among which an essential role is played by microelements, especially those of transition, such as zinc. Zinc is an essential microelement that is involved in the structure of many enzymes associated with different metabolic processes, including the metabolism of nucleic

acids, carbohydrates and proteins. It is the second most abundant metal in mammalian tissues, after iron, with almost 90% of that found in muscle and bone.

Zinc is required for the normal functioning of the immune system. Thus, zinc deficiency can suppress immunity and affect the body's defense mechanisms [3]. Zinc deficiency (ZnD) is associated with multiple disorders. There are few studies that investigate the level of microelements in NS,

and the results of these studies are contradictory regarding some microelements [4, 5, 7]. Complex information on zinc modifications in the clinical and evolutionary variants of glomerulonephritis is missing.

The aim of the study is to evaluate the concentration of serum zinc level in children with glomerulonephritis at clinical and evolutionary stages of the disease.

Material and methods.

The study included 80 children with glomerulonephritis, including 25 children with acute glomerulonephritis (AGN) nephritic syndrome, 20 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and 15 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 20 children with chronic glomerulonephritis (CGN) nephrotic form. The control group consisted of 20 practically healthy children. The examined children were divided into 2 groups according to the response to glucocorticoid treatment: SSNS and SRNS. Nephrotic syndrome (NS) was diagnosed in the presence of edema, massive proteinuria (>40 mg/m²/h or urinary protein/creatinine ratio >2,0 mg/mg) and hypoalbuminemia (<2,5 mg/dl) [2].

Statistical methods were used to estimate the significant difference between the studied indices of the compared groups, by estimating the average arithmetic mean [X], the mean square deviation, and the average error of the average arithmetic mean [±m]. In addition, the non-parametric statistical test “U Mann-Whitney” and the significance threshold p <0,05.

Results.

The average age of the onset of NS was 6,4±0,5 years. The clinical manifestations of NS were represented by edema which constituted 92,5±2,9%, anasarca – 60,0±5,5%, rare urination – 48,83±5,6%, headache – 22,5±4,7%, dyspnea – 1,3±0,8%. Paraclinical examinations have determined a hypoproteinemia up to 52,9±0,91 g/l, seric albumins – 34,03±2,82 g/l, increase of lipid metabolism indices – total lipids increased up to 9,53±0 98 g/l, cholesterol – 8,48±0,35 mmol/l, β-lipoproteins – 99,4±2,75 arbitrary units, serum urea – 6,2±0,53 mmol/l, creatinine – 0,060±0,04 mmol/l, proteinuria up to 5,5±0,66 g/l in urine within 24 hours. Table 1 presents the results of the evaluation of serum zinc levels of the patients with GN in different clinical and evolutionary stages of the disease.

Table 1. Serum zinc levels in patients with glomerulonephritis

Study groups	Zn (μmol/l)	
	exacerbation	remission
Control (n=20)	15,19±0,77	
AGN nephritic syndrome (n=25)	8,72±0,95***	11,12±0,50*** p ₁ <0,05
SSNS (n=20)	5,41±0,80*** p ₃ >0,05	9,94±0,81*** p ₁ <0,01; p ₃ <0,01
SRNS (n=15)	4,51±0,38*** p ₂ >0,05; p ₃ <0,01	-
CGN nephrotic form (n=20)	8,60±1,40**	13,34±0,98 p ₁ <0,01

Note: statistically significant difference with compared to the control group values: *p <0.05; **p <0.01; ***p<0.001.

p₁ - the authenticity in comparison with the respective index registered at the acute phase.

p₂ - authenticity when comparing SSNS with SRNS.

p₃ - authenticity when comparing the CGN nephrotic form with SSNS and SRNS.

Steroid-sensitive nephrotic syndrome was dominated by the normalization of urinalysis within 4 weeks rarely 8 weeks after administration of glucocorticoids and installation of complete remission [2].

Steroid-resistant nephrotic syndrome was characterized in the case of maintaining of the level of proteinuria to <3 g/dL over the 8 weeks of treatment with prednisolone at a dose of 2 mg/kg/24 h (no more than 60 mg/24h) and subsequently carrying out pulse therapy with prednisolone 20-30 mg/kg/24h nr. 3 (not more than 1 g during a course) [2].

The determination of serum zinc level was performed using the analysis sets of Elitech (France), according to the instructions attached to the set.

According to the data obtained, the content of Zn in the four forms of GN undergoes changes of orientation and different intensity. Thus, serum zinc levels in all clinical variants of GN was reduced, compared to the values of the control group. More pronounced changes of serum zinc levels were recorded in patients with SRNS, during the onset, where the concentration of this element was reduced by 3,4 times - up to (4,51±0,38 μmol/l), whereas in the SSNS group it was reduced by 2,8 times (5,41±0,80 μmol/l), compared to the control group (15,19±0,77 μmol/l). During the remission period, the serum zinc levels increased compared to the initial values, but remained below the control values.

Discussion.

In this study were obtained significantly lower values of serum zinc concentrations, in all clinical variants of GN, compared to the control group. The results were similar to other studies.

The mean plasma zinc level was significantly lower in patients with severe form rather than in those with mild to moderate nephrotic syndrome. The correlation between plasma zinc level and the nephrotic syndrome severity was significant, which may have implications for improving the prognosis of patients with nephrotic syndrome [6]. In addition, a study by GurgozeMK. et al. concluded that chronic hemodialysis might lead to abnormal plasma zinc levels of trace elements in children with chronic renal failure. The low levels of trace elements, especially zinc, may be associated with prognosis and symptoms in children undergoing chronic hemodialysis [1]. Another study [4] demonstrated that plasma zinc level in NS was significantly reduced compared to the control group.

According to this study, plasma zinc level had a negative correlation with urinary protein during 24 h, which was statistically significant ($r = -0.442$, $p = 0.021$). Thus, if the proteinuria increases, the plasma zinc level drops. Most likely, this is due to the loss of metals - binding proteins. The plasma zinc levels were significantly lower in both active and remission patients (for all $p=0.0001$) [7]. Another cause of hypo-zincemia, found in our research, could be induced by the loss of this microelement in the urinary tract. The study Sherali A R. demonstrated that zinc supplementation was helpful in reducing relapses in nephrotic syndrome [5].

Zhang X. et al. showed that Zinc deficiency (ZnD) enhances diabetic renal interstitial fibrosis, as indicated by an increase in levels of type I collagen, fibronectin, α -SMA and vimentin, which is may occur via the TGF- β /Smad2/3 pathway. These results are the first to demonstrate the effect of ZnD on the pathogenic mechanisms of renal interstitial fibrosis during the development of diabetic nephropathy (DN) [8].

A recent meta-analysis of 15 randomized controlled studies examined the effects of zinc intake on hemodialysis (HD) patients and demonstrated that zinc supplementation was strongly and independently associated with reduced plasma C-reactive protein (CRP) levels, higher superoxide dismutase (SOD) plasma

levels, improved nutrition status, and lower plasma malondialdehyde (MDA) concentrations [9].

Conclusions.

The study showed that the determination of the serum zinc level could be used to monitor the renal pathological processes in children with different variants of glomerulonephritis and control the effectiveness of the treatment applied.

References

1. Gurgoze MK, Sari MY. Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. In: *PediatrNephrol*. 2011;26(6):933-7.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. In: KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. 2012, *Int.Suppl* 2:139-274.
3. Liakopoulos V., Roumeliotis S., Bozikas A. et al. Antioxidant Supplementation in Renal Replacement Therapy Patients: Is There Evidence? In: *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019, Article ID 9109473, 23 p.
4. Mumtaz A., Anees M., Fatima S. et al. Serum Zinc and Copper levels in nephrotic syndrome patients. In: *Pak J Med Sci*. 2011;27(5):1173-1176.
5. Sherali AR, Moorani KN, Chishty SH, Khan SI. Zinc supplement in reduction of relapses in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. In: *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Feb; 24(2):110-3.
6. Taherahmadi H., Yousefichaijan P., Rezagholizamenjany M. et al. Plasma Zinc Level in Recurrent Nephrotic Syndrome. In: *Nephro-Urol Mon.* (In Press):e96628. Published online 2019 August 17.
7. Tulpar S., Gunduz Z., Sahin U. et al., Trace elements in children suffering from idiopathic nephrotic syndrome. In: *Eurasian J med*. 2014 Oct, 46 (3):187-91.
8. Zhang X., Liang D., Lian X. et al. Effect of zinc deficiency on mouse renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. *Molecular Medicine Reports*. 2016; <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5870>, p. 5245-5252
9. Wang L. J., Wang M. Q., Hu R. et al. Effect of zinc supplementation on maintenance hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. In: *BioMed Research International*. 2017, Article ID 1024769, 11 p.

ANGELA CIUNTU, NINEL REVENCO, JANA BERNIC

THE ROLE OF INTERLEUKIN-1 β AND INTERLEUKIN-6 ON CLINICAL EVOLUTION IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

*"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics,
Mother and Child Institute*

SUMMARY

Key words: IL-1 β , IL-6, glomerulonephritis, children.

The aim of the study is to evaluate the urinary concentration of interleukins (IL)-1 β and IL-6 in children with glomerulonephritis in different stages of the disease. The prospective study of them data on 75 patients with glomerulonephritis, who were examined during the exacerbation and remission. The control group consisted of 20 healthy children. Determination of urinary levels of IL-1 β and IL-6 is a non-invasive predictive method for assessing disease activity and monitoring disease progression in children with different glomerulonephritis forms.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КЛИНИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Ключевые слова: IL-1 β , IL-6, гломерулонефрит, дети.

Целью исследования является оценка концентрации интерлейкина (IL)-1 β и IL-6 в моче у детей с гломерулонефритом в различные клинические стадиях заболевания. В проспективное исследование были включены данные о 75 пациентах с гломерулонефритом, которые были обследованы в период обострения и ремиссии. Определение уровня IL-1 β и IL-6 в моче является неинвазивным прогностическим методом для оценки активности заболевания и мониторинга прогрессирования заболевания у детей с различными формами гломерулонефрита.

REZUMAT

ROLUL INTERLEUKINEI-1 β ȘI INTERLEUKINEI-6 ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

Cuvinte-cheie: IL-1 β , IL-6, glomerulonefrită, copii.

Scopul studiului a fost evaluarea concentrației urinare a interleukinelor (IL) -1 β și IL-6 la copiii cu glomerulonefrită la diferite stadii clinico-evolutive ale bolii. Studiul prospectiv a inclus 75 de pacienți cu glomerulonefrită, care au fost examinați în perioada acutizării și a remisiunii bolii. Grupul de control l-au constituit 20 de copii practic sănătoși. Determinarea concentrațiilor urinare ale IL-1 β și IL-6 reprezintă o metodă non-invazivă predictivă pentru estimarea activității maladei și monitorizarea evoluției bolii la copiii cu diferite variante ale glomerulonefritei.

Introduction.

Nephrotic syndrome (NS) is the commonest glomerular disease in children. The estimated incidence of NS constitutes 1-16 cases per 100000 children, which vary by ethnicity and regional aspects [1]. In recent years, clinical and experimental studies provided clear evidence that pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 are involved in pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome INS [2]. IL-1 β plays an important role in acute inflammation, it is mainly synthesized by activated macrophages

(antigenically stimulated), lymphocytes B and NK cells (natural killer) that act not only on the glomerulonephritis progression by stimulating the synthesis of cell adhesion molecules, but also participates in the formation of renal interstitium fibrosis [3].

During the course of the experimental nephrotoxic nephritis (NTN) animal model, it has been determined that the role of IL-1, tumor necrosis factor (TNF), and IL-1R is the cause of the decline of glomerular function [4]. High expression of key protein genes related to the

formation of inflammasomes, such as renal dendritic cells, IL-1 β , was detected in the cells of nephrotoxic nephritis animal model [5]. IL-1 β can stimulate the growth of eicosanoid synthesis. The latter can pass through the endothelial cells, affecting negatively charged podocytes that usually prevent the passage of albumin, thus causing their neutralization and proteinuria [6].

Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that not only regulates the immune and inflammatory response but also affects hematopoiesis, metabolism, and organ development. IL-6 can simultaneously elicit distinct or even contradictory physiopathological processes, which is likely discriminated by the signaling pathways, termed classic and trans-signaling [7].

Recent studies have shown that IL-6 plays a major role in acute and chronic inflammation stages. IL-6 is synthesized by endothelial and mesangial cells in response to a wide variety of agonists such as: Ag, mitogens, endotoxins, IL-1, and TNF- α . IL-6 cytokine family members were increased in the renal tissue of patients with kidney diseases, including: glomerulonephritis, diabetic nephropathy and obstructive nephropathy. Kidney cells that express and secrete IL-6 cytokine family members include podocytes, endothelial cells, mesangial cells and tubular epithelial cells. In these cell types, IL-6 cytokine family member can promote cell proliferation, impact differentiation or increase tubulointerstitial fibrosis [7].

The aim of the study was to evaluate the urinary concentration of IL-1 β and IL-6 at clinical and evolutionary stages in children with glomerulonephritis.

Material and methods.

The study included 75 children with glomerulonephritis: 20 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), 15 with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), 20 with chronic glomerulonephritis (CGN) nephrotic form, and 20 with mixed form of glomerulonephritis. At the first visit, all patients were treated with

prednisolone, administered dose - 2 mg/kg/24h over a period of 6-8 weeks. Exclusion criteria included patients with partial remission, congenital nephrotic syndrome, secondary nephrotic syndrome, glomerular filtration rate (<60 ml/min/1,73 m²), acute infections and allergic diseases.

The children were divided into 2 groups in accordance with glucocorticoid response to the therapy: SSNS and SRNS. Patients with SSNS and SRNS were divided into 2 groups according to the disease activity (SSNS relapse, SSNS remission, SRNS relapse, SRNS remission). The control group included 20 practically healthy children.

The research was carried out at Mother and Child Institute and Nicolae Testemitanu SUMPh Biochemistry Laboratory based on the biological samples collected according to the contemporary research principles, approved by Nicolae Testemitanu SUMPh Research Ethics Committee. Nephrotic syndrome was diagnosed in children with edema, massive proteinuria (> 40 mg/m²/h or urinary protein /creatinine ratio> 2,0 mg/mg) and hypoalbuminemia (<2,5 mg/dl) [8].

Urinary levels of IL-1 β and IL-6 was determined by the ELISA method using the PeproTech Company (USA) sandwich mini-ELISA kit, according to the attached instructions.

Statistical methods were used to assess the significant difference between the studied indices of the compared groups, by estimating the average arithmetic mean [X], the mean square deviation, and the average error of the average arithmetic mean [\pm m]. Also, the non-parametric statistical test "U Mann-Whitney" and the significance threshold p <0,05.

Results.

Clinical manifestations in children with NS at the onset of the disease were generalized edema, oligoanuria, abdominal pain and the lumbar region. The estimation of biochemical markers in plasma revealed in all subgroups of patients with NS such symptoms as hypoproteinemia,

Table 1. Urinary levels of IL-1 β and IL-6 in children with glomerulonephritis (pg/mM creatinine)

Study groups	IL-1 β		IL-6	
	exacerbation	remission	exacerbation	remission
SSNS	21,9 \pm 1,57*** 192,1 %	15,3 \pm 0,84** 134,2 %, p ₁ <0,01	28,7 \pm 1,51*** 302,1 %	60,4 \pm 2,87*** 635,8%, p ₁ <0,001
SRNS	31,6 \pm 2,94*** 277,2 %, p ₂ <0,05	-	39,7 \pm 2,20*** 417,9%, p ₂ <0,01	-
CGN nephrotic form	23,1 \pm 4,73* 202,6%	18,2 \pm 2,53 159,6 %, p ₁ >0,05	46,6 \pm 9,99*** 490,5%	30,3 \pm 3,30*** 318,9%, p ₁ >0,5
CGN mixt form	30,7 \pm 3,38*** 269,3 %	12,4 \pm 0,64 108,8%, p ₁ <0,001	51,8 \pm 8,19*** 545,3%	24,5 \pm 2,11*** 257,9%, p ₁ <0,01
Controls	11,4 \pm 0,45		9,5 \pm 0,41	

Note: statistically significant difference compared to the control group values: * p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001. p₁ - the authenticity in comparison with the respective index registered at the acute phase; p₂ - authenticity when comparing SSNS with SRNS.

disturbance of lipid metabolism indices, and proteinuria $> 3,5$ g/l. The dynamics of IL-1 β and IL-6 levels in urine of children with glomerulonephritis have been assessed. The evaluation results of the concentration of IL-1 β and IL-6 in urine of children with glomerulonephritis are shown in table 1.

According to the obtained results, can be concluded, that the presence of alterations in the urinary level of IL-1 β is more pronounced in patients with CGN, compared with those with acute glomerulonephritis (AGN). At the same time, there were higher mean values of IL-1 β concentration in the urine of patients with SRNS compared to those with SSNS. Urinary IL-1 β levels increased 2,8 times (up to $31,6 \pm 2,94$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine) in patients with SRNS at onset, whereas in those with SSNS it increased 1,9 times, (up to $21,9 \pm 1,57$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine), compared to the control values.

In CGN mixed form, during the period of exacerbation, the urine level of IL-1 β increased 2,7 times (up to $30,7 \pm 3,38$ pg/mM creatinine), while in CGN, nephrotic form, increased 2,0 times (up to $23,1 \pm 4,73$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine) versus $11,4 \pm 0,45$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine, in the control group. At the same time, strong negative correlations between IL-1 β and IL-6 levels were recorded ($r_{xy} = -0,731$, $p < 0,01$). During the remission of CGN the mixed form, urine concentration of IL-1 β reached the control group level, whereas in CGN nephrotic form, the IL-1 β level remained high. Data presented in table 1 showed that patients with SRNS had significantly higher mean levels of IL-6 in urine compared to those with SSNS. Thus, the urine level of IL-6 increased 4,2 times (up to $39,7 \pm 2,2$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine) in SRNS, the onset period, whereas in SSNS it increased 3 times (up to $28,7 \pm 1,51$ pg/mM creatinine), versus $9,5 \pm 0,41$ pg/mM creatinine in the control group. During remission, the urine level of IL-6 increases 6,4 times in the SSNS, thus indicating the persistence of the pathological process in kidneys. The highest urine level of IL-6 was recorded in CGN, mixed form, the period of exacerbation, during which the concentration of cytokine increased 5,5 times (up to $51,8 \pm 8,19$ $\mu\text{g}/\text{mM}$ creatinine). Whereas, in CGN, nephrotic form, IL-6 level in urine increased 4,9 times (up to $46,6 \pm 9,99$ pg/mM creatinine), compared to the control group ($9,5 \pm 0,41$ pg/mM creatinine). During remission, urine level of IL-6 in CGN remained high, indicating the persistence of a pathological process in kidneys and the presence of incomplete immunobiochemical rehabilitation.

Discussions.

In the study, significantly increased urinary levels of IL-1 β and IL-6 were identified in all patient groups during the period of exacerbation, compared with the period of remission.

The activation of T-cells leads to release of local cytokines that work as soluble circulating factors provoking

increased glomerular permeability and podocytes' barrier dysfunction with subsequent proteinuria [9]. Previous reports had suggested that some factors may increase the permeability of the glomerular basement membrane (GBM) in the kidneys [10].

Clinical and experimental studies suggest that IL-6 contributes to renal injury in glomerulonephritis and other forms of renal disease. Elevated IL-6 expression in kidneys and urine of patients with mesangial proliferative glomerulonephritis is often associated with poor outcome. In this context, IL-6 induces mesangial cell proliferation [11]. These data are in agreement with studies results that showed increased urine level of IL-6 in 30-50% of patients with IgA nephropathy [12]. IL-6 can also stimulate activation of procoagulant factors that causes vascular thrombogenesis and increases glomerular capillary permeability and urinary protein excretion [13]. These results are reliable to our data. Thus, an important effect of increasing urinary excretion of IL-6 in combination with IL-1 β is the increase of leukocytes from two sources: bone marrow and solitary leukocytes attached to endothelial cells. Increased levels of leukocytes indicate that infiltration of monocytes and macrophages constitute a major potential source of inflammatory cytokines, in particular IL-1 β , IL-6 and, more rarely, glomerular resident cells.

Evidence from a mouse model of lupus nephritis suggests that the increase in IL-6 is the result of a decrease in expression of a micro-RNA that regulates IL-6 [14]. Preclinical and clinical studies showed that IL-6 could play both a role of injury and protection in response to kidney diseases [15].

Zhang et al [16] have shown that IL-6 plays an important role in angiotensin II-induced hypertension, proteinuria and renal fibrosis in chronic kidney disease (CKD). IL-6 was increased in the renal biopsies of CKD patients compared to normal control, and its levels were further elevated in CKD patients with hypertension. Zhang's work on IL-6 deficient mice has provided direct evidence of the effect of IL-6 on GBM in the kidneys. The decrease in IL-1 β and IL-6 urinary levels in INS patients during remission is expected and probably a response to treatment with steroids.

Recent study indicated that increase in IL-1 β , IL-6 in the urine of INS patients during relapse which disappeared during remission of the disease. These findings support the assumption of the important role of these cytokines in the immune process during a relapse [17].

Conclusions.

The study have shown that the determination of the urine levels of IL-1 β and IL-6 is a non-invasive predictive method for assessing the disease activity and monitoring the evolution of different variants of glomerulonephritis in children.

References

- Noone DG., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. In: *Lancet*. 2018;392: 61-74.
- Pereira Wde F., Brito-Melo G.E., Guimarães F.T., et al. The immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. In: *Inflamm Res*. 2014; 63(1): 1-12.
- Clement L.C., Mace C., Avila-Casado C., et al. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. In: *Nat Med*. 2014; 20: 37-46.
- Shahzad K., Bock F., W. Dong et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. In: *Kidney International*. 2015; 87(1): 74-84.
- Kun Chi, XiaodongGeng, Chao Liu, GuangYanCai et al. Research Progress on the Role of Inflammasomes in Kidney Disease. In: *Mediators of Inflammation*. 2020; Article ID 8032797, 9 p.
- Hans-Joachim Anders. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1b and IL-1a in Kidney Disease. In: *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27:2564-2575.
- Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease. In: *Front. Immunol*. 2017;8:405.
- Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. In: *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
- Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? In: *PediatrNephrol*. 2011;26(4):645-649.
- Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. In: *PediatrNephrol*. 2016;31(2):207-215.
- Simon A. Jones, Donald J. Fraser, Ceri A Fielding, Gareth W. Jones Interleukin-6 in renal disease and therapy. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30 (4):564-574.
- KanemotoKatsuyoshi., Matsumura Ryutaro, Kanemoto., et al. Excretion of Interleukin-6 in Pediatric IgA Nephropathy Patients. In: *J Nephrol Therapeutic*. 2014; S11-004.
- Lu Ma., YingheGao., Guanglei Chen., et al. Relationships of Urinary VEGF / CR and IL-6 / CR with Glomerular Pathological Injury in Asymptomatic Hematuria Patients. In: *Med SciMonit*. 2015; 21:356-362.
- Liu D., Zhang N., Zhang J., Zhao H., Wang X. miR-410 suppresses the expression of interleukin-6 as well as renal fibrosis in the pathogenesis of lupus nephritis. In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2016; 43: 616-625.
- Aaron L. Magno, Lakshini Y. Herat, Revathy Carnagarin et al. Current Knowledge of IL-6 Cytokine Family Members in Acute and Chronic Kidney Disease. In: *Biomedicines*. 2019;7:19.
- Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II induced hypertension and chronic renal damage. In: *Hypertension*. 2012;59(1):136-144.
- Amal A Al-Eisa., Maysoun A. Rushood., Rajaa J A-Attiyah. Urinary excretion of IL-1 β , IL-6 and IL-8 cytokines during relapse and remission of idiopathic nephrotic syndrome. In: *Journal of Inflammation Research*. 2017:10.

ANGELA CIUNTU, V. GAVRILUȚA, JANA BERNIC, A-M. BALANUȚA, A. GRUZINSCHI

CLINICAL COURSE OF HEMOLITIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN - A RETROSPECTIVE STUDY

*"Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics,
IMSP Mother and Child Institute*

SUMMARY

Key words: hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia, acute kidney injury, children, Shiga toxin, Escherichia coli. Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is one of the most common etiologies for acute kidney injury (AKI) and an important cause of acquired chronic kidney disease (CKD) in children. It mainly affects infants and small children, though older children and adults may also suffer. A retrospective study was conducted between 2008-2019 in Mother and Child Institute in Chisinau. The aim of this study was to determine the demographic and clinical characteristics of HUS in children.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ - РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопения, острая почечная недостаточность, дети, диарея, шига токсин, кишечная палочка.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острой почечной недостаточности (ОПН) у детей. ГУС считается заболеванием преимущественно детей грудного и младшего возраста, однако заболеть им могут и дети старшего возраста, и взрослые. Ретроспективное исследование было проведено в период между 2008-2019 гг. в Институте матери и ребенка в Кишиневе. Целью данного исследования было определение демографических и клинических характеристик ГУС у детей.

REZUMAT

EVOLUȚIA CLINICĂ A SINDROMULUI HEMOLITIC UREMIC LA COPII - STUDIU RETROSPECTIV

Cuvinte-cheie: sindrom hemolitic uremic, trombocitopenie, leziune renală acută, copii, diaree, Shiga toxina, Escherichia coli.

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este o afecțiune severă, considerată una dintre cele mai frecvente cauze ale insuficienței renale acute și o cauză importantă a bolii cronice renale (BCR) la copiii mici. SHU se poate instala la orice vârstă, dar se manifestă mai des la copiii cu vârsta sub 5 ani. Această lucrare constituie un studiu retrospectiv realizat în Clinica de Nefrologie a Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2008-2019. Scopul studiului a fost de a determina caracteristicile demografice și clinice ale SHU la copii.

Introduction.

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy characterized with the triad of microangiopathy hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal impairment [1].

Recent findings describe that due to the different etiologies, modes of pathogenesis and clinical presentations, HUS might be associated with disorders of complement, which may be hereditary and/or autoimmune, cobalamin C deficiency, or with other co-

existing conditions such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, transplantation (bone marrow and solid organ), malignancy, autoimmune diseases, drugs. At the same time current knowledge indicates that across the world, the majority of HUS are associated with gastrointestinal infection with Shiga toxin-producing enterohaemorrhagic Escherichia coli (EHEC) strains[2,3].

HUS is a life-threatening illness which occurs primarily in children younger than 5 years of age. Is a leading cause

of acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) in children[3,7].

HUS was first described by Swiss pediatric hematologist Conrad von Gasser, who reported five cases of HUS, those children died in the acute phase in 1955[2].

Several years later in 1983 Karmali et al. establish a link between an increased Stx activity in fecal filtrates and sporadic post-diarrheal HUS[4].

The annual incidence has been reported to be 0,7–8 cases / 100,000 population, with seasonal and geographical variability. The disease can be encountered at any age but more frequently occurs in children younger than 6 years[2,8]. The highest incidence HUS is reported in the late summer and autumn months but may occur both sporadically and in localized epidemics.

In children occurrence of typical is up to 85-90% of total cases, atypical HUS is roughly one-tenth of the incidence. The frequency of secondary HUS due to the coexistence of a disease or condition is not yet documented[4,5].

In Europe, SHU is caused in about 90% by the Shiga toxin produced by *Escherichia coli* (STEC). The most common serotype responsible of the disease is *E.coli* O157:H7 followed by O26:H11/H [1,4,6,7].

Other enterohemorrhagic serotypes encountered in affected children are O111/H8/H (11%), O145: 28/H- (11%) și O103/H2/H- (6%), meanwhile O55, O27, O118 and O120 strains represent less than 1% of the total cases. In the epidemiological structure, the mortality rate of HUS is up to 7%; and a significant percentage about 12-30% of cases are affected by long-term sequelae, such as kidney or neurological injury[1,4].

Objective.

To provide an update on the understanding clinical and therapeutic concepts regarding SHU through the prism of this study.

Methods.

We conducted a retrospective study collecting data from medical records of 11 children with HUS who have been followed at the Pediatric Nephrology unit in Mother and Child Institute in Chisinau, between 2008 and 2019. Criteria for diagnosis of HUS were the presence of the clinical triad of micro-angiopathic hemolytic anaemia, thrombocytopenia and AKI.

All relevant data were recorded. The following aspects were evaluated: demographic data (age, sex, environment of origin), history, symptoms and time of onset. Also we studied laboratory data including full blood count, biochemical data and results of other instrumental investigation. We used the Schwartz Equation to estimate GFR.

Results.

In the study group, the therapeutic indications were based on clinical, imaging, laboratory criteria which evaluated over time allowed to appreciate the systemic changes.

The 11 patients (9 girls and 2 boys) were recorded with a mean age at diagnosis of $4,58 \pm 1,1$ years, with the limits between 7 months and 10 years.

The distribution of children by gender shows a prevalence of SHU syndrome among girls up to 81,81% of cases. The distribution by region of provenience reflects a high rate among urban children about 72% compared to the rural area. In 90% of cases HUS in children occurred during the spring-summer season. Clinical profile of the most of the patients was dominated in a prodromal phase by diarrhea and abdominal pain.

Bloody diarrhea was present in 81,81% of children with HUS. On admission to the hospital, oliguria was present only in 2 children (18%) as a dominant symptom, other 9 children developed oligoanuria at some point during hospitalization. In 2 children, the initial sign was excessive pallor of the skin, jaundice, and the chromatic change of the urine into brown. Clinical presentation with vomiting (single or repeated) was recorded in 54,5% of cases, dehydration and fever in 81,81% of cases.

The average time from the onset of the prodromal phase to the diagnosis was 7 days. $31 \pm 2,0$ constitutes the mean value of hospital days, the minimum number of days constituted 11, and the maximum number 60.

Table 1 and 2 contains suggestive laboratory values. The mean haemoglobin value at admission was $63 \pm 3,37$ dL. Serum LDH was increase- 3033 ± 44 U/L, it can be interpreted as a marker of hemolysis. The average number of platelets at admission was $28,89 \pm 6,5$. One patient, had single platelets, clinically manifested by cutaneous hemorrhagic syndrome.

Conclusive signs of severe impairment of glomerular function were translated by the development of the syndrome of nitrogen retention, the mean value of serum creatinine registering $368,56 \pm 64,2$ $\mu\text{mol/l}$. At the same time 2 of the patients reached maximum serum creatinine values of 680 $\mu\text{mol/l}$ and 530 $\mu\text{mol/l}$ respectively. An increased marked value was also found in the biochemical evaluation of blood urea with an average value of $37,1 \pm 7$ mmol/l. The mean value of eGFR reached $14,3 \pm 1,4$ ml/min/1,73 m².

We recorded extrarenal features in about 90,9% of the cases. The gastrointestinal manifestations were in the form of hemorrhagic colitis, pancreatitis with impaired exocrine function, toxic hepatitis, acute appendicitis.

Cardiac complications were reported in 5 patients (45,45%) they developed high blood pressure, and in one patient, echocardiographic and clinical evaluation showed tricuspid valve II insufficiency, moderate pulmonary hypertension 40 mm/Hg and cardiac insufficiency CF II NYHA. Pulmonary edema was diagnosed in 2 patients during hospitalization. Neurological involvement included convulsions (2 patients), encephalopathy (3 patients), cerebral edema (2 patients). In 54,54% of patients developed dyselectronemia manifested by hyperkalemia, hyponatremia or hypocalcemia.

Table 1. Complete blood count in prodromal phase in children with HUS

Hb g/dl	
Mean±SD	63±3,37
Median	59
Erythrocytes (x 10⁶/mm³)	
Mean± SD	2,23±0,11
Median	2,33
Leukocytes (x 10⁹/mm³)	
Mean± SD	8,95±1,63
Median	8,3
Thrombocytes (x 10⁹/mm³)	
Mean± SD	28,89±6,5
Median	29

Table 2. Serum biochemistry analysis in children with HUS

Creatinine μmol/l	
Mean± SD	368,5±64
Median	368
Ureea mmol/l	
Mean± SD	37,1±7
Median	34
Protein total g/l	
Mean± SD	58,87±3,4
Median	58
ALT (U/L)	
Mean± SD	93±22
Median	75
AST (U/L)	
Mean± SD	85,1±18
Median	64
LDH (U/L)	
Mean± SD	3033±44
Median	2756
Na μmol/l	
Mean± SD	130,7±2,8
Median	132
K μmol/l	
Mean± SD	5,64±0,1
Median	5,67
Ca μmol/l	
Mean± SD	1,82±0,07
Median	1,88

Hemodialysis therapy was initiated in 54,54% of patients diagnosed with HUS. Hemodialysis was performed based on the following data - increased urea > 100 mg/l, creatinine > 5 mg/l, endogenous creatinine clearance < 7-10 ml/min/1,73 m², metabolic acidosis, hyperkalaemia, hyperhydration.

The maximum number of hemodialysis sessions were 11. After 11 days of hemodialysis, the diuresis began to recover, and serum creatinine and urea began to decline. Despite the polyuria in the initial phase of renal function recovery, due to the retention of still significant fluids, continuous intravenous infusion with furosemide was continued.

Endovenous infusions with 0,9% NaCl solution were performed as a symptomatic therapeutic strategy. Substitution therapy in severe anemia was performed with red blood cell and freshly frozen plasma.

One patient with HUS died developing Multiple Organ Dysfunction Syndrome, the oliguria settled in 4 days after the appearance of frequent diarrhea, vomiting. HUS in this case was complicated with pleural effusion, ascites, hypertension, pancreatitis.

Discussion.

Acute renal injury is characterized by progression to oligoanuria and severe electrolyte imbalances, which require renal replacement therapy in 50% -70% of patients. Acute renal injury in STEC-HUS patients ranges from asymptomatic urinary sediment abnormalities to severe renal failure and end-stage renal disease [9].

The clinical course of a majority of patients with typical HUS, usually result in a full recovery based on clinical and laboratory assessments. Nevertheless, a significant percentage are affected by long-term sequelae [10]. Systemic presentation of HUS varies greatly between patients, depending on the organs affected by the thrombotic microangiopathy process. Complications usually include the central nervous system and the gastrointestinal, cardiac and musculoskeletal systems [11]. Several studies revealed that children with typical HUS and central nervous system, gastrointestinal or myocardial involvement have a higher morbidity and mortality rate during the acute phase of HUS [11,12].

According to literature data neurological impairment is one of the most severe complications of STEC-HUS, and is responsible for most patient deaths, thus contributing to the increased morbidity of the disease. Neurological manifestations are related to hypertension, electrolytic disorders (hyponatremia) and microthrombosis in the central nervous system [13].

Nathanson et al. revealed neurologic involvement is associated with a severe renal disease but does not lead systematically to death or severe disability [14].

A systematic review of scientific articles mention that the diarrhea and associated gastrointestinal complaints in the prodromal phase of STEC-HUS may mimic those of ulcerative colitis, other enteric infections, and appendicitis this moment might delay the time of the diagnostic [15]. Biological pancreatitis, as well as elevated liver enzymes, occur in 20% of STEC-HUS patients but do not commonly result in organ failure [16].

Cardiac involvement are potentially life-threatening complication. We recorded poor cardiac complications the same rate is reported in the literature. Data on its incidence in children with HUS are limited and reported mainly as isolated case reports. Although clinical manifestations of myocardial involvement in HUS are diverse, and they include myocardial dysfunction (poor peripheral perfusion and pulmonary edema), myocarditis, cardiac tamponade, dilated cardiomyopathy and even myocardial infarction [15,16].

A study from Romania conducted throughout 32 children described in 21, 65,6% of cases, cardiac complication which were diagnosed at admission and during hospitalization, when left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction and pericarditis were the main echocardiographic findings. However, these injuries were reversible, in their majority, and following a 6-12 months follow-up, residual left ventricular hypertrophy was present in only 3 patients [17].

Current researches describe controversial data about clinical outcome in children with HUS. The illness and death rate of patients with diarrhea-associated HUS remained high. The study of Balgradean M. et al. revealed death of three patients (9,4%) of cases, during hospitalization[17]. Similar data we obtain in our study also a 9% mortality, one child died during the acute phase of the disease. HUS in children remains an important health concern. Our study emphasizes that prompt recognition is important to prevent significantly poor outcomes.

Conclusions.

HUS is a severe condition, being one of the most common causes of acute renal failure and an important cause of CKD in infants under 5 years of age. The syndrome also affects other organ systems, characterized by hematological, cardio-circulatory, digestive, hepatic, neurological dysfunctions. Surveillance of children who have sustained SHU allows the clinical paraclinical monitoring of long-term sequelae (high blood pressure, proteinuria, etc.) to reduce the risk of developing chronic kidney disease.

References

1. Sheerin NS., Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 2019 Sep 25;8. pii: F1000 Faculty Rev-1690.
2. Loirat C., Fakhouri F. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15.
3. Shui-Ai Zhao, Bo-Tao Ning, Jian-Hua Mao. Clinical characteristics of children with hemolytic uremic syndrome in Hangzhou, China. *World Journal of Pediatrics*. 2017; vol.13, p. 183-185.
4. Fakhouri, Fadi Zuber, Julien Frémeaux-Bacchi, Véronique Loirat, Chantal. Haemolytic uremic syndrome. *The Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):681-696.
5. Loirat C., Fakhouri F. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15.
6. Mody RK., Gu W., Jones TF, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical pectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr*. 2015;166:1022-1029.
7. Takashi Igarashi, Shuichi Ito, Mayumi Sako. Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*.2014;DOI 10.1007/s10157-014-0995-9.
8. Goodship TH., Cook HT .et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539.
9. Bowen EE., Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):F454-F461.
10. Braune SA., Wichmann D. et al. Clinical features of critically ill patients with Shiga toxin–induced hemolytic uremic syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:1702-10.
11. Harkins V.J., McAllister D.A. Reynolds B.C. Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Curr Pediatr Rep*. 2020; 8: 16-25.
12. Rahman RC., Cobeñas CJ., Drut R., Amoreo OR., et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):229-33.
13. Delmas Y., Vendrely B., Clouzeau B., et al. Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):565-572.
14. Nathanson S., Kwon T., Elmaleh M., et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1218e28.
15. Bianchi L., Gaiani F., Vincenzi F., et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):153-157.
16. Joseph A., Cointe A., et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67.
17. Balgradean M., Croitoru A., Leibovitz E. An outbreak of hemolytic uremic syndrome in southern Romania during 2015-2016: Epidemiologic, clinical, laboratory, microbiologic, therapeutic and outcome characteristics. *Pediatrics and Neonatology*. 2019; 60,87e94.

NINEL REVENCO^{1,2}, RODICA EREMCIUC^{1,2}, OLGA GAIDARJI¹, SILVIA FOCA^{1,2},
CĂTĂLINA LIRNIC¹, ANASTASIA SÎRBU¹, LILIA VIERU

RENAL INVOLVEMENT IN CHILDREN WITH SYSTEMIC VASCULITIS – A SINGLE TERTIARY CARE CENTER EXPERIENCE

¹*Pediatric Department, The State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”
from Republic of Moldova*

²*Rheumatology unit, Mother and Child Health Care Hospital, Chisinau, Republic of Moldova*

SUMMARY

Key words: renal injury, systemic vasculitis, ANCA.

Background. Renal involvement in children with systemic vasculitis is a common and often a severe complication. Kidney injury occurs in one third till one half of patients with confirmed IgA vasculitis and in 70% of patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and in almost all confirmed patients with microscopic polyangiitis (MPA). **Aim of the study.** To analyze the association of renal injury with the clinical manifestations, degree of severity of the main diagnosis, specific and non-specific laboratory data, and options of treatment in patients with systemic vasculitis. **Method and materials.** We performed a retrospective review of pediatric patients who admitted to our center between 2018 and 2019, which were < 18 years on admission and had a diagnosis of vasculitis established. Patients demographics included: gender, age, median age at disease onset, disease duration, diagnosis and its degree of severity, laboratory tests and treatment options. **Results.** Baseline demographic data revealed the mean age for the general group of 10,53±1,34 years. Patients with renal involvement are older than those with no renal involvement. As well, disease duration was determined much longer in patients with renal involvement. Ratio distribution was different between subgroups – in patients with renal involvement, males were mostly affected with a ratio of 3:1. According to EULAR/PRINTO/PRES 2010 diagnostic criteria our patients developed in 50% cases IgA Vasculitis. In about one third of cases were ANCA associated vasculitis. All ANCA associated vasculitis developed at presentation or in evolution of the disease, a renal injury. By comparison, renal involvement in IgA vasculitis is less common. The spectrum of clinical manifestations observed in our group of patients is wide, and is affecting a number of system and organs. The estimated GFR (according to Scwartz formula) was diminished in all patients with renal involvement. Immunological tests done within our patients revealed cANCA positive values in 62,5% cases of patients with renal involvement. **Conclusions.** Unfortunately, in children, the majority of studies have a limited follow-up. However, renal involvement is often associated with a worse long-term outcome.

РЕЗЮМЕ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ВАСКУЛИТОМ - ОПЫТ ЦЕНТРА ТРЕТИЧНОЙ ПОМОЩИ

Ключевые слова: повреждение почек, системный васкулит, АНКА.

Введение. Поражение почек у детей с системным васкулитом является распространенным часто тяжелым осложнением. Повреждение почек встречается у одной трети до половины пациентов с подтвержденным ИгА васкулитом и у 70% пациентов с гранулематозом с полиангиитом и почти у всех подтвержденных пациентов с микроскопическим полиангиитом.

Цель исследования. Проанализировать связь повреждения почек с клиническими проявлениями, степенью тяжести основного диагноза, специфическими и неспецифическими лабораторными данными и вариантами лечения у пациентов с системным васкулитом.

Материалы и метод. Мы провели ретроспективный обзор педиатрических пациентов, которые поступили в наш центр в период между 2018 и 2019 годами, которым было менее 18 лет при поступлении и был установлен диагноз васкулита. Данные пациентов включали: пол, возраст, средний возраст в начале заболевания, продолжительность заболевания, диагноз и степень его тяжести, лабораторные анализы и варианты лечения.

Результаты. Исходные демографические данные выявили средний возраст для общей группы 10,53±1,34 года. Пациенты с поражением почек старше, чем пациенты без поражения почек. Кроме того, продолжительность болезни была определена намного дольше у пациентов с поражением почек. Распределение соотношения было

различным в подгруппах - у пациентов с поражением почек мужчины чаще всего страдали с соотношением 3:1. Согласно диагностическим критериям EULAR / PRINTO / PRES 2010 у наших пациентов в 50% случаев развился ИгА васкулит. Приблизительно в одной трети случаев был ассоциированный цАНКА васкулит. Все ассоциированные цАНКА васкулиты развивались при появлении или в развитии заболевания, почечной патология. Для сравнения, поражение почек при ИгА васкулите встречается реже. Спектр клинических проявлений, наблюдаемых в нашей группе пациентов, широк и влияет на ряд систем и органов. Расчетная СКФ (согласно формуле Скарца) была снижена у всех пациентов с поражением почек. Иммунологические тесты, проведенные у наших пациентов, выявили положительные значения цАНКА в 62,5% случаев с поражением почек. *Выводы.* К сожалению, у детей большинство исследований имеют ограниченный период наблюдения. Однако поражение почек часто связано с худшим отдаленным исходом.

REZUMAT

AFECTAREA RENALĂ LA COPIII CU VASCULITE SISTEMICE – EXPERIENȚĂ LA NIVEL DE CENTRU DE NIVEL TERȚIAR

Cuvinte-cheie: afectare renală, vasculite sistemice, ANCA.

Actualitatea. Afectarea renală la copiii cu vasculite sistemice este o complicație frecventă și severă. Afectarea renală se atestă la o treime din pacienții cu vasculită IgA și la aproximativ 70% din pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și la aproape toți pacienții cu poliangeită microscopică. *Scopul studiului.* A analiza impactul afectării renale asupra manifestărilor clinice, gradului de severitate, abnormalităților de laborator specifice și nonspecifice, precum și prezentarea opțiunilor de tratament la pacienții cu vasculite sistemice. *Material și metode.* Am efectuat o analiză retrospectivă a pacienților cu vârsta <18 ani internați în centrul nostru în perioada 2018-2019 cu diagnosticul confirmat de vasculită. Analiza statistică a datelor pacienților a inclus: sexul, vârsta, vârsta medie la debutul bolii, durata bolii, diagnosticul și gradul de severitate al ei, rezultatele analizelor de laborator și opțiunile de tratament. *Rezultate.* Analiza datelor demografice a relevat că vârsta medie pentru grupul general era de 10,53±1,34 ani. Pacienții cu afectare renală erau mai în vârstă decât cei fără afectare renală. De asemenea, durata bolii s-a dovedit a fi mai lungă la pacienții cu afectare renală. Distribuția pe sexe a fost diferită între cele două subgrupuri – printre pacienții cu afectare renală predominau băieții, în raport de 3:1. În baza criteriilor de diagnostic EULAR/PRINTO/PRES 2010, la pacienții din lotul general a fost confirmată vasculita IgA la 50% cazuri. În aproximativ 1/3 cazuri au fost confirmate vasculite ANCA asociate. Toate vasculitele ANCA asociate au dezvoltat - fie la debut, fie evolutiv, afectare renală, totodată patologia renală la pacienții cu vasculite IgA a fost mai rar depistată. Spectrul manifestărilor clinice observate în lotul general este variat, ele depistându-se în mai multe organe și sisteme. Rata de filtrare glomerulară estimată (în baza formulei Schwartz) era diminuată la toți pacienții cu patologie renală. Testele imunologice efectuate în lotul de pacienți cu afectare renală au depistat valori cANCA pozitive în 62,5% cazuri. *Concluzii.* După cum se știe, la copii, majoritatea studiilor au o continuitate limitată. Cu toate acestea, afectarea renală implică deseori un prognostic pe termen lung precar.

Background.

Renal involvement in children with systemic vasculitis is a common and often a severe complication. The long-term outcome of those confirmed diagnosis is dependent on the renal involvement.

One of the most common of systemic vasculitis in children is the IgA vasculitis (Henoch-Schoenlein purpura). Even if it is generally considered a self-limiting disease in the majority of cases, long-term prognosis depends on the timing and degree of severity of the renal involvement. Kidney injury occurs in one third till one half of patients with confirmed IgA vasculitis, mostly in those with a mild form with microscopic hematuria or/and mild proteinuria.[2,9]

More than that, renal involvement may develop during the acute or chronic phase, presenting as proteinuria and/or hematuria. Unfortunately, this condition sometimes can lead to systemic arterial hypertension and renal failure.[8] Another category of systemic vasculitis is represented by anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated

vasculitis. In those cases, by comparison with IgA vasculitis, renal involvement is associated with significant morbidity and higher mortality rates. As incidence, renal disease can develop in approximately 70% of patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and in almost all confirmed patients with microscopic polyangiitis (MPA).[3,10]

Nowadays, the outcome of those cases is better than it was before. This fact is due to current therapies which had improved the renal function in the short term. However, medical evidence for long-term protection is currently missing.[7]

Aim.

The aim of our study was to analyze the association of renal injury with the clinical manifestations, degree of severity of the main diagnosis, specific and non-specific laboratory data, and options of treatment in patients with systemic vasculitis.

Methods and materials.

We performed a retrospective review of pediatric patients who admitted to our center between 2018 and 2019 and were < 18 years on admission and had a diagnosis of vasculitis established. Patients with systemic vasculitis, based on the EULAR/PRINTO/PRES (The European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology International Trials Organization/Pediatric Rheumatology European Society) 2010 diagnostic criteria, were recruited from our data base registry.[1,11] Those who completed at least 6 months of follow up visits were recruited.

Patients demographics included: gender, age (years), median age at disease onset (years), disease duration (months), diagnosis and the degree of severity according to level of Birmingham score and vasculitis damage index (VDI). According to diagnosis, we grouped our patients in to three categories: IgA vasculitis, ANCA associated vasculitis or unspecified forms. Further those ANCA associated vasculitis will be divided in to granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA).

From clinical course we analyzed our group of patients on the presence and severity of skin involvement, the presence of peripheric edema and macroscopic hematuria or other dysuric symptoms. In all patients was monitored the blood pressure and interpreted according to the percentile age and height specific. Values higher than the 95th percentile were considered values of increased blood pressure systolic and/or diastolic.

We divided the main group of patients into two subgroups according to the renal involvement– with renal involvement (Group A) or without renal involvement (Group B). The last one was established based on the presence of the following laboratory data – hematuria, proteinuria, serum creatinine level and estimated glomerular filtration rate (GFR). Hematuria was defined as greater than 10 red blood cells per high-power field. Proteinuria was defined as greater than 0,033 g/L of protein in the urine sample or 24hour urine protein higher than 1 g/L. Abnormal renal function was defined according to serum creatinine level and estimated GFR. It was considered positive a rise in creatinine >30% from baseline, or an estimated GFR of <90 ml/minute/1,73 m². None of our cases did not been attributable to other causes of kidney injury, including drug toxicity or dehydration. In all cases, GFR's were calculated using the revised Schwartz formula.

Other analyzed laboratory data included: erythrocyte sedimentation rate (mm/h), C reactive protein (CRP, in mg/L), fibrinogen level (g/L), serum creatinine and urea level. For immunologic tests we looked for circulating immune complements, complement C3 and C4, antinuclear antibody level on hep2 substrate, as well as screening and confirmation test for systemic vasculitis (cANCA, pANCA, MPO, PR3)

The degree of severity was assessed according to the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and the Vasculitis Damage Index (VDI). Both of them are a validated and standardized tool assessment in adults. [13] Due to the missing validated tool to assess disease damage in children with vasculitis, we used both BVAS and VDI.

The plan of treatment was analyzed for both periods: induction of remission and maintaining period.

Informed consent was not required because the study was retrospective.

Statistical analyses had been done in MO Excel 2016 and 26th edition SPSS. Nominal variables are presented as frequencies. Ordinal variables were described by descriptive analysis. The final report included mean value and the standard error, minimum and maximum values and the confidence level.

Results and discussions.

The data analyze of our group of patients revealed some information for clinical and laboratory associations of renal involvement in pediatric systemic vasculitis. Some of it correspond to the known information about this disease published in the literature. However, there are some differences. In our study, however, several limitations exist. Firstly, it should be noted that this study used a relatively small sample size. Secondly, a constraint of our study is missing data for kidney biopsy.

The analyze of baseline demographic data revealed the mean age for the general group of 10.53±1.34 years. A difference was noticed between subgroups. Those patients with renal involvement (Group A) were older than those with no renal involvement (Group B), 11.15±1.76ys and, respectively, 9.7±2.21ys. In Figure 1 and 2 are represented frequencies for groups of age, as well the distribution according to gender and age. Similar, data from literature refers to the age older than 8 years as a risk factor for the development of nephritis. [4,10]

Statistical analyze of the mean age at disease onset, revealed no difference between subgroups. The general groups had a mean age at disease onset of 9.67±1.24ys, with a reference between 2.14ys till 16.61ys. Disease duration (in months) was determined much longer in patients from group A, 23.02±8.79mo versus 4.39±2.14mo.

Ratio distribution, male:female was 1.33:1 in the general group. However, it was different between subgroups – in patients with renal involvement, males were mostly affected with a ratio of 3:1. Similar data was presented in a previous meta-analysis, which suggested that boys are at higher risk for renal involvement than girls. Despite this, there some studies which showed no association between gender and outcome. If to discuss about vasculitis subtypes, then in patients with IgA vasculitis, most studies reported no association between gender and long-term outcomes of renal involvement. [6,10]

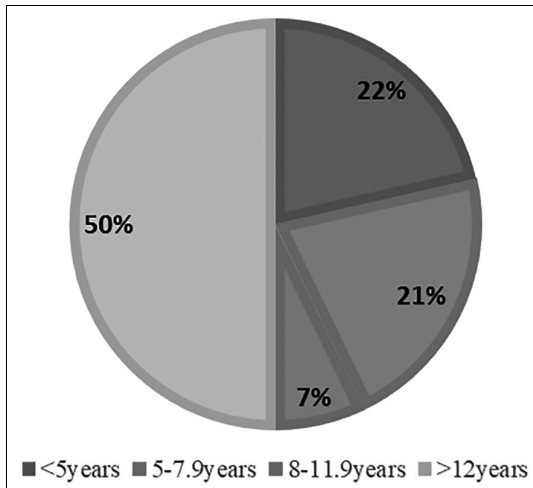


Fig. 1. Age groups distribution

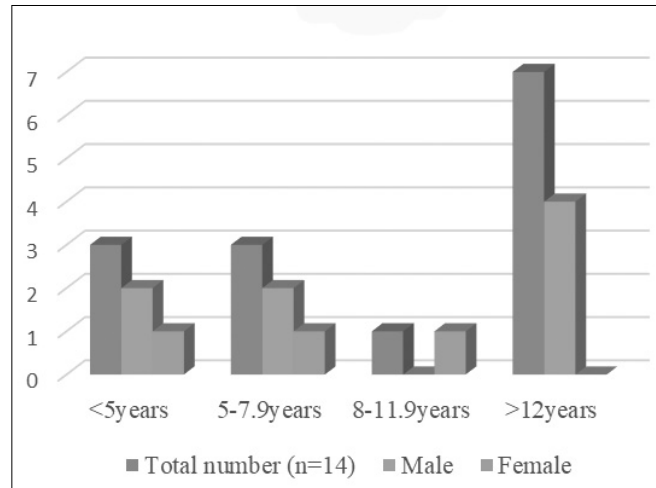


Fig. 2. Distribution according to gender and age

Table 1. Demographic data for general group, subgroups A and B.

	General group (n=14)	Subgroup A Renal involvement (n=8)	Subgroup B No renal involvement (n=6)
<i>Demographics</i>			
Gender ratio (M:F)	1.33:1	3:1	1:2
Age (years)	10.53±1.34 [3.58;17.19]	11.15±1.76 [3.58; 17.19]	9.7±2.21 [4.28; 15.93]
Mean age at disease onset (years)	9.67±1.24 [2.14;16.61]	9.88±1.64 [2.14; 16.61]	9.39±2.09 [4.26; 15.25]
Disease duration (months)	15.04±5.57 [0.23;67]	23.02±8.79 [0.23; 67]	4.39±2.14 [0.23; 12]

All detailed demographic data for general group, and subgroups A and B are presented in table 1.

According to EULAR/PRINTO/PRES 2010 diagnostic criteria our patients developed in 50% cases IgA Vasculitis. In about one third of cases were ANCA associated vasculitis, and in two cases clinical and laboratory data were insufficient to specify the clinical form of systemic vasculitis. The missing opportunities to undergo kidney biopsy classified them as unspecific form of systemic vasculitis. From those ANCA associated vasculitis 3 of them were MPA and the

rest of two were GPA. To underline, that all ANCA associated vasculitis developed at presentation or in evolution of the disease, a renal injury. By comparison, renal involvement in IgA vasculitis is less common (table 2). The degree of severity was assessed based on two tools: BVAS and VDI. In case of BVAS a higher score than 9 was calculated in subgroup A, children with renal involvement, higher values (up to 23) were determined in patients with GPA and MPA. The mean value for BVAS in subgroup B was 3±0.77 by comparison to 9,87±3,10 in subgroup A. Similar, VDI higher values

Table 2. Diagnosis, subtypes and degree of severity

		General group (n=14)	Subgroup A Renal involvement (n=8)	Subgroup B No renal involvement (n=6)
<i>Diagnosis</i>				
Diagnosis	IgA vasculitis	7/14 cases 50%	2/8 cases 25%	5/6 cases
	ANCA ¹⁺ vasculitis	5/14 cases 35.71%	5/8 cases 62.5%	-
	Unspecified	2/14 cases 14.28%	1/8 cases 12.5 %	1/6 case
BVAS ²		6.64±2.0 [1;23]	9.87±3.10 [1; 23]	3±0.77 [1; 6]
VDI ³		4.71±1.83 [0;21]	5.87±2.2 [1; 16]	1±0.25 [0; 2]

¹Anti-neutrophil cytoplasm antibody - associated vasculitis; ²Birmingham Vasculitis Activity Score; ³Vasculitis Damage Index.

were confirmed just in patients from group A, with a mean value of $5,87 \pm 2,2$. According to literature data, higher values than 9 for BVAS and, respectively, 5 for VDI are considered risk factors for disease evolution and outcome.[1,4,13]

The spectrum of clinical manifestations observed in our group of patients is wide, and is affecting a number of system and organs. Our patients were from cutaneous involvement, musculoskeletal, ENT, renal, cardiovascular, inclusively neurological and pulmonary involvement. Similar to literature date, almost all our patients reported constitutional symptoms of malaise, fever and/or weight

hematuria in 20% cases. [8] In the same way, the presence of peripheral edema was around 35% cases, with no difference between subgroup A and B. The difference between subgroups was made by high values of systolic and diastolic blood pressure. In almost half of the cases were determined systolic blood pressure higher than the 95th percentile according to gender and height. However, in subgroup A its incidence was of 62,5% by comparison to 16.6% in children with no renal involvement. Values for diastolic blood pressure above the 95th percentile was exclusively in children with renal involvement (table 3).



Fig. 3. Cutaneous manifestations in children with systemic vasculitis

loss. Skin involvement was confirmed in 78,57% cases and included palpable purpura, livedo and/or petechial rash. Rarely, were noticed subcutaneous nodule. Fig. 3 represent a case-serie with mucocutaneous elements from our patients. According to some studies, the degree

Our presented data correspond to ANCA-associated vasculitis tree of knowledge, where kidney involvement is almost equal in both categories – MPA and GPA. [5] Table 4 shows statistical data for the laboratory tests in general groups and both subgroups. Further, we will

Table 3. Selection of clinical manifestations and its statistical analysis

	General group (n=14)	Subgroup A Renal involvement (n=8)	Subgroup B No renal involvement (n=6)
<i>Clinical manifestations</i>			
Skin involvement	78.57%	6/8 cases; 75%	5/6 cases;
Peripheral edema	35.71%	25%	33.3%
Systolic blood pressure (>95 percentile)	42.85%	62.5%	16.6%
Dyastolic blood pressure (>95 percentile)	21.42%	37.5%	-
Macroscopic hematuria	28.57%	37.5%	-

of severity of skin involvement could be a marker for the renal involvement and for a worse-outcome.

Many studies suggest than age at onset of more than 7 years old, severe abdominal symptoms, persistent purpuric lesions are associated with an increased risk of nephritis. [2, 10, 12]

Regarding renal injury, our patients did not complaint for dysuric symptoms. One third of them complaint for macroscopic hematuria. The study presented by Schinzel et al.(2019), also, identified macroscopic

highlight the main differences observed. In patients with renal involvement serum creatinine level was higher than the age-specific reference range in 87,5% cases by comparison to 33,3% cases in the second subgroup. Secondly, the estimated GFR (according to Scwartz formula) was diminished in all patients from subgroup A with a mean value of $60,93 \pm 3,36$ ml/minute/1,73 m² with a distribution from 48,14 to 75,59. On the other side, diminished eGFR values were in one third of patient, with mean values much greater than the previous values

(data available in table 4). According to data literature, lower level of eGFR is a risk factor for progressing to unfavorable outcomes in pediatric patients with systemic vasculitis and its subtypes – IgA vasculitis, MPA, GPA or other specific conditions. [2,3,7]

Very important to focus that, the one laboratory test that is highly useful for staging organ involvement is urinalysis. Consequently, the presence of red blood cell casts is regarded as having high specificity (although low sensitivity) for nephritis. The presence of significant proteinuria is an important marker for staging and prognosis in pediatric patients with systemic vasculitis and is often used to make decisions regarding treatment.

affected by other factors (such as potential infection).[10] Immunological tests done within our patients revealed cANCA positive values in 62,5% cases of patients with renal involvement. Half of them was with positive values of MPO antibodies and just 25% determined positive PR3 antibodies. According to literature data PR3-ANCA is associated with significantly increased relapse rate. [5] The associations of baseline demographic and clinical characteristics (e.g., age, gender, and hypertension) and laboratory predictors (GFR, serum creatinine, and level of proteinuria) of study subjects with prognosis in patients with renal involvement were analyzed to assess risk factors for unfavorable outcomes. However, there is a need for

Table 4. Selection of clinical manifestations and its statistical analysis

	<i>General group (n=14)</i>	<i>Subgroup A Renal involvement (n=8)</i>	<i>Subgroup B No renal involvement (n=6)</i>
<i>Laboratory investigations</i>			
ESR (mm/hr)	Elevated in 50% cases 14.28±2.6 [2; 36]	Elevated in 50% cases 14.25±3.91 [4; 36]	Elevated in 50% cases 14.33±3.55 [2; 24]
CRP (mg/L)	Elevated in 21.42% cases 40.5 [6; 96]	Elevated in 12.5% cases [0; 48]	Elevated in 33,33% cases [12; 96]
Fibrinogen	2.9±0.2 [2; 4.9]	2.97 ± 0.36 [2; 4.88]	2.9±0.34 [1.97; 4.47]
Serum creatinine (mcmol/l)	Elevated in 64.28% cases 74.78±5.86 [40; 117]	Elevated in 87.5% cases 85.5±6.41 [58; 117]	Elevated in 33.3% cases 60.5±7.75 [40; 81]
GFR (according to Schwartz formula)	Diminished in 85.71% cases 70.92±4.08 [48.14; 99.73]	Diminished in 100% cases 60.93±3.36 [48.14; 75.59]	Diminished in 33.3% cases 84.25±4.24 [75.94; 99.73]
Microscopic hematuria	Present in 71.42% cases	Present in 37,5% cases	-
Proteinuria	21,42% cases	37.5% cases	-
24 hour urine protein >1 g/d	1/14 cases	1/8 case	-
cANCA	5/14 cases 35.71%	5/8 cases; 62.5% cases	-
pANCA	1/14 cases; 7.14% cases	1/8 case	-
MPO	4/14 cases; 28.57% cases [14; 28]	4/8 cases; 50% cases	-
PR3	2/14 cases; 14.28% cases [18; 108]	2/8 cases; 25% cases	-

[6] There are some limits regarding proteinuria as tool of comparison between different studies. [9] This fact is due to different data presentation and measurement method of proteinuria. However, once kidney damage has occurred, proteinuria, hematuria, and even red blood cell casts may persist without evidence of progressive kidney disease, so the high sensitivity and specificity of different aspects of urinalysis are apparent only during the first episode of nephritis.[6]

Interestingly, we did not find no difference between ESR, CRP and fibrinogen level between study groups. Similar findings are revealed in other studies. One possible explanation is that those serum markers are more easily

better biomarkers in vasculitis: for diagnosis, staging, assessment of current disease activity, and prognosis.[6]

Currently, the only practical tool for estimating the renal prognosis of ANCA-GN is the histopathologic classification proposed in 2010. [11] Unfortunately, in clinical work, not all patients are able to undergo kidney biopsy. [10] However, a kidney biopsy remains a gold standard for evaluating the severity of renal vasculitis and its associated prognosis. [2, 7]

The majority of our patients received intravenous or oral prednisolone. In confirmed nephritis also, some of them received cyclophosphamide every two weeks (Pulse Cyclophosphamide) according to body

weight. Oral corticosteroid+ Cyclophosphamide or corticosteroid+azathioprine was administered for more than 1 year for maintenance therapy. Each regimen of treatment was established by individualized approach according to EULAR and/or KDIGO guidelines. According some studies, in the treatment of ANCA-associated vasculitis with renal involvement, prednisolone has been more recommended due to its superiority to metilprednisolone. [10]

It is important to underline that EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/ European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab. Rituximab is preferred as a first line remission induction therapy for patients in whom CYC is contraindicated or presents any risks. [11] One of our patient develop a similar situation, due to which received Rituximab treatment once per week during 4 weeks consequently.

In particular, EULAR/ERA-EDTA guidelines recommend switching from rituximab to cyclophosphamide and vice versa for relapsing ANCA associated vasculitis. In those who continue to have persistent active disease, intravenous immunoglobulin may be used as an adjunctive therapy.[7,11]

Conclusions.

The collaborative efforts among pediatric rheumatologist have helped in recognizing common clinical features and treatment choices in these conditions. Unfortunately, in children, the majority of studies have a limited follow-up. However, renal involvement is often associated with a worse long-term outcome. Early renal biopsy should be considered in patients with renal involvement. While modern immunosuppressive regimens have dramatically improved the prognosis for systematic, the associated disease and therapy-related morbidity and mortality remain high.

Bibliography.

1. Batu E.D., Bilginer Y., Classification of vasculitis in childhood, *Ann Paediatr Rheum* 2016; 5:1-10
2. Cakici E.K., et al., A retrospective analysis of children with Henoch-Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification, *Clinical and Experimental Nephrology*, 2019, 1-9, doi.org/10.1007/s10157-019-01726-5
3. (+3) Garcia L., et al., Increased renal damage

- in hypocomplementemic patients with ANCA-associated vasculitis: retrospective cohort study, *Clinical Rheumatology*, <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04636-9>
4. Kronbichler A., et al., Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis, *Autoimmunity Reviews*(2020), <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102495>
5. Millet A., Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L., ș.a., Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split the group?, *Postgrad Med J* 2014; 90:290-296.
6. Monach P.A., Biomarkers in Vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan; 26(1): 24–30. , doi: 10.1097/BOR.0000000000000009
7. Plumb L.A., et al., Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management, *Pediatr Nephrol* (2018) 33:25-39, DOI 10.1007/s00467-016-3559-2
8. (+5) Schinzel V., et al., The profile and clinical outcomes of patients with renal involvement due to IgA vasculitis: is azathioprine a good option for treatment?, *Advances in Rheumatology*, 2019, 59:21, doi.org/10.1186/s42358-019-0064-x
9. Wang H., et al., Urinalysis monitoring in children with Henoch-Schonlein purpura: Is it time to revise?, *Int J Rheum Dis*, 2019; 1-7, DOI: 10.1111/1756-185X.13552
10. Xu P.-C., et al., Pathological severity determines the renal recovery for anti-myeloperoxidase antibody-associated vasculitis requiring dialysis at disease onset: a retrospective study, *BMC Nephrology* (2019) 20:287, <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1487-7>
11. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., ș.a., EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-12.
12. Yakut H.I. et al., Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schonlein purpura related gastrointestinal and renal involvement, *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(2):132-142, dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.139
13. YOO J., et al., Birmingham vasculitis activity score of more than 9.5 at diagnosis is an independent predictor of refractory disease in granulomatosis with polyangiitis, *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2017, 1-13

¹¹LILIA ROMANCIUC, ¹²NINEL REVENCO, ¹ADELA STAMATI

HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS

¹State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”,
Pediatrics Department,
^{1,2}Institute of Mother and Child

SUMMARY

HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Key words: bisoprolol, heart rate variability, supraventricular arrhythmias.

The following research was made upon 50 children, age between 7 and 18 years, with supraventricular arrhythmias: the first group includes 30 children (average age $12,93 \pm 0,52$ years) that have been administered bisoprolol with the average dose 1,25-2,5/mg/24 h and the second group, (average age $13,55 \pm 0,60$ years) that received placebo.

The research results revealed that the arrhythmias has been associated with different symptoms as cardiac pains (90%) and palpitation (88%). The action of bisoprolol on the parameters of heart rate variability has been established by the decreased value of the statistics and spectral indexes that show the activity of the sympathetic vegetative nervous system. The bisoprolol can be recommended to children with symptomatic supraventricular premature beats while being a cardioselective drug with a high selectivity index (1:75).

REZUMAT

VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA COPII CU ARITMII SUPRAVENTRICULARE

Cuvinte-cheie: bisoprolol, variabilitatea ritmului cardiac, aritmii supraventriculare.

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 de copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu aritmii supraventriculare: lotul I, de bază a inclus 30 copii (vârsta medie $12,93 \pm 0,52$ ani), cărora li s-a administrat bisoprolol în doza uzuală 1,25-2,5/mg/24 ore, și lotul II, martor – 20 de copii, (vârsta medie $13,55 \pm 0,60$ ani), care au primit placebo.

Rezultatele studiului au relevat asocierea aritmiilor supraventriculare cu diverse simptome clinice cu predominarea durerilor precordiale (90%) și a palpațiilor (88%). Acțiunea bisoprololului asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac s-a exprimat prin micșorarea indicilor statistici și spectrali caracteristici pentru activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Bisoprololul poate fi recomandat în schema de tratament la copii cu aritmii supraventriculare, fiind un preparat cardioselectiv cu indicele de selectivitate înalt (1:75).

Introduction.

Supraventricular arrhythmias are common and patients are often symptomatic requiring management with drugs and electrophysiological procedures. The heart rate variability represents the measure of variation between two heart beats, that is being estimated by QRS complexes, ECG Holter evaluated in 24h by monitoring[1].

There are two methods of heart rate variability analysis: time domain analysis and frequency domain analysis, with the same importance [1, 2].

The time domain analysis is determined by measuring two normal successive QRS complexes and than calculating the average heart frequency, the difference between the shortest and the longest NN sequence, difference between night and day heart frequency.

The analysis frequency domain offers information about distribution of frequency function power. Spectrum

appreciation of RR variability sequence makes possible a qualitative evaluation of vagus impulse influence on heart rate, showing the activity of sympathetic nervous system [2]. Spectrum analysis allows us to evaluate the vegetative modulation of the heart beat. This can be achieved by a fast transform Fourier in order to separate RR sequence into frequency bands.

Aim of study: evaluation of selective beta-blocker (bisoprolol) on parameters of heart rate variability in children with supraventricular arrhythmias.

Materials and methods: the research was done upon 50 children, age between 7 and 18 years, with the following complains: heart pain, palpitation, irregular heart beat, fatigue, vegetative disturbances (sweating, cold extremities, anxiety, excitability).

The criterias of treatment where the following: sympathetic tonus and hypersympatic vegetative reactivity, supraventricular extrasistoly and ventricular on Holter ECG 24 h monitoring. Two research groups have been formed: I group of 30 children (average age $12,93 \pm 0,52$ years) that have been administrated bisoprolol in usual dosage of 1,25-2,5/mg/24 h and II reasearch group, (average age $13,55 \pm 0,60$ year) that received placebo. The patients have undergone a primary exam at 1 month and than 3 months. Primary and secondary visit included anamnesis, standart clinical exam, ECG, ECOCG with colored Doppler, monitoring Holter ECG 24 h with heart rate variability evaluation and home automatic monitoring of BP in 24 h. The monitoring of patients during the stage of treatment included also the secondary effect evaluation. We can mention that after a month in a patient from the I reasearch group the treatment has been changed by including amiodaron (due to the fact of heart beat disturbances that have appeared and hemodinamic changes), one patient stoped receiving the treatment of an unknown reason and

one patient didn't come at the later visits. In the I research group (children under bisoprolol) after a month 27 children have been evaluated, after 3 months – 27 children. In the placebo group after a month 19 children have been evaluated (one of patients has been taken out due to the lack of compliance), after 3 months – 19 children. So that at the end 46 children have finished the research.

The patients from the research have been divided into three groups according to the age. This way, group I with children between 7-10 years – 11 (22,0%), II group 11-14 years – 16 (32,0%) children and III group patients in late pubertary stage 15-18 years – 23 (46,0%) [Figure 1].

The analysis of children in the research group according to age division determined the prevelage of 15-18 years children in 23 (46,0%) cases, and prevalege in the II group (placebo) of 12 (60,0%) children, with no evident age difference between the groups ($p > 0,05$). The research group with arrhythmias included 30 boys (60,0%) and 20 (40,0%) girls. The sex division revealed some peculiarities (Figure 2).

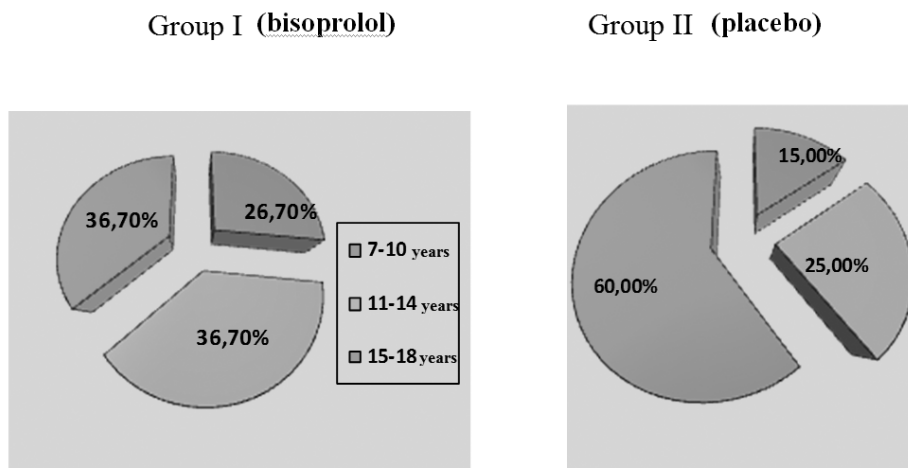


Fig. 1. Group division according to age.

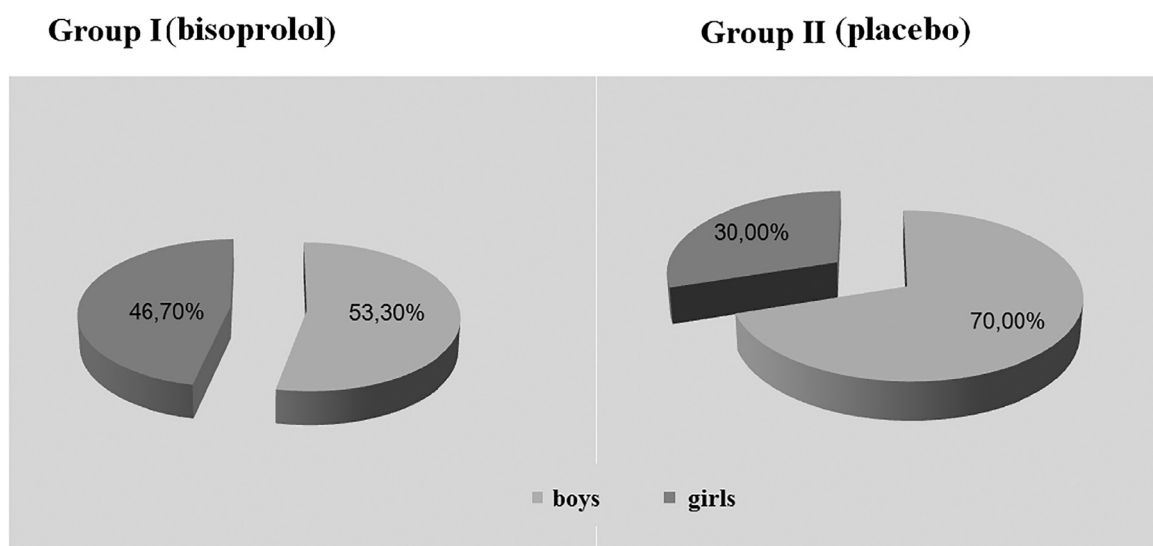


Fig. 2. Division of children by gender.

While analysing the gender of patients we may determine that there were more boys - 16 (53,3%) in the I research group (bisoprolol) and 14 (70,0%) in the II research group (placebo), with small statistic differences ($p > 0,05$). From the start all the children from the research groups with arrhythmias presented heart pains (children with sympathetic tonus and hypersympathic tonus) (90,0%) The pain was of a sharp feature, with the duration of 10-20 minutes, while other factors were associated (emotion, physical effort, hyperventilation, pain without effort) in (80,0%). In 38,0% the pains were without irradiation. Also palpitations were present. So that we have detected palpitations in 88,0% case with a duration of 20-30 minutes in 43,0% cases. Also we have noticed irregularities of heart beat mostly in the morning 37 (74,0%) children.

The heart rate variability (HRV), determines the variation between two heart beats. It has been revealed by analysis of sequent QRS complexes and also by analysing the time domain with statistic parameters appreciation: SDNN = average standart deviation of normal R-R sequences in 24 h and pNN50 = % of neighbour sequences R-R that differ with more than 50 ms, in 24 h. The initial parameters of HRV is shown in the Tabel 1.

initial results from the I group (6,42; 3,87) vs a decrease at patients from the II group (-0,40; -1,28) on placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

This way according to the datas of time domain analysis we determined an increase of the statistic parameters in 24 h. After administarting bisoprolol in patients from the I research group PNN50, we were unable to detect decreased average level of statistic SDNN parameters comparing with the initial datas in the I research group. Long term therapy with bisoprolol showed good results upon the activities of the parasympathic vegetative nervous system and decreased activity of the symphatic system in patients with supraventricular arrhythmias [3].

We have completed the research by evaluating the heart beat rate through spectral analysis of vegetative modulation of heart beat by *Fourier* rapid changing of RR sequences in bands of high frequency (HF), low (LF), very low (VLF) and ratio LF/HF.

The spectral analysis of HRV revealed a higher incidence of low frequency (LF) and very low frequency (VLF) bands in patients with arrhythmias that explains the activity of the sympatic nevous system.

Long term therapy with bisoprolol showed better results in a month of average values of low frequency bands (LF) and very low frequency bans (VLF) with an insignificant

Tabel 1. Statistic parameters dynamics of heart rate variability while long time treatment with bisoprolol

Parameters		I research group			II research group			P
		N	M	m	N	M	m	
SDNN, Ms	initially	30	156,1	6,98	20	182,75	11,6	>0,05
	1 month	27	155,41	6,93	20	176,15	11,02	>0,05
	3 month	27	152,74	6,71	19	178,84	11,68	>0,05
	Δ i-1	27	-1,48	3,96	20	-6,60	5,36	>0,05
	Δ i-3	27	-4,15	5,63	19	-4,89	5,48	>0,05
PNN50, %	initially	30	20,32	2,33	20	27,01	3,0	>0,05
	1 month	27	27,31	2,79	20	26,6	2,95	>0,05
	3 month	27	24,76	2,48	19	26,14	2,98	>0,05
	Δ i-1	27	6,42**	1,85	20	-0,40	0,67	<0,01
	Δ i-3	27	3,87	2,44	19	-1,28	0,65	<0,05

Statistic parameters of time domain of HRV (SDNN și PNN 50) appreciated initially in two research groups didn't differ a lot ($p > 0,05$).

The action of bisoprolol after one month and three months upon SDNN parameters, represents the world estimator of HRV shows a decrease that is more evident while comparing with the initial values of children from the II research group (-6,60; -4,89) vs children from the I research group (-1,48; -4,15), the difference between the initial level of SDNN in the research groups was quite discreat ($p > 0,05$).

Evaluation of statistic parameters in real time PNN50 in dynamics after a month and 3 months by treating with bisoprolol showed a growth while comparing with the

decrease in patients of the I research group (-6502,33 ms) vs (-47,43 ms) from the II research group also results of the I group (-66334,41 ms) vs (-2291,71 ms) II group ($p > 0,05$). Evaluation of average values of spectral parameters (VLF) and (LF) in long term treatment with bisoprolol in 3 months showed an insignificant decrease in I group patients (-43652,07; -6013,42 ms) vs patients from the II group (-3077,73; -71,33 ms) [$p > 0,05$], revealing a decreased activity of the symphatic nervous system in I group patients.

Ratio LF/HF considered as being a parameter of sympathetic- vagal equilibrium, presented decreased average value after a month (-1,34 \pm 0,84) vs (-0,08 \pm 0,11) patients from the II group ($p > 0,05$). After 3 months was

established a decreased average value of LF/HF ratio in children from the I group (-0,44±0,78) vs (-0,03±0,05) children from the II group that represents a balance between symphatic and parasymphatic system.

The datas of the spectral analysis allowed to establish an important decrease of average parameters in children with arrhythmias after a month and three. The action of bisoprolol on HRV spectral parameters has been explained by blockage of the β adrenergic receptors that block the action of the symphatic nervous system and activation of the parasymphatic system.

Conclusions:

1. The research groups were formed from patients with supraventricular arrhythmias with vegetative symphatic tonus and hypersymphatic reactivity with heart pains 90,0%, palpitations in 88,0% and irregular heart beats in 74,0% cases.
2. The analysis of statistic parameters of heart beat variability in long term treatment with bisoprolol showed a change in results in 1 and 3 months: decreased levels of SDNN (-6,60; -4,89) in the placebo group vs (-1,48; -4,15) patients on bisoprolol ($p>0,05$); increased PNN50 in the bisoprolol group (6,42; 3,87)

vs a decreased value in the (-0,40; -1,28) placebo group ($p<0,01$; $p<0,05$).

3. Spectral parameters appreciation of heart rate variability in a month and 3 months while bisoprolol treatment showed a decreased value of parameters LF (-6502,33 ms; -6013,42 ms) vs (-47,43 ms; -71,33 ms) comparing with placebo group ($p>0,05$) and parameters VLF levels in patients on bisoprolol (-66334,41 ms; -43652,57 ms) vs (-2291,71 ms; -3077,53 ms) the placebo group ($p>0,05$).

References:

1. Brugada J. et al. Guidelines on Supraventricular Tachycardia ESC Clinical Practice 2019. In: European Heart Journal, 2019, vol.41, p.655-720.
2. Camm J. et al. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. În: Eur. Heart J, 1996, vol. 17, p. 353-381.
3. The Task Force on Beta – Blockers of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2004, vol. 25, p. 1341-1362.

© Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Elena Halabudenco², Liliana Fuior^{1,2}, Stela Racovitsa¹, V. Egorov^{1,2}, Natalia Barbova^{1,2}, B.M.L. Neamtsu³, M.L. Neamtsu³, Cornelia Calcii^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, ELENA HALABUDENCO², LILIANA FUIOR^{1,2}, STELA RACOVITSA¹, V. EGOROV^{1,2}, NATALIA BARBOVA^{1,2}, B.M.L. NEAMTSU³, M.L. NEAMTSU³, CORNELIA CALCII^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

ROLE OF MEDICO-GENETIC COUNSELING AND PRENATAL SCREENING IN DIAGNOSIS OF RENAL URINARY PATHOLOGY IN FETUS

¹ State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitsanu", Chisinau, Republic of Moldova

² Institute Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

³ Sibiu University, Department of Medicine, Romania

SUMMARY

Key words: medical-genetic counseling, renal urinary pathology, screening, fetus.

Introduction. Prenatal diagnosis of fetal kidney disease (FKD) is a very important field of contemporary medicine, and especially of medical genetics and nephrology. The purpose of this study is to highlight the role of the medical-genetic counseling and prenatal screening in the diagnosis of fetal renal urinary pathology. **Materials and methods.** In the process of the investigation the medical-genetic counseling was used, which aimed to identify the target group, i. e., 573 pregnant women suspected for fetal congenital anomalies including fetal renal urinary diseases, examined in the Institute of Mother and Child, in 2016 – 2019. **Methods:** medico-genetic counseling and prenatal ultrasound screening. **Results.** Clinical-genetic examination and interpretation of paraclinical and ultrasonographic findings allowed the diagnosis of FKD in fetuses in 76 cases. The data obtained indicate that the most frequent FKD diagnosed was renal multicystosis – 14 cases (18.4±4.45%), followed by renal agenesis 11 cases (14.5±4.04%). Among other renal anomalies, the most common were multiple anomalies (MA) associated with renal abnormalities – 10 cases (13.2±3.88%), renal polycystosis – 8 cases (10.5±3.52%), renal hypoplasia associated with oligohydramnios – 4 cases (5.2±2.56%), Potter syndrome – 3 cases (3.9±2.23%), and other FKD – 26 cases (34.2±5.44%), including megacystis, unilateral kidney aplasia, bilateral hydronephrosis, Prune Belly syndrome, etc. In 35 of the cases, pregnancy was interrupted following medical indications. During the medical-genetic counseling, the geneticist, according to the understanding of proband, informed about the degree of risk, the complications and the possibilities of treatment of the child with FKD. The final decision to keep or discontinue the pregnancy rested with the couple, parents and / or future mother. **Conclusions.** Medico-genetic counseling and prenatal ultrasound screening are the most effective diagnostic methods of FKD in fetuses. The methods of prenatal diagnosis, starting with the earliest ontogenetic periods, allow the early detection of FKD, as well as avoiding the birth of children with severe renal urinary pathologies. This method is indicated to prevent the birth of children with FKD.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ И ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДА

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, врожденные пороки, мочевыделительная система, скрининг, плод.

Введение. Пренатальная диагностика врождённых пороков развития мочевыделительной системы (ВПРМС) у плода является довольно важным разделом современной медицины, особенно медицинской генетики и нефрологии. **Целью** данной работы является освещение роли медико-генетической консультации и пренатального скрининга в диагностике врождённых пороков развития мочевыделительной системы у плода. **Материалы и методы.** В процессе исследования использовалась медико-генетическая консультация, целью которой было выявить целевую группу – 573 беременных, подозреваемых на врождённые пороки развития плода, в том числе мочевыделительной системы, отправленных на обследование в Институт Матери и Ребенка в 2016-2019 гг. Методы состояли в применении медико-генетического консультирования и пренатального ультразвукового скрининга. **Результаты.** Клинико-генетическое исследование и интерпретация параклинических и ультразвуковых данных позволили поставить диагноз ВПРМС у плода в 76 случаях. Полученные данные показыва-

ют, что наиболее частым диагнозом ВПРМС у плода был почечный мультикистоз – 14 случаев (18,4±4,45%), агенезия почек – 11 случаев (14,5±4,04%). Среди других пороков развития почек наиболее распространены: множественные аномалии развития при наличии аномалий почек – 10 случаев (13,2±3,88%), поликистоз почек – 8 случаев (10,5±3,52%), гипоплазия почек, связанная с маловодием – 4 случая (5,2±2,56%), синдром Поттера – 3 случая (3,9±2,23%) и другие ВПРМС – 26 случаев (34,2±5,44%), в том числе гигантская киста, односторонняя аплазия почки, двухсторонний гидронефроз, синдром Prune Belly и др. В 35 случаях беременность была прервана по медицинским показаниям. Во время медико-генетического консультирования врач-генетик, в соответствии с пониманием пробанда, информировал его о степени риска, осложнениях и возможностях лечения ребенка с ВПРМС. Окончательное решение о сохранении или прерывании беременности принимается парой, родителями и / или будущей матерью. *Выводы.* Медико-генетическая консультация и пренатальный ультразвуковой скрининг являются наиболее эффективными методами диагностики ВПРМС у плода. Проведение пренатальной диагностики, начиная с самых ранних онтогенетических периодов, позволяет заблаговременно обнаружить ВПРМС, а также избежать рождения детей с тяжелой патологией мочевыделительной системы. Этот метод показан для предотвращения рождения детей с ВПРМС.

REZUMAT

ROLUL CONSULTULUI MEDICO-GENETIC ȘI AL SCREENINGULUI PRENATAL ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGILOR RENOURINARE LA FĂT

Cuvinte cheie: consult medico-genetic, patologii renourinare, screening, făt.

Introducere. Diagnosticul prenatal al patologiilor renourinare (PRU) la făt reprezintă un compartiment destul de important al medicinei contemporane, și în special al geneticii medicale și nefrologiei. *Scopul* lucrării de față constă în evidențierea rolului consultului medico-genetic și al screeningului prenatal în diagnosticul patologiei renourinare la făt. *Material și metode.* În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 573 de gravide cu suspjecție pentru malformații congenitale fetale, inclusiv patologii renourinare la făt, trimise spre examinare la Institutul Mamei și Copilului, în perioada 2016-2019. Metode: consultul medico-genetic și screeningul ecografic prenatal. *Rezultate.* Examinarea clinico-genetică și interpretarea rezultatelor paraclinice și ultrasonografice au permis diagnosticarea PRU la feteși în 76 de cazuri. Datele obținute denotă că cea mai frecventă PRU diagnosticată a fost multicistoza renală – 14 cazuri (18,4±4,45%), urmată de agenizia renală – 11 de cazuri (14,5±4,04%). Dintre alte patologii malformative renale, cele mai frecvente au fost: MCM, asociate cu anomalii renale – 10 cazuri (13,2±3,88%), polichistoza renală – 8 cazuri (10,5±3,52%), hipoplazia renală asociată cu oligoamnios – 4 cazuri (5,2±2,56%), sindromul Potter – 3 cazuri (3,9±2,23%), și alte PRU – 26 de cazuri (34,2±5,44%), inclusiv: megacistis, aplazia unilaterală a rinichiului, hidronefroză bilaterală, sindromul Prune Belly etc. În 35 din cazuri s-a recurs la întreruperea sarcinii după indicații medicale. În cadrul consilierii, medicul genetician a informat, pe înțelesul probandului, despre gradul de risc, complicațiile și posibilitățile de tratament al copilului cu PRU. Decizia finală de a păstra sau a întrerupe sarcina a revenit cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. *Concluzii.* Consultul medico-genetic și screeningul ecografic prenatal reprezintă cele mai eficiente metode de diagnostic al PRU la feteși. Efectuarea unui diagnostic prenatal, începând cu perioade ontogenetice precoce, permite depistarea timpurie a PRU, prevenirea nașterii copiilor cu patologii renourinare severe.

Introduction.

Prenatal diagnosis of fetal renal urinary pathologies (RUP) represents a very important compartment of modern medicine, and especially of medical genetics and nephrology. Currently in the Republic of Moldova there are a large number of children with RUP, and their incidence remains constant over the last decades [8]. In recent decades in the Republic of Moldova the rate of congenital anomalies remains consistently high, ranking second in the structure of infant mortality, i. e.: in 2009 – 27%, in 2010 – 29,4%, in 2011 – 27,1% and in 2012 – 36,4% [8]. In 2016-2019 in the structure of congenital anomalies in the Republic of Moldova was dominated by cardiovascular anomalies, i. e., 26%, followed by

anomalies of the osteomuscular system (19%), multiple anomalies (18%), and anomalies of the urinary system (12%). In the same period, there was also a trend to increase the incidence of renal system anomalies – from 4,5% in 2011 to 9,4% in 2012 and up to 12,43% in 2019.

To date prenatally diagnosed renal urinary congenital anomalies (PDRU) are still not enough researched, especially in the Republic of Moldova. Prophylaxis of renal urinary congenital anomalies (RUCA) during pregnancy is performed at the population level using non-invasive and invasive prenatal diagnostic technologies (PD) [1]. PD can resolve a large volume of important problems and critical aspects related to the prophylaxis of fetal pathologies and the prevention of the birth of children with various pathologies

and pathological conditions including congenital anomalies of the renal urinary system [7]. Among the most commonly invasive PD methods amniocentesis is used to study of fetal cariotype at 16 – 18 weeks of pregnancy. Fetal ultrasound and biochemical screening, i. e., double and triple test are among of more widely used and informative methods of non-invasive PD for diagnosing ultrasound markers of some fetal RUCA. These methods of PD are considered to be safe and widely applied tests, and geneticist during the medical-genetic counseling conducts comprehensive and accurate information of the proband keeping in mind his fully understanding about the role, advantages, degree of risk, indications and contraindications of these investigations [2].

An important role in this process of information and promotion of effective methods of prophylaxis and working with the population plays the geneticist, in the framework of the genetic counseling. The medical-genetic counseling is the main point in the comprehensive medical service for pregnant women aiming to prophylaxis of hereditary diseases and fetal anomalies, including fetal RUCA [1, 4]. The essence of the medical-genetic counseling is in determining the prognosis of the birth of a child with hereditary and congenital pathologies, explaining the possibility of an unfavorable development of pregnancy and, in case of confirmation of a pathological pregnancy, in the aid of the woman or family to make a decision regarding the birth of the child [5, 11]. A difficult and crucial task in the process of antenatal verification of the fetal RUCA is the selection of a group of “fatal abnormalities” that require discussion about the need to terminate pregnancy or articulate the need to terminate the pregnancy on a medical indications [10].

The interest of pediatric geneticists and urologists in studying the antenatal period of the development of urinary system anomalies has contributed significantly to the increase in the quality of prenatal diagnosis of these conditions [6, 12]. Prenatal diagnosis of malformations of the fetal urinary system certainly requires the participation of a pediatric urologist in diagnosis and decisions about tactics, as well as the development of a system of organizing measures to

ensure the introduction and practical use of the system of prenatal counseling [3].

The aim of this study is to highlight the role of medical-genetic counseling and prenatal screening in the diagnosis of fetal renal urinary pathology.

Materials and methods.

In the investigation process, the medical-genetic counseling was used, which aimed to identify the target group – 573 pregnant women with suspected fetal anomalies, including fetal renal urinary pathology, addressed for investigation to the Institute of Mother and Child, between 2016 and 2019.

Results and discussions.

Clinical-genetic investigation and interpretation of paraclinical and ultrasonographic results allowed the diagnosis of RUCA in fetuses in 76 cases. The data obtained show that the most common RUCA diagnosed was renal multicystosis in 14 cases (18,4±4,45%), followed by renal agenesis in 11 cases (14,5±4,04%). Of the other renal malformative pathologies, the most common were multiple congenital anomalies associated with renal malformations in 10 cases (13,2±3,88%), polycystic kidney disease in 8 cases (10,5±3,52%), renal hypoplasia associated with oligohydramnios in 4 cases (5,2±2,56%), Potter syndrome in 3 cases (3,9±2,23%), and other RUCA in 26 cases (34,2±5,44%), including: megacystis, unilateral kidney aplasia, bilateral hydronephrosis, prune belly syndrome, etc. In 35 cases, termination of pregnancy was used for medical reasons. During the medical-genetic counseling the geneticist in the medical-genetic counseling conducts comprehensive and accurate information of the proband keeping in mind his fully understanding about the risk, complications and possibilities of treatment of RUCA in children. The final decision about the pregnancy can be taken by the couple, parents and/or future mother.

Common fetal anomalies of the kidneys and urinary tract comprise a complex spectrum of abnormalities that can be detected prenatally by ultrasound. These anomalies can affect the production of amniotic fluid which can

Table 1. Fetal renal urinary pathologies which are diagnosed using prenatal USG (number of the cases)

Fetal renal and urinary pathology	2016	2017	2018	2019	Total (cases)
Multicystic kidneys	4	3	3	4	14
Renal agenesis	3	3	2	3	11
MA associated with renal anomalies	3	2	2	3	10
Polycystic kidney disease	2	2	2	2	8
Renal hypoplasia associated with oligohydramnios	2	1	-	1	4
Potter sindrome	1	-	1	1	3
Others fetal RUCA	7	6	6	7	26
Total (cases)	22	17	16	21	76

lead to oligohydramnios or anhydramnios, resulting to fetal pulmonary hypoplasia and possibly abnormal development of other fetal structures.

The development of the fetal urinary tract is a complex process and is therefore associated with a substantial inevitable risk of congenital anomalies. Fetal anomalies of renal system makeup to 20% of all fetal congenital anomalies and are revealed in 3 – 4% of all pregnancies.



Fig. 1. Pyelectasis in the fetus.

The frequency of common anomalies of renal and urinary system in the fetus which are detected prenatally observed with frequency of 0,1 – 2,3% [1, 2]. Urine produced by the fetal kidneys is a major contributor to the volume of amniotic fluid in the second and third trimester of pregnancy. Therefore, any structural or functional defects of the fetal urinary tract can lead to a substantial reduction in the volume of amniotic fluid, i. e., oligohydramnios or anhydramnios, which in turn can cause fetal pulmonary hypoplasia, as well as the abnormal development of several other fetal structures [3]. Fetal oligohydramnios or anhydramnios is associated with a severe outcome, with a reported mortality rate of 30 – 60% [4]. Precise diagnosis of common fetal anomalies of the kidneys and urinary tract is essential for parental counseling, proper pregnancy management and appropriate birth planning with a multidisciplinary team.

Anomalies of urinary system occupy one of the leading places in the structure of chronic kidney disease and causes of disability in children with congenital malformations. The relevance of the problem studied is determined by the progressive increase in the number of diseases, which are related etiologically and pathogenetically to the pathology of antenatal development.

Fetal pyelectasis usually consists of a slight enlargement of the central area of the kidney. Enlarging may be the result of the obstruction of urinary tract on the way from the kidneys to the bladder, especially in place of junction of renal pelvis and ureter. This causes extension of renal pelvis by urine pressure. Reflux of urine is also possible, i. e., return of urine from the bladder to the kidneys. Fetal pyelectasis requires follow-up, but not always need for treatment. Often the finding disappears spontaneously

and has no negative impact on the fetus. As the increase in size is the result of pressure caused by obstruction of urine flow, surgery to correct the obstruction is often necessary after birth.

Below we will also present some cases of renal and urinary pathology diagnosed prenatally using the ultrasonography at the Institute of Mother and Child.

Megaureter or the dilated ureter is an anomaly of one



Fig. 2. Megaureter.

or both ureters of a fetus. A megaureter is an extended or enlarged ureter that does not function normally. The diameter of a megaureter is usually more than 10 millimeters. Postnatal complications associated with the megaureter include reflux of urine into the kidneys and accumulation of urine inside the obstructed ureter. As a complication the pathology can cause a urinary tract infection. In some children megaureter can eventually lead to renal insufficiency.

Ultrasonographic markers of fetal RUCA are well described in the literature. Cystic dysplasia can be diagnosed in the presence of multiple cysts in the projection of the kidneys, observing of modified and enlarged kidneys. In the cases of unilateral kidney pathology, e. g., multicystic changes and renal aplasia, the absence of oligohydramnios is the factors that confirm the preservation of the functional state of a single kidney which have a favorable prognosis for the fetus and subsequently for the child.

One of the most serious congenital anomalies of the urinary system is bilateral renal agenesis. This abnormality can be isolated, but may also be observed in combination with other fetal syndromes and genetic abnormalities, including cardiovascular (15%) and musculoskeletal anomalies (40%), e. g., feet deformations. Less common associations include diaphragmatic hernia, tracheoesophageal fistula, hydrocephalus, myelomeningocele and duodenal atresia. The occurrence of renal agenesis with other abnormalities has been described as the association VACTERL, which refers to the association of vertebral abnormalities, anal atresia, heart defects, tracheoesophageal fistula or esophageal atresia, renal and radial anomalies and limb defects [10,

11]. Fetuses with bilateral renal agenesis present the Potter phenotypic sequence, which is characterized by retroposition of mandibular, a receding chin, low-set ears, wide-distance eyes with epicanth folds and a wide nasal bridge. These facial features are due to a lack of amniotic fluid, which, in normal development, protects the fetus' face from injuries to the uterine walls [12]. The absence of both kidneys and renal arteries can be detected in the paravertebral regions using ultrasound (Fig. 2). In the process of growing in an empty renal fossa, the adrenal glands stretch longitudinally, taking an elongated shape, i. e., "the lying position". In some cases, the elongated adrenal glands can take an ovoid form, simulating the appearance of the kidneys. Severe oligohydramnios is usually observed in the establishment of bilateral renal agenesis. Oligohydramnios tends to be more evident after 16 weeks of gestation, since the initial production of urine by the placenta gradually decreases until then, without the viable kidneys being able to perform this function. With the development of ultrasound diagnosis and monitoring of the fetus in the early stages of pregnancy, it is possible to identify congenital pathology of the urinary system even in utero. Antenatal urology, as combining of prenatal diagnosis and pediatric urology, gave a powerful incentive to the study of the development

of urinary system anomalies in the antenatal period, which allows determining the prognosis of the revealed pathological condition. This will be a real measure to reduce the number of severe defects using prevention, prenatal correction, informed and early treatment in the postnatal period or the termination of fatal conditions incompatible with life.

The informative periods of ultrasonographic visualization of fetal RUCA are ultrasound at $11 \div 13 + 6$, $18 \div 21$ and $30 \div 34$ weeks of gestation. Subsequently, screening of a pregnant woman is used, to address the problem of prenatal counseling and participation of a team of a neonatologist (urologist) surgeon, and determining the tactics of pregnancy and childbirth.

Cases of fetal megacystis were diagnosed during the informative periods of fetal visualization. Approximately 50% of pregnancies with megacystis ceased, but this proportion varied taking into account important factors such as oligohydramnios, gestational age, degree of bladder enlargement, hyperecogenic kidneys, cariotype and gender.

Clinical congenital anomalies of the fetus can be divided into: a) favorable, i. e., anomalies which are compatible with life after birth and not requiring serious surgical treatment; (b) conditionally unfavorable, i. e., with a real possibility of normal development of the child after appropriate surgical or other assistance, and c) unfavorable with serious defects, incompatible with life after birth under any conditions or leading to severe disability of the child.

Hyperecogenic kidneys is a serious problem faced by geneticists, obstetricians and urologists in the counseling of pregnant women following the ultrasound prenatal diagnosis of fetal abnormalities with an uncertain prognosis. This underlines the need to base prenatal counseling on prenatal cohorts with long-term postnatal follow-up. Firstly, fetal ultrasound usually fails to provide an accurate explanation of etiological causes, and the diagnosis of fetal hyperecogenic kidneys can result from a variety of causes. Secondly, within each etiological group, there is a wide range of postnatal outcomes, from more



Fig. 3. Megacystis.



Fig. 4 and 5. Hyperecogenic kidneys.

severe cases causing postnatal terminal renal failure, leading to perinatal death, to the mildest cases, which can remain clinically undetectable over a long period of time. Ultrasound investigation is carried out in the following terms – a) at 11 – 14 weeks when can be detected the most severe abnormalities of kidney development, e. g., renal agenesis, b) at 18 – 20 weeks when can be detected most malformations with dimensions of the defect is more than 1 – 2 cm, e. g., multicystic kidney disease, multiple congenital anomalies, associated with renal malformations, renal hypoplasia associated with oligohydramnios, and c) at 30 – 34 weeks when can be detected the defects which earlier were small in dimensions, e. g., polycystic kidney disease, Potter syndrome, and other fetal RUCA. Rate of diagnosis of congenital renal malformations is 1) at 10 – 14 weeks from 3 to 10%; 2) at 20 – 24 weeks from 45 to 60%; 3) at 30 – 34 weeks from 25 to 30%, and 5) defects which are not were detected depends on the quality of the ultrasound and the nature of the defect – from 15% to 30% of all the cases of fetal RUCA. Thus, not all renal urinary malformations can be diagnosed using ultrasound, so the cases with more extensive defects are diagnosed earlier, and the dimensions of the defect have a relative significance as the surgical correction is possible, and the prognosis for the child depends primarily on the clinical significance of the affected organ/organs.

Conclusions:

1. Medical-genetic counseling and prenatal ultrasound screening are the most effective methods of diagnosis of RUCA in fetuses. Using a prenatal diagnosis from the earliest term of pregnancy allows the early detection of RUCA as well as avoiding the birth of children with severe renal urinary pathologies. This method is indicated for the prevention of the birth of children with RUCA.
2. The specification of a monitoring program for pregnant women at the antenatal stage allows the diagnosis of RUCA in the fetus in 100% of cases. The prenatal medical-genetic counseling is very important as it is facilitate understanding of the tasks assigned to this program and the specialized surgical approach of a newborn child with RUCA in the postnatal period.
3. The approach in a multidisciplinary team consisting of geneticist, obstetrician, professional in ultrasonography, urologist, and surgeon of a newborn with RUCA

ensures of an effective and early treatment, as well as the choice of the optimal method for correcting congenital anomalies of the urinary system and the evaluation of immediate and long-term outcomes of treatment.

Bibliography.

1. Chaumoitre K, Brun M, Cassart M, et al. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:911–917.
2. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:732–738.
3. Coelho GM, Bouzada MCF, Pereira AK, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1727–1734.
4. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, et al. Renal aplasia is the predominant cause of congenital solitary kidneys. *Kidney International.* 2002;61:1840–1844.
5. Lee RS, Cendron M, Kltnamon DD, et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2006;118:586–593.
6. Morris RK, Tonks A, Kilby MD, et al. Fetal lower urinary tract obstruction: an epidemiological population based study for outcome. *Reprod Sci.* 2011;18:366A.
7. Nguyen HT, Herndon CDA, Cooper C, et al. The society for fetal urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2010;6:212–231.
8. Situația copiilor din Republica Moldova în anul 2008. [citat: 24 Decembrie, 2019]; Disponibil pe Internet: <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&tid=2623>
9. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A et, et al. Renal injury in children with a solitary functioning kidney- the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1533–1541.
10. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Eng J Med.* 2004;350:151–164.
11. Wollenberg A, Neuhaus TJ, Willi UV, et al. Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:483–488.
12. Yuksel A, Batukan C, et al. Sonographic findings of fetuses with an empty renal fossa and normal amniotic fluid volume. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:525–532.

CRISTIAN BERGHEA-NEAMȚU¹, OLGA CÎRSTEA², LUMINIȚA DOBROTĂ¹

REFLUXUL VEZICOURETERAL PEDIATRIC

*Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină¹
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău²*

REZUMAT

Cuvinte-cheie: reflux vezicoureteral, imagistică, opțiuni terapeutice.

Actualitatea temei. Refluxul vezicoureteral este o afecțiune prezentă de la naștere (chiar din perioada fetală) care, pe parcursul perioadei copilăriei, conduce la o morbiditate substanțială, respectiv infecția de tract urinar și cicatrizarea renală. *Materialul și metoda* constau în inventarierea datelor din literatura medicală recentă privind clasificarea, fiziopatologia, etiologia, epidemiologia, datele clinice, imagistica, tratamentul și monitorizarea pe termen lung a refluxului vezicoureteral la copil. *Rezultate.* Standardul de diagnostic este reprezentat de imagistică, prin evidențierea gradelor de severitate ale refluxului vezicoureteral. *Concluzii.* Opțiunea terapeutică și monitorizarea pe termen lung se stabilesc în funcție de gradele de severitate ale refluxului.

SUMMARY

PEDIATRIC VESICOURETRAL REFLUX

Key words: vesicoureteral reflux, imaging, therapeutic options.

Theme topicality. Vesicoureteral reflux is a condition present from birth (even from the fetal period) which, during childhood, leads to a substantial morbidity, namely urinary tract infection and kidney scarring. *Material and methods* consist in inventory of recent literature medical data on classification, pathophysiology, etiology, epidemiology, clinical data, imaging, treatment and long-term monitoring of vesicoureteral reflux in children. *Results.* The diagnostic standard is represented by imaging, by highlighting the degrees of severity of the vesicoureteral reflux. *Conclusions.* The therapeutic option and long-term monitoring are determined by the severity of the reflux.

Introducere.

Refluxul vezicoureteral (RVU) este o afecțiune anatomică și funcțională care poate duce la o morbiditate substanțială, atât infecția acută, cât și sechele ale nefropatiei de reflux (hidronefroză). Hidronefroza este adesea identificată prenatal prin intermediul ultrasonografiei. Dacă standardul de diagnostic în infecția de tract urinar (ITU) include prezența piuriei, bacteriuriei cantitative (urocultura), la baza diagnosticului RVU stau studiile imagistice. Protocolul de tratament în ITU urmărește infecția acută, infecția recurentă și situațiile particulare (bacteriuria asimptomatică). Opțiunile de tratament în RVU includ chirurgia antireflux deschisă, printr-o abordare extravezicală sau intravezicală, și tratamentul antireflux endoscopic.

Clasificarea RVU este următoarea:

1.1. Reflux primar, cu tract urinar inferior care funcționează normal

1.2. Reflux secundar, asociat sau cauzat de un tract urinar inferior obstrucționat sau cu funcționalitate redusă (valve uretrale posterioare).

În ambele condiții, joncțiunea ureterovezicală (JUV) nu funcționează ca o valvă unidirecțională, oferind bacterii-

lor tractului urinar inferior acces la tracturile superioare sterile.

Fiziopatologie.

Ureterul distal normal trece printr-un tunel submucos înainte de a se deschide în lumenul vezicii urinare prin orificiul ureteral. Dacă lungimea tunelului submucosal sau suportul său muscular sunt inadecvate, mecanismul valvei este incompetent, rezultând reflux. Măsurările anatomice sugerează că raportul dintre lungimea tunelului și diametrul ureteral trebuie să fie de cel puțin 5:1 pentru a preveni refluxul. Această observație fundamentală este baza pentru aproape toate procedurile chirurgicale pentru corectarea tulburării.

Dincolo de stadiul fetal, refluxul anatomic singur produce rareori leziuni renale (cicatrizare renală). Cicatrizarea poate rezulta dintr-un singur episod de pielonefrită, în special la pacienții foarte tineri. Ransley și Risdon au numit această întâmplare drept efectul „big bang”¹¹. Cele mai multe cicatrice tind să apară la polii renali, unde anatomia papilelor renale permite fluxul de urină în canalele colectoare. Acest fenomen este denumit reflux intrarenal și el facilitează accesul bacteriilor patogene.

Etiologie.

Nu se cunoaște cauza defectului refluxului primar. Existența unei componente genetice este indicată de rata mare de reflux la rudele pacienților cu reflux, dar mecanismul de transmitere nu este clar. A fost investigată și posibilitatea ca ITU să provoace reflux, deoarece refluxul a fost detectabil doar în timpul unui episod de cistită. Cu toate acestea, majoritatea specialiștilor consideră că ITU și RVU sunt variabile independente.

Epidemiologie.

Prevalența generală a RVU nu este cunoscută, deoarece mulți copii sunt asimptomatici, iar testele invazive necesare pentru diagnostic sunt efectuate numai atunci când sunt indicate clinic. Incidența refluxului este clar influențată de factori genetici. Frații copiilor cu RVU au un risc de 25-33% de a avea și ei RVU, în timp ce descendenții părinților cu reflux au o incidență de 66% (mai mare la sexul feminin). Chiar și atunci când sunt asimptomatici, acești frați și descendenți pot avea reflux de grad înalt și adesea au cicatrice renale la evaluare.⁸

RVU este mai frecventă la sugari, prevalența scăzând odată cu vârsta. Studii au raportat cifre de prevalență de 70% la pacienții mai mici de 1 an, 25% la pacienții cu vârsta de 4 ani, 15% la cei cu vârsta de 12 ani și 5,2% la pacienții adulți.¹³ Sexul masculin este mai susceptibil de a avea RVU (29% față de 14% la sexul feminin) și grade mai mari de RVU diagnosticate la vârste tinere, dar rezolvarea chirurgicală este mai facilă.

(DMSA) a demonstrat că singurul factor de risc independent pentru formarea cicatricelor renale după pielonefrită acută a fost prezența RVU. Gradul de reflux a fost asociat semnificativ cu prevalența cicatricelor renale. VCUG este recomandat după confirmarea primului episod acut de infecție cu scintigrafie DMSA.¹⁰

Criteriul standard în diagnosticul RVU este VCUG care oferă detalii anatomice precise și permite clasificarea refluxului în cinci grade (figura 1):¹⁷

- gradul I - reflux în ureter nondilatată; pelvisul renal și calicele sunt normal configurate anatomic
- gradul II - reflux în pelvisul renal și calice fără dilatație
- gradul III - reflux cu dilatație ușoară până la moderată și redresare minimă a ureterului și pelvisului renal, iar calicele sunt aplatizate
- gradul IV - reflux cu tortuozitate ureterală moderată și dilatare a pelvisului și calicelor
- gradul V - reflux cu dilatație severă de ureter, pelvis și calice.

Gradele IV și V de reflux poartă numele de reflux dilatant, având în vedere ectazia impresionantă a sistemului uretero-pielo-caliceal.

Scintigrafia renală cu DMSA are două indicații principale:

- identificarea și monitorizarea cicatrizării renale;
- instrument de diagnostic al episoadelor de pielonefrită acută.

În ultimul timp, tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni (SPECT) tinde să ofere o rezoluție și o precizie mai mare în detectarea cicatrizării renale.

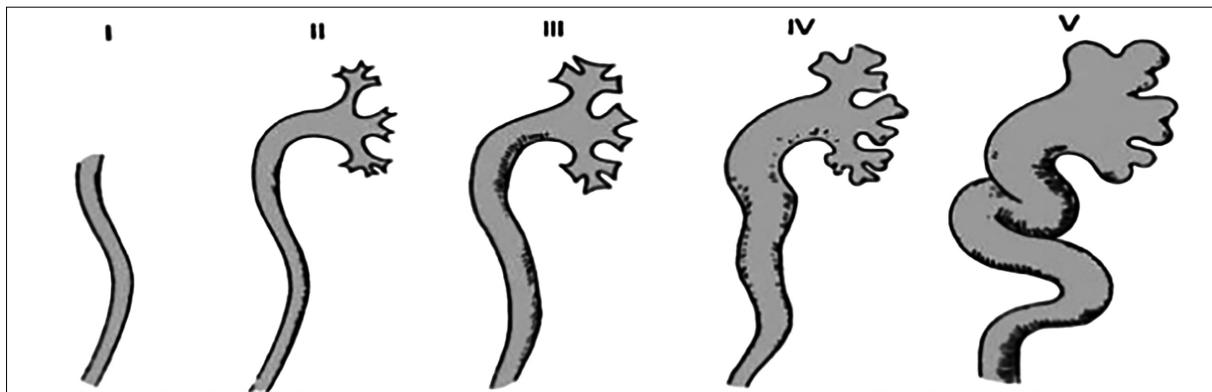


Fig. 1. Gradele de reflux vezico-ureteral

Date clinice.

Simptomatologia este variabilă: de la pacienți asimptomatici până la sensibilitate abdominală, în flancuri și posibilă palpabilitate a rinichilor. Diagnosticul depinde, în esență, de investigațiile imagistice.

Imagistica.

Imagistica este baza diagnosticului și a managementului RVU: ultrasonografia renală și vezicală, uretrocistografia micțională (VCUG). Imagistica este indicată la toți copiii mai mici de 5 ani, copii de orice vârstă cu ITU febrilă și băieți de orice vârstă cu ITU. În plus, copiii cu hidronefroza identificată prenatal trebuie evaluați postnatal.

Utilizarea scintigrafiei cu acid dimercaptosuccinic

Cistoscopia a fost considerată mult timp a fi un element de bază de evaluare pentru RVU. S-a crezut că poziția și forma orificiilor ureterale sunt corelate cu gradul și prognosticul RVU. Cistoscopia este uneori efectuată în momentul intervenției chirurgicale de reimplant ureteral pentru a identifica anomalii anatomice suplimentare, cum ar fi duplicarea și ectopia ureterală. Cu toate acestea, în evaluarea RVU nu este necesară cistoscopia.

Tratament.

Tratamentul copiilor cu RVU are ca scop prevenirea infecțiilor renale, afectării rinichilor și a complicațiilor leziunilor renale. Opțiunile de tratament includ supravegherea, terapia medicală și terapia chirurgicală. Walker a

rezumat principiile generale ale managementului la copiii cu RVU, după cum urmează:¹⁵

- rezoluția spontană a RVU este frecventă la copiii mici, dar este mai puțin frecventă la pubertate;
- este puțin probabil ca refluxul sever să se rezolve spontan;
- refluxul steril, în general, nu duce la nefropatie de reflux;
- profilaxia cu antibiotice pe termen lung la copii este sigură;
- chirurgia pentru corectarea RVU este salvatoare.

Rezolvarea RVU depinde de numeroși factori, inclusiv vârsta, sexul, gradul de reflux, episoadele de ITU din istoricul personal, precum și alți factori. În general, RVU de grad scăzut (grad I-II) are rate mari de rezoluție spontană (de obicei > 80%).

Deși nu s-au efectuat studii care să stabilească eficacitatea antibioterapiei profilactice pentru prevenirea ITU sau a cicatrizării renale, câteva decenii de practică clinică au demonstrat că profilaxia antibiotică este de obicei bine tolerată, iar clinicienii ar prefera, de obicei, să ofere cel puțin un tratament decât să nu ofere niciunul.

Tratamentul medical cu antibiotice profilactice rămâne elementul principal al managementului inițial al RVU. Deoarece RVU se rezolvă spontan la majoritatea copiilor, managementul medical permite ca istoricul natural să își urmeze cursul, oferind, în același timp, o măsură de protecție împotriva ITU recidivante și a leziunilor renale.

Profilaxia trebuie începută odată ce un copil a finalizat tratamentul ITU inițial, de atac, și continuată cel puțin până când imagistica evidențiază RVU. Dacă nu se observă RVU, profilaxia este întreruptă. Dacă RVU este prezent, antibioticele profilactice sunt continuate până când este prezentă una din următoarele situații:

- RVU s-a rezolvat spontan
- RVU este corectat chirurgical
- vârsta mare, când profilaxia nu mai este considerată necesară.

Practic, toți copiii cu diagnostic de reflux de gradele I-IV, precum și unii cu reflux de gradul V, necesită tratament antibiotic, cu doză la o pătrime din doză terapeutică de atac. Urmărirea imagistică se face cu ultrasonografie renală și VCUG la fiecare 12-18 luni.

La băieții cu RVU persistent, care nu au avut ITU recurente, antibioticele sunt deseori întrerupte pe măsură ce băieții se apropie de pubertate.

Rolul profilaxiei antibiotice nu este pe deplin elucidat. Mai multe studii nu au reușit să găsească nicio evidență de scădere a incidenței ITU la copiii cu RVU care primesc antibiotice.

În 2014, au fost publicate rezultatele studiului Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR).¹ Acest studiu randomizat, controlat, a arătat că profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol a fost asociată cu o scădere cu aproximativ 50% a incidenței ITU recidivante la copiii cu RVU, în comparație cu placebo. Nu

a fost observată însă nicio diferență de cicatrizare renală între grupurile de studiu.¹

Unii autori au sugerat că profilaxia continuă cu doze reduse de antibiotice poate avea un efect negativ asupra creșterii copiilor cu RVU.⁷ Cu toate acestea, alte studii nu au găsit nicio dovadă că profilaxia afectează creșterea în greutate.⁵ Controversele privind profilaxia antibiotică pentru ITU există încă, în ciuda faptului că rolul antibioticelor în tratamentul acut al ITU nu este discutabil, și că neinstituirea antibioterapiei adecvate în ITU este asociată cu cicatrizare renală.

Tehnica endoscopică. Cea mai amplă schimbare în tratamentul RVU a fost creșterea rapidă a utilizării tratamentului endoscopic, cu dextranomer/copolimer al acidului hialuronic (DHA).¹² Beneficiile tratamentului endoscopic sunt: timp procedural scurt, morbiditate scăzută, rată de succes comparabilă cu tehnica deschisă și păstrarea opțiunii pentru reparații chirurgicale deschise ulterioare.

Unii clinicieni pledează pentru tratamentul endoscopic ca tratament inițial pentru RVU recent diagnosticat. Tehnicile endoscopice implică injectarea unei substanțe voluminoase în peretele posterior muscular al joncțiunii ureterovezicale. Efectul „bulking” rezultă comprimarea lumenului ureteral și oferă un substitut pentru susținerea musculară normală a ureterului transmural. O metaanaliză a peste 5.000 de pacienți care au urmat un tratament endoscopic cu injectare a constatat o rată de succes de 74% după o injecție și 85% după mai multe injecții.⁶ Majoritatea studiilor au stabilit că ratele de succes sunt mai mici la pacienții cu grade mari de RVU (adică, foarte probabil, pacienții care au nevoie de chirurgie antireflux): 63% după o injecție pentru RVU de gradul IV.⁶

Copolimerul polialcoolic poliacrilat (PPC) a fost studiat ca agent de încărcare alternativ.^{3,9,16} Rezultatele sugerează că PPC este asociat cu rate de succes mai mari decât DHA, dar cu un risc mai mare de obstrucție JUV.

Copiii care urmează tratament antireflux endoscopic au nevoie de urmărire continuă. Ei necesită imagini postprocedurale, inclusiv VCUG la 3-4 luni. Pacienții trebuie să continue profilaxia antibiotică până la confirmarea rezoluției RVU.

Studiile privind injecția endoscopică de DHA au descoperit că 25% dintre copiii cu RVU considerat vindecat la VCUG inițial (la 3-4 luni) au recidivat la VCUG de la 12 luni. Motivele eșecului tardiv al terapiei endoscopice sunt incerte, dar pot include reabsorbția materialului injectat, migrarea materialului injectat sau factori secundari care țin de pacient. Unii clinicieni recomandă VCUG suplimentar la 12-18 luni după tratamentul endoscopic din cauza îngrijorărilor legate de durabilitatea implantului DHA. Efectele adverse întârziate ale terapiei antireflux DHA par a fi mai puțin frecvente. Cu toate acestea, unele studii au observat că implanturile DHA se pot calcifica producând un aspect înșelător la examinarea computer tomografică.

Chirurgia antireflux deschisă.

Indicațiile includ următoarele:

- ITU febrilă avansată, în ciuda profilaxiei antibiotice adecvate;

- reflux sever (gradul V sau gradul IV, bilateral), care este puţin probabil să se rezolve spontan, mai ales dacă este prezentă cicatrizarea renală;
- reflux uşor sau moderat la sexul feminin ajuns la pubertate, în ciuda mai multor ani de observaţie;
- nerespectarea tratamentului antibiotic profilactic sau a programelor de supraveghere;
- aspect renal de cicatrice noi.

Practic, tehnica antireflux deschisă implică reconstrucţia JUV pentru a crea un tunel submucos prelungit pentru ureter, care funcţionează ca o valvă unidirecţională pe măsură ce vezica se umple.

Deşi mai multe studii au arătat că o intervenţie chirurgicală antireflux scade incidenţa pielonefritei, studiile randomizate ale profilaxiei antibiotice versus terapia chirurgicală plus profilaxia antibiotică nu au arătat diferenţe în dezvoltarea ITU afebrile, cicatrizare renală sau insuficienţa renală.

Reparaţie intravezicală.  n abordarea intravezicală, vezica este deschisă anterior printr-o incizie abdominală mică.

printr-un tunel submucos, iar meatul este suturat într-o nouă poziţie la capătul tunelului. Rata de succes raportată cu această tehnică se situează, de asemenea, în intervalul 97-99%.

Reparaţie extravezical . Abordarea extravezical  a fost dezvoltată în efortul de a evita timpul  i morbiditatea asociată cu cistotomia  i anastomoza ureterală necesară pentru reparaţia intravezicală. Este deosebit de utilă la pacienţii cu reflux unilateral. Reparaţia Lich-Gregoire abordează vezica prin retroperitoneu. Deşi rezultatele timpurii au fost dezamăgitoare, experienţa  i modificările ulterioare au demonstrat rate de succes comparabile cu cele ale tehnicilor intravezicale standard. O complicaţie a abordării extravezicale este retenţia urinară postoperatorie, care se rezolvă, în general, în mod spontan.

Implantarea ureterală laparoscopică asistată de robot
Deşi reimplantarea ureterală deschisă este în continuare standardul de aur chirurgical în tratamentul RVU, există o opţiune pentru reimplantarea ureterală laparoscopică asistată robotic (RALUR).^{2,14}

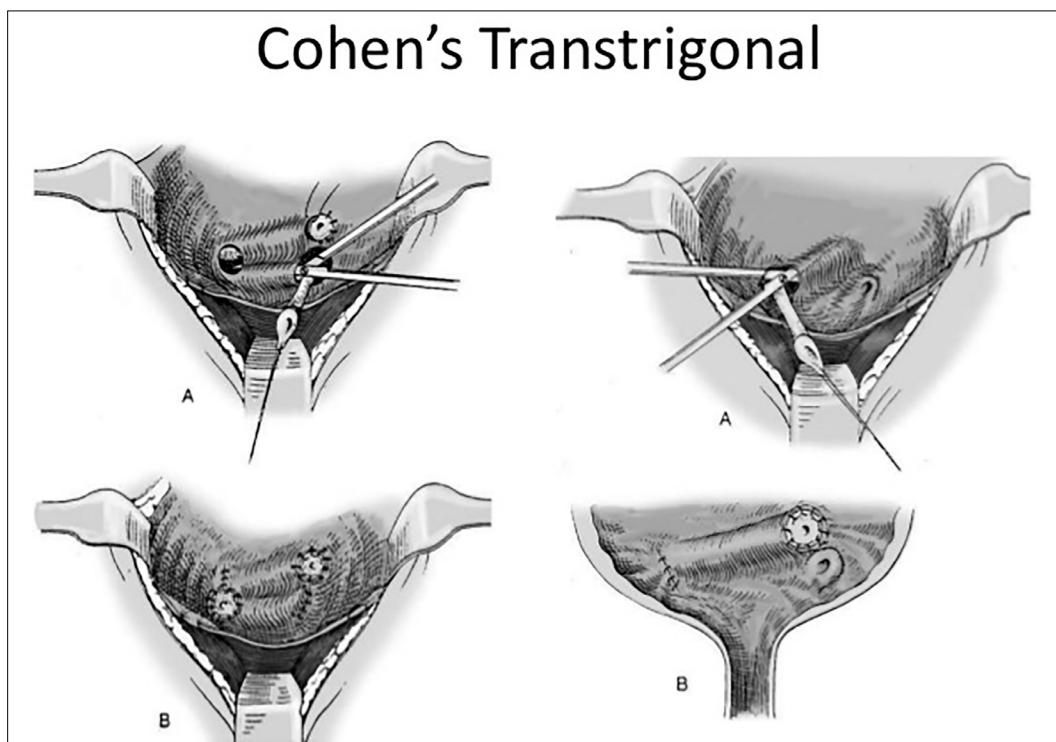


Fig. 2. Tehnica chirurgicală Cohen

Ureterele sunt separate de inserţiile lor la muşchii vezicii urinare  i ţesutul conjunctiv  i se repoziţioneaz  sub un tunel submucosal pentru a crea raportul 5:1 necesar.

Procedura Politano-Leadbetter, dezvoltată în anii '50, este operaţia prototip intravezicală. Această procedură are o rată de succes de 97-99%.

Procedura a suferit modificări în timp prin tehnica  ncruciat  Cohen (figura 2), care este probabil cea mai populară reparaţie intravezicală efectuată astăzi.  n această reparaţie, se foloseşte hiatusul muscular original, dar ureterul este disecat de inserţiile sale şi tras prin trigon

Monitorizare pe termen lung.

Copiii cu tratament medical pentru RVU sunt monitorizaţi anual. Evaluarea de rutină include examenul complet de urină  i urocultura, imagistica adecvată  i măsurarea tensiunii arteriale.

După corecţia chirurgicală a RVU, pacienţii sunt monitorizaţi în clinică la 2-6 săptămâni de la externare, prin scintigrafie renală pentru a exclude obstrucţia tractului superior. Pacienţii continuă să primească antibiotice profilactice p n  la a doua vizită, după 3-6 luni postoperator, moment în care se efectuează VCUG.

Concluzii.

Refluxul vezicoureteral este o afecțiune anatomică și funcțională care predispune, pe de o parte, la infecție urinară, pe de altă parte la cicatrizare renală. Simptomatologia este nespecifică, standardul de diagnostic fiind asigurat de explorarea imagistică, în funcție de care se stabilesc și gradele de severitate ale refluxului vezico-ureteral. Mijloacele terapeutice sunt stabilite ținând cont de severitatea refluxului: medical – profilaxie antibiotică, corecție chirurgicală endoscopică sau deschisă. Managementul se face etapizat, în funcție de gradul refluxului și rezolvarea terapeutică.

Bibliografie

1. **RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, and colab. Antimicrobial prophylaxy for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014 June 19. 370 (25): 2367-76. [Medline] [Text complet]
2. Boysen WR, Akhavan A, Ko J, Ellison JS, et al. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol.* 2018 14 June (3): 262.e1-262.e6. [Medline]
3. De Badiola FI, Soria R, Vagni RL, et al. Results of Treatment of Grades IV and V Vesicoureteral Reflux with Endoscopic Injection of Polyacrylate Polyalcohol Copolymer. *Front Pediatr.* 2013. 1:32. [Medline]
4. Edmondson JD, Alpert SA, Hanna MK, et al. Multi-institutional experience with PIC cystography--incidence of occult vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infections. *Urology.* 67 Mars 2006 (3): 608-11. [Medline]
5. Edmonson MB, Eickhoff JC. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *JAMA Pediatr.* 2017 Feb 1. 171 (2): 150-156. [Medline]
6. Elder JS, Caldamone AA, Cendron M, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006 Feb 175 (2): 716-22. [Medline]
7. Guidos PJ, Arlen AM, Bonnett MA, et al. Impact of continuous low-dose antibiotic prophylaxis on growth in children with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2018 July 23. [Medline]
8. Hunziker M, Colhoun E, Puri P. Renal cortical abnormalities in siblings of index patients with vesicoureteral reflux. *Pediatrics.* 2014 133 April (4): e933-7. [Medline]
9. Kocaoglu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer versus polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg.* 51 October 2016 (10): 1711-5. [Medline]
10. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk Factors for Renal Scar Formation in Infants With First Episode of Acute Pyelonephritis: A Prospective Clinical Study. *J Urol.* 2012 Mars 187 (3): 1032-6. [Medline]
11. Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the acute pyelonephritic scar. *Kidney Int.* 1981 December 20 (6): 733-42. [Medline]
12. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics.* 2010 May. 125 (5): 1010-9. [Medline]
13. Smellie JM, Bryant TN, Prescod NP, et al. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol.* 1998 12 November (9): 727-36. [Medline]
14. Timberlake MD, Peters CA. Current status of robotic-assisted surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in children. *Curr Opin Urol.* 2017 27 January (1): 20-26. [Medline]
15. Walker RD. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. Gillenwater JY, Grayhack JT, eds. *Adult and pediatric urology.* 3. ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996. 2259-96
16. Warchol S, Bombiński P, Krzemień G, et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol.* 2017. 70 (3): 314-319. [Medline]
17. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol.* 1992 14 November (5 Pt 2): 1667-73. [Medline]

CORINA CAZAN¹, NINEL REVENCO², SVETLANA HADJIU²

PERSPECTIVA PENTRU NOI BIOMARKERI ÎN AFECTAREA RENALĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ

¹ ULB Sibiu, Facultatea de Medicină

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău

SUMMARY

OUTLOOK FOR NEW BIOMARKERS IN ACUTE AND CHRONIC RENAL DISEASE

Key words: new biomarkers, prediction, renal disease.

The biological marker is defined as a measurable indicator of physiological and pathological biological processes useful in assessing the stage of the disease and the pharmacological response to therapy. The paper proposes a review of biomarkers recently involved in the early diagnosis of acute renal impairment, prognostic prediction in chronic kidney disease, glomerular nephropathy and nephrotoxicity. Clinical trials targeting biomarkers with application in monitoring the development, staging levels of severity for major adverse renal events, assess the response to therapeutic intervention, risk prediction and prognosis. In the last decade, considerable progress has been made in the discovery, development and validation of new biomarkers. Advances in biotechnology are essential for the success of clinical trials and their application in current clinical practice. A number of urinary or serum proteins, molecules and more recently microRNAs have been rigorously investigated as possible markers in acute kidney disease, chronic kidney disease, forms of glomerulonephritis and autosomal dominant polycystic kidney disease. The validation of the new biomarkers implies a long process and the implementation requires a standardized methodology, optimal cost-benefit ratio, certain efficiency for diagnosis, therapy and prognosis. Medical practice guidelines propose the combined use of new biomarkers for the improvement of clinical diagnosis, management and prognosis in renal impairment. The proposed model is the one that includes the classic predictive indicators in association with new biological or genetic markers as the only way for high quality therapeutic intervention and prognosis improvement. Biomarkers such as IL-18, NGAL, LFABP, KIM-1 can help to characterize glomerular or tubular function, interstitial injury, or inflammation. The measurement of biomarkers is possible in specialized centers with laboratories equipped to the highest technological standards and the cost-benefit aspect should not be an impediment.

Introducere.

Markerul biologic este definit ca indicator măsurabil al proceselor biologice fiziologice și patologice util în evaluarea stadiului de boală și a răspunsului farmacologic la terapie. Biomarkerul este un indicator cu rol de țintă moleculară în terapia individualizată și în monitorizarea răspunsului la intervenția terapeutică. În ultimul timp, sunt riguros investigate o serie de proteine urinare sau serice, molecule și, mai recent, microRNAs ca posibili markeri în afecțiunile renale acute, boala renală cronică, forme de glomerulonefrită și boala renală polichistică autozomal dominantă.[1,4,6]

Evaluarea în scop diagnostic și terapeutic pretinde biomarkeri de înaltă performanță și caracteristici care să includă: răspuns prompt, sensibilitate și specificitate înaltă, bună corelație cu gradul de leziune renală, oferă informații certe privind stadializarea, severitatea, prognosticul, permit detectarea precoce a leziunilor (proximale, distale, interstițiale, vasculare), valabilitate și aplicabilitate la diferite rase și grupe de vârstă, permit recunoașterea precoce

a leziunilor ischemice, toxice, a sepsisului, identifică noninvaziv evoluția insuficienței renale acute/cronice, utili în monitorizarea răspunsului la intervenția terapeutică. De asemenea biomarkerul oferă informații referitoare la riscul de complicații în afecțiuni comorbide, nu este supus interferențelor medicamentoase sau cu substanțe endogene. Validarea noilor biomarkeri presupune un parcurs de durată, iar punerea în practică necesită o metodologie standardizată, raport cost-beneficiu optim, eficiență certă pentru diagnostic, terapie și prognostic.(1,3,4)

Biomarkeri recent raportați în afectarea renală acută.

Lipocalina asociată neutrofil gelatinazei (NGAL) este din familia lipocaline ca proteină 25-kD. Valoarea înaltă a NGAL este documentată în plasmă și urină la modelul animal cu afectare renală acută de tip ischemic și nefrotoxic. În studiile umane, expresia acidului ribonucleic NGAL mesager și a proteinei înregistrează creștere semnificativă la nivelul tubilor renali în următoarele circumstanțe: afecțiune renală acută de tip ischemic, septică și

posttransplant, postintervenție de bypass cardiopulmonar la interval de 2-6 ore, chirurgia de bypass cardiopulmonar după 24 ore la copil, postadministrare de contrast. Nivelul crescut al NGAL este detectat la interval de 3 ore, cu maxim la 6-12 ore apoi se menține în platou până la 5 zile, în funcție de severitatea leziunilor.[1,3,5]

Biomarkerul NGAL plasmatic măsurat precoce a demonstrat o corelație semnificativă ($p < 0.0001$) cu riscul pentru progresia afectării renale. Prezența biomarkerului NGAL permite diferențierea bolii prerenale de necroza tubulară acută precoce. Nivelul NGAL urinar, prelevat precoce, la 2-3 ore postintervenție chirurgicală, este semnificativ crescut la pacienții cu afectare renală acută și necroză tubulară, în comparație cu nivelul normal prezent la pacienții cu afectare renală acută tranzitorie de cauză hemodinamică sau prerenală. Studii clinice sunt în curs la pacienți adulți și pediatrici postintervenție cardiacă, pacienți critici din secții de terapie intensivă și la pacienți posttransplant renal. NGAL este un biomarker promițător, în curs de investigare și validare.[1,4,6]

Interleukina-18 (IL-18) - citokină proinflamatorie cu sinteza la nivelul tubului proximal și detectată în urină, este un biomarker relevant pentru lezarea parenchimului renal. IL-18 are valoare semnificativ crescută la pacienți cu necroză tubulară acută, cu transplant renal în perioada precoce posttransplant, pacienți cu leziuni postischemice, administrare de glicerol și leziune renală indusă de terapie cu platine (cisplatin). Evaluarea NGAL urinar și IL-18 la pacienții post-bypass cardio-pulmonar sugerează secvențialitatea markerilor cu nivele înalte pentru NGAL în primele 2-4 ore, urmat de valoare înaltă pentru IL-18 la 12 ore. IL-18 este recunoscut ca marker general pentru inflamație și mai puțin specific în afectarea renală acută. O metaanaliză cu 11 studii care includ și populație de vârstă pediatrică raportează rezultate evidente privind valoarea markerilor chiar dacă alte studii nu susțin precizia predictivă a markerului IL-18.[4,5]

Molecula 1 de leziune renală (KIM-1). În necroza tubulară acută post-ischemică, un marker precoce și facil detectabil prin dipstick urinar, este KIM-1, descris ca moleculă proteică transmembranară de tip 1 care conține extracelular mucină și imunoglobulină. KIM-1 este acceptat și ca indicator în determinarea riscului pentru afectare renală acută în stadiu precoce în relație cu alt indicator - alfa-glutation-s-transferaza, prelevat preoperator în intervenții chirurgicale cardiace. Nivelul crescut al biomarkerului este predictor pentru riscul de deces și spitalizare prelungită postoperator. Determinarea combinată a biomarkerilor KIM-1 și IL-18 aduce un plus de informație pentru diagnostic.[4,6]

Proteina de legare a acizilor grași de tip hepatic (L-FABP) este propusă ca marker fidel al hipoxiei renale. L-FABP este proteina 14 kD localizată la nivelul tubului proximal. Expresia genei este în cortex renal indusă de

tipul de ischemie la pacienții cu leziuni renale acute postintervenții cardiace sau la pacienții cu transplant renal. Nivelul L-FABP urinar este crescut în leziunea acută renală posthipoxică. Studii de cohortă sunt necesare pentru validarea markerului la pacienții cu risc pentru afectare renală acută.[1,4,5]

Proteina 7 de legare pentru factor de creștere insulin-like (IGFBP7) și inhibitor tisular al metaloproteinei 2 (TIMP-2). La pacientul critic, nivelul urinar pentru markerul TIMP-2 și IGFBP7 este semnificativ înalt, comparativ cu alți indicatori predictivi studiați în afectarea renală acută postischemică precoce. Din 2014, US Food and Drug Administration (FDA) permite intrarea pe piață a unui test NephroCheck care detectează nivelul IGFBP-7 și TIMP-2 la pacienții critici cu risc de afectare renală acută moderată sau severă pentru o perioadă de 12 ore posttestare.[1,3]

Calprotectina. Calprotectina secretată de celulele imune este o proteină prezentă intracelular, heterodimer 24 kDa. Studiile efectuate la pacienți cu tumori renale și prinderea tranzitorie a arterei renale, postoperator nivelul de calprotectină este semnificativ crescut la interval de 2 ore cu un pic la 48 ore și menținerea nivelului înalt timp de 5 zile. Calprotectina este un indicator care permite diferențierea afectării renale de cauză prerenală și renală la pacienți supuși intervenției.[1,4]

Angiotensinogen urinar (AGT) este o proteină care are în structură 453 aminoacizi, clivată de renină pentru a forma angiotensină 1. În studiile recente, creșterea AGT în urină s-a arătat ca un biomarker promițător pentru progresia afectării renale acute în insuficiență cardiacă acută decompensată.[1,3,5]

Micro-RNA urinar sunt molecule ARN necodate formate din 18-22 nucleotide. De dată recent, studiile raportează rolul miR-21 ca set microRNA și indicator precoce pentru afectarea acută renală. Nivelul seric și urinar crescut precede chiar cu zile creșterea creatininei serice.[4,5]

Osteopontină (OPN). Concentrația plasmatică de Osteopontină este raportată în studiile lui Castello și colab. ca indicator predictiv independent în sepsis corelat cu valoarea creatininei plasmatică. Nivelul seric înalt progresiv se corelează cu Sindromul de răspuns inflamator sistemic și șocul septic. În inflamația acută sau cronică, Osteopontina, ca proteină matricială extracelulară, intervine prin legarea integrinei, modulează activarea - migrarea - diferențierea leucocitelor și modulează secreția de citokine.[2,3]

Biomarkeri în boala renală cronică. Cystatina C (Cys C) este un inhibitor al proteazei cisteinei de 13 kD cu rol în măsurarea funcției renale și determinarea vitezei estimată de filtrare glomerulară (eGFR). Nivelul înalt al

cistatinei C se corelează cu sexul masculin, înălțimea și greutatea. Incluzerea în ecuația de calcul pentru eGFR a cistatinei C, a creatininei și a raportului albumină-creatinină aduce precizie și acuratețe în estimarea riscului și evaluarea progresiei în boala renală cronică.[3,4]

Proteina β (BTP). Lipocalina prostaglandina D2 sintază, denumită și proteina beta, este o glicoproteină lipocalică utilă în evaluarea funcției renale. În raportul grupului de studiu se susține ideea că BTP are predicție fiabilă pentru evaluarea riscului în boala renală cronică sub rezerva că validarea necesită încă studii populaționale.[4]

Lipocalina asociată neutrofil gelatinazei (NGAL) – biomarker deja consacrat în diagnosticul afectării renale acute, are un rol promițator ca indicator evolutiv în boala renală cronică. Nivelul seric și urinar crescut este raportat în afecțiuni cronice precum nefropatia IgA, boala renală polichistică autosomală și nefropatia diabetică.[4]

Molecula 1 de leziune renală (KIM-1). Expresia susținută pentru KIM-1 la nivelul celulelor epiteliale renale este propusă ca marker pentru fibroza renală în boala renală progresivă. La animalele de experiență expresia KIM-1 se corelează semnificativ cu inflamația progresivă și fibroza care are drept consecință insuficiența renală cu anemie, proteinurie, hiperfosfatemie, hipertensiune arterială fenomene comparabile cu boala renală progresivă cunoscută. Nivelul urinar al KIM-1 crescut este un marker potențial pentru eficacitatea intervenției terapeutice în boala renală progresivă cu proteinurie nondiabetică. Nivelul seric KIM-1 se identifică în studiile recente ca predictor al evoluției pentru boala renală cronică la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și proteinurie.[1,4]

Proteine de legare a acizilor grași de tip hepatic (L-FABP). Nivelul L-FABP urinar se corelează în studiile recente cu proteinuria și gradul de afectare tubulo-interstițială în boala renală cronică. L-FABP urinar este un marker pentru microalbuminurie și macroalbuminurie la pacienții cu diabet zaharat tip 1 cu predicție pentru intervenția terapeutică precoce.[3,4]

Dimetilarginină asimetrică (ADMA). Arginină metilată de sinteză endogenă, dimetilarginina asimetrică, intervine și inhibă reversibil sinteza oxidului nitric care are ca și consecință nivel redus de oxid nitric corelat cu afectarea renală cronică. Hanai și colab. raportează la pacienții cu boală renală cronică și diabet tip 2 niveluri plasmatice crescute pentru ADMA predictive pentru progresia nefropatiei în boala renală cronică.[4]

Uromodulina (UMD), cunoscută ca proteina Tamm-Horsfall, este o glicoproteină prezentă la nivelul celulelor tubului contort distal. Boala renală cronică cu fibroză interstițială și atrofie tubulară se corelează cu nivel plasmatic scăzut pentru uromodulină, care este considerată un

marker real pentru masa renală intactă și permite intervenția în stadiile precoce, inițiale.[1,4]

MicroRNA. Studiile din ultima decadă sugerează rolul microRNA în patogeneza bolii renale cronice și implicare ca marker pentru afectarea funcției tubulare și al filtratului glomerular. Khurana și colab. au identificat în boala renală cronică alte clase de ARN care nu codifică și care au rol de marker în diagnosticul precoce: ARN de transfer (ARNt), fragmente de ARNt (tRFs), ARNm mitocondrial sau ARN intergenice de codificare (lincRNA), dintre care miRNA-181a este identificat ca biomarker de interes.[1,4]

Biomarkeri pentru nefrotoxicitate. N-acetil-glucosaminidază (NAG) – enzimă din lizozomii celulelor tubulare proximale, este un biomarker sensibil la stresul ischemic și oxidativ acut cu interes în studiile recente. Concentrația urinară NAG de nivel înalt este identificată la animalele de experiență expuse la gentamicină, la cisplatină sau litiu unde tratamentul cu antioxidanți a redus nefrotoxicitatea.[4]

Glutation-s-transferaza (GST) – enzime citosolice, microsomale și membranare cu forma GRT-alfa la nivelul celulelor tubului proximal și forma pi în celulele tubului distal. În studii experimentale GST-alfa este recunoscută ca biomarker predictiv pentru necroza tubulară proximală indusă de cisplatină și metotrexat. KIM-1 și GST-alfa sunt recunoscuți ca biomarkeri de predicție în nefrotoxicitate indusă de polimixină.[4]

Gamma-glutamil transpeptidaza (GGT), Alanina Aminopeptidaza (AAP) și Lactat Dehidrogenaza (LDH) sunt enzime din celulele tubului proximal cu valoare de biomarker în necroza tubulară acută din nefrotoxicitatea indusă de vancomicină. LDH se corelează semnificativ cu amploarea leziunilor tubulare acute.[4]

Molecula 1 renală (KIM-1). Studiile experimentale fac referire la KIM-1 și KIM-1/hepatita A receptor celular viral-1 (KIM-1/Havcr1) ca biomarkeri de predicție în nefrotoxicitate mai sensibili raportat la valoarea ureei și creatininei serice. Studii în curs de desfășurare precizează valori crescute precoce pentru KIM-1 urinar la 24 ore de la expunerea la gentamicină, mercur, crom cu menținere în platou timp de 72 ore.[1,3,4]

Biomarkeri în nefropatia cu afectare glomerulară. Glomerulonefrita mezangio-proliferativă din nefropatia IgA recunoaște ca biomarkeri neinvazivi predictivi nivelul seric galactoză deficitară Gd-IgA1 și anticorpilor glican specifici (direcționați pentru ligantul Gd-IgA1). Complexele imune Gd-IgA1 se depun la nivelul mezangiului glomerular din nefropatia IgA. Prezența proteinei membranare GMP-17 – limfocite T pozitive, s-a dovedit a fi predictivă pentru progresia nefropatiei IgA. Studii

recente fac referire la raportul dintre factorul epidermal de creștere (EGF) și monocitul peptidului chemotactic-1 (MCP-1) în urină util pentru predicție prognostică în nefropatia IgA.[3,4]

Nefropatia membranoasă. Receptorul de tip fosfolipază A2 (PLA2R) este un receptor transmembranar exprimat la nivelul podocitelor glomerulare (antigen podocit țintă) care declanșează un răspuns imun în nefropatie membranoasă. Nivelul înalt de anticorpi anti-PLA2R (subclasa IgG4) în nefropatia membranoasă primară se corelează semnificativ cu activitatea clinică și răspunsul la intervenția terapeutică. Nivelul PLA2R seric nu este afectat la pacienții cu nefropatie membranoasă secundară. Dispariția nivelului circulant de anticorpi anti-PLA2R precede remisiunea clinică. La pacienții cu transplant renal nivelul de anticorpi anti-PLA2R este indicator util în diagnosticul recidivei pentru nefropatia membranoasă. Intervenția terapeutică cu Rituximab reduce nivelul de anticorpi și proteinuria. Trombospondina tip 1 (THSD7A) este alt antigen de la nivelul podocitelor glomerulare cu rol de biomarker predictiv pentru nefropatia membranoasă idiopatică. Biomarkerii PLA2R și THSD7A sunt utili ca indicatori predictivi de diagnostic și răspuns terapeutic.[4]

Glomeruloscleroză segmentară focală (FSGS). Studiile experimentale prezintă date concludente pentru rolul receptorului solubil al urokinazei (suPAR) care aderă la membrana glomerulară, respectiv podocite, prin intermediul unei proteine - β 3-integrina. Interacțiunea suPAR și β 3-integrinei determină modificări structurale la nivelul podocitelor cu afectarea permeabilității membranei glomerulare și a ratei de filtrare glomerulară. Plasmaferența aplicată la pacienții cu transplant renal și glomeruloscleroză segmentară focală recurentă face posibilă remisiunea și reducerea nivelului seric suPAR și activitatea integrinei β 3.[4]

Nefropatia din Lupus Sistemic. Nivelul urinar pentru ARN mesager (ARNm) al chemokinei, ARNm al interferonului gamma indus de proteina 10 (IP-10), receptorul acesteia CXCR3, factorul de creștere transformant - β (TGF- β), și factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF) sunt biomarkeri de monitorizare a răspunsului la intervenția terapeutică cu utilitate practică semnificativă. Studiile inițiate raportează utilitatea unui marker - Integra β 1, specific pentru nefropatia din boala lupică. Biomarkeri din studii recente utili în nefropatia lupică

sunt: ARNm FOXP3 urinar, nivelul urinar pentru Factor de necroză tumorală ca inductor al apoptozei (TWEAK), Lipocalina asociată neutrofil gelatinazei (NGAL) cu rol promițător, MCP-1 urinar, Interleukin-6 (IL-6), Molecula 1 de adeziune a celulelor vasculare (VCAM-1), Osteoprotegerina. Panelurile pentru markeri sunt cu valoare de predicție semnificativă în nefropatia lupică, comparativ cu nivelul biomarkerilor individuali.[4]

Biomarkeri pentru boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD). Studii recente raportează niveluri reduse pentru polichistina-1 (PC1) și polichistina-2 (PC2), respectiv nivel constant crescut pentru proteina transmembranară 2 (TMEM2) în boala polichistică renală autozomal dominantă.

Concluzii.

Descoperirea unor noi biomarkeri în nefrologie este o preocupare în actualitate, iar progresele în domeniile proteomicii și genomicii aduc un plus de valoare în studiile clinice. Laboratoarele de biotehnologie de înaltă performanță devin disponibile pe scară largă. Măsurarea unor biomarkeri eliberați direct de leziunea renală, NGAL sau KIM-1, are valoarea de predicție a riscului și face posibilă disponibilitatea markerilor, comparativ cu indicatorii clasici. Se impune dezvoltarea unor modele cu biomarkeri de predicție a riscului bazate pe informații clinice. Nu este validat un consens pentru utilizarea noilor biomarkeri, dar studiile recente aduc date și informații promițătoare.

Bibliografie

1. Bhatraju PK, Zelnick LR, Katz R, et al. A prediction model for severe AKI in critically ill adults that incorporates clinical and biomarker data. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):506–514.
2. Castello LM, Baldrighi M, Molinari L, et al. The role of osteopontin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis and septic shock. *Cells.* 2019; 8(2):174.
3. Dong-Jin Oh. A long journey for acute kidney injury biomarkers, *Renal Failure* 2020; 42(1):154-165.
4. Nikhil A Shah. Novel Biomarkers of Renal Function Introduction and Overview, *Medscape*, 2017.
5. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1677–1685.
6. Park S, Lee H. Acute kidney injury prediction models: current concepts and future strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(6):552–559.

© Cornelia Calcîi^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, B.M.L. Neamtsu³, Mariana Sprincean^{1,2},
Nadejda Lupușor^{1,2}, Raluca Maria Costea³, Ninel Revenco^{1,2}

CORNELIA CALCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, B.M.L. NEAMTSU³, MARIANA SPRINCEAN^{1,2},
NADEJDA LUPUȘOR^{1,2}, RALUCA MARIA COSTEA³, NINEL REVENCO^{1,2}

TULBURĂRILE PAROXISTICE NON-EPILEPTICE ȘI ERORILE DE DIAGNOSTIC: PROVOCAREA MEDICULUI CLINICIAN

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

³ Universitatea din Sibiu, Facultatea de Medicină

SUMMARY

NON-EPILEPTIC PAROXISTIC DISORDERS AND DIAGNOSTIC ERRORS

Key words: epilepsy, non-epileptic events, paroxysmal disorders

Objective. This review has the aim of informing the pediatricians about the non epileptic paroxysmal events and of discussing the clinical discoveries, treatment, and differential diagnoses of non epileptic paroxysmal events.

Methods. A search for ‘non-epileptic disorders’ was completed. Here were included some observational studies and reviews. *Results.* Non epileptic paroxysmal events are recurrent movement disorders with acute onset and ending, which is similar to epilepsy. The diagnosis can prevent unnecessary drug use and psychological damage.

The duration, place, timing of the attacks, and state of consciousness may confuse pediatricians about the diagnosis of epilepsy and non epileptic paroxysmal events. *Conclusion.* The essence in the diagnosis is taking an accurate and detailed history. Wrong diagnosis can cause anxiety of both the family and the child, long term damages such as education or career planning problems.

РЕЗЮМЕ

НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ: ВЫЗОВ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ключевые слова: эпилепсия, неэпилептические явления, пароксизмальные расстройства.

Цель. Этот обзор направлен на обсуждение клинических результатов, лечения и дифференциальной диагностики неэпилептических пароксизмальных явлений, а также на повышение осведомленности о неэпилептических пароксизмальных явлениях среди педиатров. *Методы.* Был завершен поиск ‘неэпилептических расстройств’.

Сюда были включены некоторые наблюдательные исследования и обзоры. *Результаты.* Неэпилептические пароксизмальные явления - это рецидивирующие двигательные расстройства с острым началом и окончанием, которые могут имитировать эпилепсию. Длительность, место, время приступов и состояние сознания могут ввести педиатров в заблуждение относительно диагноза эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных явлений. Диагноз может предотвратить ненужное употребление таблеток и психологический ущерб.

Вывод. Ключевым моментом в постановке диагноза является взятие точного и подробного анамнеза. Неправильный диагноз может вызвать тревогу как в семье, так и в ребенке, перебои в обучении ребенка, ограничения в планировании карьеры и необратимые повреждения в долгосрочной перспективе.

Introducere.

Epilepsia este o afecțiune a sistemului nervos central care are un impact considerabil asupra sănătății publice, atestându-se la persoanele de orice vârstă, sex și localizare geografică. Conform unor estimări, actualmente în lume circa 50 milioane de oameni suferă de epilepsie. În Republica Moldova prevalența epilepsiei la copii constituie în medie 19,3 cazuri la 10 mii de locuitori, iar rata medie a inciden-

ței este estimată la 35,5 cazuri la 100 mii locuitori. Incidența cea mai mare a fost raportată în primul an de viață și la persoanele în etate, crescând brusc după vârsta de 50 ani [21]. Circa 50% din cazuri au vizat persoanele mai tinere de 20 ani. În principiu, diagnosticul unui șir de maladii la copiii de vârstă mică prezintă dificultăți, în virtutea manifestărilor particulare clinice și a specificului interacțiunii cu micii pacienți. Diagnosticul de epilepsie la acești copii

comportă dificultăți adiționale, condiționate de caracterul deseori frust al convulsiilor și de unele sindroame epileptice particulare specifice vârstei [2].

În populația pediatrică, sindroamele convulsive epileptice au o rată de 1:200 copii. Astfel, epilepsia se prezintă ca o boală a creierului caracterizată printr-o predispoziție de durată a acestuia de a genera accese convulsive. Vom menționa că, de cele mai dese ori, crizele sunt rar observate direct de către medic, evenimentele date fiind relate de către părinți. De aceea, pentru a diferenția crizele epileptice de alte paroxisme nonepileptice, anamneza colectată corect are o importanță primordială în stabi-

lepsiilor și acceselor convulsive. Acest lucru este destul de dificil în cazul copiilor, mai ales în cadrul acceselor focale cu fenomene senzoriale, vegetative și psihice. Pentru stabilirea corectă a diagnosticului la copii, este necesar să avem o abordare practică și să aplicăm aspectul dinamic al procedurii de diagnosticare. Diagnosticul sindromatic al epilepsiei definește prognosticul și eficacitatea terapeutică pe termen scurt și pe termen lung [8].

Astfel, pe parcursul examinării copilului și al stabilirii diagnosticului de epilepsie pot apărea următoarele tipuri de erori: totale și parțiale. În tabelul de mai jos sunt descrise tipurile de greșeli ce pot apărea (Tabelul 1).

Tabelul 1. Tipurile de erori întâlnite în stabilirea corectă a diagnosticului de epilepsie

Erori totale	Erori parțiale
<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticarea complet greșită a epilepsiei sau eroare de diagnostic totală (criza nu a fost recunoscută ca fiind o criză epileptică) 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticarea incorectă a tipului de crize epileptice sau a sindromului epileptic, în timp ce epilepsia a fost diagnosticată corect. Acest lucru influențează adesea negativ terapia și prognosticul
<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticarea corectă, dar cu întârziere a epilepsiei, (din cauza pacientului sau a unei erori anterioare, ori a lipsei de aplicare a metodelor de diagnostic) 	<ul style="list-style-type: none"> Nerecunoașterea complicațiilor potențiale ale epilepsiei și ale sindroamelor epileptice (întârzierea în dezvoltarea psihomotorie, sindrom West, status epilepticus în timpul somnului ESES)
	<ul style="list-style-type: none"> Nerecunoașterea bolii subadiacente care generează crizele (encefalopatia ischemică hipoxică, hipoglicemia, hipocalcemia sau altă tulburare electrolică, diferite boli neurodegenerative produse de mutații genetice sau de tulburări ale enzimelor)
	<ul style="list-style-type: none"> Nerecunoașterea medicației ca fiind cauza principală a bolii (abuzul de medicamente, stimulante și narcotice)

lirea corectă a diagnosticului. Prin colectarea istoricului medical detaliat se sugerează o pondere de 90% pentru stabilirea diagnosticului corect [21]. De cele mai multe ori părinții sunt îngrijorați de eveniment, descriind doar accesul convulsiv. Medicul este nevoit să detalieze condițiile în care a avut loc convulsia (pe fond de plans, febră etc.), durata acesteia (se ține cont de faptul că pentru un părinte care e speriat cele 2 min pot părea 20 min) și modalitățile de acordare a ajutorului medicamentos și nemedicamentos.

În mod ideal familia trebuie să furnizeze o înregistrare video a crizelor epileptice [15]. Analizând înregistrarea este important să analizăm tipul mișcărilor apărute, tulburările de conștiință, asocierea cu automatisme, modificări ale culorii tegumentelor etc. Acest lucru este important pentru clasificarea tipului de accese. Deseori este aproape imposibil de a identifica simptomele senzoriale doar pe baza observării comportamentului copilului și, de aceea, este necesar să se obțină informații de la copil. Este important ca acestea să fie descrise separat de către copil, ulterior se trece la descrierea accesului de către alte persoane. În unele cazuri simptomele nu pot fi descrise de către copii, din cauză că se tem, le lipsește exprimarea verbală, nu au capacitatea intelectuală corespunzătoare sau din altemotive [18]. După diagnosticarea crizei epileptice, este necesar să se definească tipul de criză și sindromul epileptic, folosind sistemul și terminologia ultimei clasificări ILAE a epi-

La copii există unele fenomene perfect normale de comportament care pot fi asemănătoare cu crizele clinice, și invers, există diferite tipuri de crize convulsive cu manifestări care nu pot fi deosebite de manifestările altor boli. De aceea, diagnosticarea corectă poate elimina următoarele efecte nedorite:

1. Introducerea terapiei antiepileptice, care are și o serie de consecințe nedorite la copiii sănătoși, care nu au fost diagnosticați corect.
2. Neintroducerea terapiei specifice în cazul când convulsiile apar pe fondul bolilor subadiacente (meningită, encefalită, tulburări de electroliți).
3. Permitea repetării acceselor la copii prin neintroducerea drogurilor antiepileptice (DAE), astfel maladia rămânând neidentificată.

În practica medicală evenimentele paroxistice nonepileptice se întâlnesc destul de des, astfel în jur de 20-30% dintre copiii cu evenimente paroxistice sunt diagnosticați greșit cu epilepsie și aproximativ 30% dintre copiii cu epilepsie au asociate și fenomene nonepileptice, fapt care complică și întârzie diagnosticul [11]. Astfel de erori sunt extrem de costisitoare (metodele de diagnostic și DAE) și sunt o amenințare directă pentru sănătatea copilului. Uneori medicii aleg introducerea DAE, chiar și atunci când nu sunt siguri dacă aceste paroxisme sunt de natură epileptică, considerând o crimă neintroducerea DAE, dacă se confirmă că este vorba de o criză convulsivă [8, 14]. Urmările nu se lasă

de așteptat: adesea, în situații în care nu se realizează un control al crizelor, remediul antiepileptic este schimbat, în loc să fie revizuit diagnosticul de epilepsie. Cea mai dificilă este abordarea acceselor convulsive focale cu component vegetativ, psihic și senzorial, care nu pot fi relatate de micii pacienți [19]. Este, de asemenea, foarte dificil să se facă diferența la copii între crizele mioclonice scurte și crizele de tip absență.

Uneori chiar și pentru un medic experimentat este greu să stabilească un diagnostic corect de epilepsie din cauza expresiei clinice atipice a fenomenului, a datelor de anamneză incomplete sau inadecvate și a suprapunerii semnelor clinice [2].

Clasificarea evenimentelor paroxistice nonepileptice în funcție de vârstă

1. Nou-născuți

- tremurături
- hiperekplexia
- mioclonus benign al somnului

2. Copii de vârstă mică

- Spasmul hohotului de plâns
- Atacuri de frison
- Stereotipii
- Torticoles paroxizmal benign
- Vertij paroxizmal benign
- Tulburări de somn
- Masturbație
- Spasmus nutans
- Sindromul Sandifer
- Ticuri

3. Adolescenți

- Sincope
- Tulburări de somn
- Crize psihogene
- Ticuri
- Migrenă

Caracteristica generală a acceselor nonepileptice

1. **Tremurăturile nou-născuților** este cea mai frecventă tulburare de mișcare din perioada neonatală. Ea poate fi fiziologică (benignă) sau poate apărea ca urmare a hipoglicemiei, hipocalcemiei, encefalopatiei hipoxico-ischemice, hemoragiei intracraniene, sepsisului, hipotermiei, hipertiroidismului [1].
2. **Hiperekplexia** este un răspuns brusc, exagerat ca urmare a stimulărilor neașteptate. Are loc o flexie a capului și a umerilor, adducția brațelor, flexia trunchiului și picioarelor și, în final, poate fi pierderea tonusului. În unele cazuri poate fi însoțită de apnee. În cazuri grave se indică benzodiazepine, acid valproic și levitiracetam. Cauza ar fi o mutație a genei subunității alfa-1 a receptorului glicinei (GLRA1) în creier și în nervii spinali [3].
3. **Mioclonus benign al somnului** se caracterizează prin repetitivitate, secuse mioclonice de înaltă frecvență în mâini și picioare, care durează câteva secunde sau mi-

nute, în special în timpul adormirii. Fenomenul are o frecvență de 0,8-3/S1000 de copii. Diagnosticul diferențial se face cu convulsiile mioclonice și convulsiile focale. Când copilul se trezește, episodul se termină. Fenomenul nu este observat în afara somnului. Aceste episoade dispar de obicei spontan la 4-6 luni. Tratamentul nu este necesar [3,4].

4. **Spasmul hohotului de plâns** se întâlnește între 6 luni și 5 ani. Are 2 forme: cianotică și palidă. Frecvența episoadelor este variabilă: de la câteva ori pe zi sau la fiecare 3-4 luni. Accesele palide au următoarea caracteristică: copilul țipă scurt ca urmare a unor stimuli dureroși (cădere, lovire). Survine pierderea cunoștinței în urma bradicardiei cauzate de un răspuns vagal. Episoadele durează de obicei până la 60 de secunde. Când copilul se trezește, este obosit și dorește să se odihnească. Episoadele sunt mai frecvente la asocierea anemiei. Tratamentul este de obicei inutil. Prognosticul este întotdeauna favorabil.

Spasmele cianotice se întâlnesc în 65% cazuri. Un factor stimulant (durere, furie sau frică) poate declanșa episodul. Prolungirea expirului în timpul plânsului poate duce la apnee. Pielea devine cianotică, asociată de hipoxie secundară. Are loc pierderea tonusului muscular, asociată cu secuse mioclonice. Chiar dacă evenimentele sunt destul de înfricoșătoare, prognosticul este favorabil. Suplimentarea cu preparate de Fe contribuie la micșorarea frecvenței acceselor.

5. **Atacurile de înfiorare** se caracterizează prin tremor al capului și se continuă cu mișcări în umăr și trunchi. Atacurile durează doar 1-2 secunde și sunt mișcări benigne care reapar frecvent (uneori de 100 de ori pe zi). Alăptarea, alimentația și urinarea pot iniția seria de atacuri. Ele apar la vârsta de 4-6 luni și dispar spontan la vârsta de 6-8 ani. Tratamentul este inutil [2].
6. **Stereotipiile** sunt grupuri de mișcări recurente, simple care pot fi oprite voluntar. Ele apar cel mai frecvent la pacienții cu retard mental și autism. Aceste mișcări rituale pot fi unilaterale sau bilaterale. Ele se pot agrava pe parcursul perioadei de stres [2].
7. **Vertijul paroxiztic benign** cuprinde episoade de amețeli care apar brusc și durează câteva minute. Atacurile se atestă de obicei la vârsta de 1-2 ani după ce copilul începe să meargă și pot dura până la vârsta de 6 ani. Greața, vărsăturile și paloarea pot fi proeminente. Tabloul clinic se caracterizează prin faptul că copilul devine brusc panicat, parcă înspăimântat și se oprește din activitate. El este dezzechilibrat. Copiii mici plâng în panică. Frecvența episoadelor de vertij paroxiztic scade cu vârsta. Electroencefalograma și RMN nu arată niciun fel de modificări. Dacă episoadele de vertij sunt scurte, tratamentul nu este recomandat. Unii pacienți au beneficiat de cyproheptadine și de tratamentul cu difenhidramină dacă episoadele au fost lungi și frecvente [9].
8. **Torticolisul paroxiztic benign** este o tulburare de mișcare caracterizată prin episoade recurente cu de-

but la vârsta de 2-8 luni. De obicei, dispare la vârsta de 3-5 ani. Episoadele pot dura 1-2 ore sau zile. Copilul își ține capul întors într-o direcție. Pot fi vărsături și paloare a tegumentelor. Tratamentul nu este necesar, deoarece episoadele se termină spontan. Dacă episoadele sunt frecvente și dureroase, cyproheptadina și difenhidramina sunt remediile de primă linie [2].

9. Masturbarea este definită ca plăcere autostimulatoare de comportament al copilului. Apare între vârsta de 3 luni și 5 ani. Poate fi observată la ambele sexe, dar este mai frecvent întâlnită la fete. Pacienții încrucișează picioarele, întinzându-le în timp ce stau culcați, respirația se accelerează, apare transpirația și hiperemia feței. Evenimentul durează câteva minute. Cauzele pot fi infecțiile tractului urinar, vulvovaginita și dermatita de scutece care provoacă prurit, copilul află din greșeală că simte plăcere în timpul mișcărilor pe care le efectuează pentru a elimina iritațiile. Este eliminat cu un tratament comportamental [3].

10. Spasmus nutans este o afecțiune paroxistică rară, idiopatică, care constă din legănarea capului, nistagmus și torticolis. Aceasta apare în primul an de viață, iar recuperarea se atestă la vârsta de 3-6 ani. Sindromul poate fi asociat cu chist arahnoidian, hipoplazie a nervului optic, sindrom diencefalic, encefalopatie subacută necrotizantă (Boala Leigh) și tumori intracraniene. În plus, se știe că spasmus nutans este asociat cu boli ale retinei (acromatopsie, distrofie de conuri, sindromul Bardet-Biedl).

11. Sindromul Sandifer este o tulburare de mișcare care cuprinde reflux gastroesofagian, spasm al capului, gâtului și trunchiului și postură anormală [18]. Dezvoltarea neurologică este normală la majoritatea pacienților. Aceste mișcări, care sunt confundate cu distonia, includ retrocolis, postură opistotonică și înclinare a capul pe o parte. Pacienții cu sindromul Sandifer pot avea hernie hiatală.

12. Sincopa reprezintă tulburări paroxistice ale conștiinței de origine vasculară, cardiacă sau de origine neurologică caracterizată prin pierderea bruscă a conștiinței, pierderea tonusului muscular, asociată cu căderea bolnavului și recuperarea spontană într-un timp scurt. Acest fenomen are o frecvență de 15%. Sincopa poate fi clasificată ca sincopă mediată neuronal (vasovagală, de sinus carotid, sincopă glosofaringiană), sincopă cardiogenă (aritmii, boli de inimă) și sincopă noncardiogenă (ortostatică, de hipotensiune, metabolică, endocrină, psihogenă).

13. Crizele psihogene sunt tulburări de mișcare care apar ca rezultat al factorilor trigger interni (amintirea trecutului, emoții) și externi (istorie, locuri, persoane). Se caracterizează prin somnolență prelungită și pierderea asincronă a tonusului în mâini și picioare, lipsa de răspuns la stimuli. Accidentări nu apar în timpul căderii. Spre deosebire de accesele epileptice, ochii sunt, de obicei, închiși. Urinarea involuntară și pierderea maselor fecale nu sunt observate. În unele

cazuri este dificilă stabilirea diagnosticului la acești pacienți și unii pot fi plasați în centrele de epilepsie cu un diagnostic de epilepsie rezistentă. Pacienții trebuie evaluați de psihiatru. Video-EEG este cel mai important instrument de diagnostic [2].

14. Ticurile sunt mișcări repetitive care pot apărea din când în când sau pot fi persistente, afectând una sau mai multe grupe musculare și pot fi voluntar controlate. Pierderea conștiinței și perioada postictală sunt absente. Apar cel mai frecvent la vârsta de 5-10 ani. Decizia de tratament este luată prin evaluarea frecvenței ticurilor, prezența ticurilor simple sau complexe.

15. Migrena este confundată cu epilepsia, mai ales migrena cu aură, care ar putea simula accesele focale. Studiile au arătat că, în unele cazuri, sunt modificări EEG, prezente, în special, în lobul occipital. Variabilitatea simptomelor, inclusiv greața, durerile de cap, tinitusul, simptomele vizuale și somnolența pot servi ca elemente de bază și pentru accesele convulsive [8].

Concluzii.

Variatatea mare de fenomene paroxistice nonepileptice impune culegerea unei anamneze precise și detaliate, precum și o monitorizare video-EEG pe termen lung. Imaginile obținute de către pacienți cu ajutorul unor dispozitive cum sunt telefoane, tablete și camere de filmat duc la stabilirea diagnosticului precis și precoce, prevenind consumul inutil de DAE. Un diagnostic greșit poate avea ca rezultat schimbarea stilului de viață al copilului, a planurilor de carieră și alegerea profesiei. El poate provoca anxietate atât pentru copil, cât și pentru familie pe termen lung. Comunicarea adecvată cu familia este cel mai bun mod de a reduce această anxietate.

Bibliografie:

1. Armentrout DC, Caple J. The jittery newborn. *J Pediatr Health Care* 2001; 15: 147-9. [CrossRef]
2. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 15-21. [CrossRef]
3. Cuvellier JC, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 1-11. [CrossRef]
4. Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 26: 1-8. [CrossRef]
5. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 490-3. [CrossRef]
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
7. Hughes JR. A review of sleepwalking (somnambulism): the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex par-

- tial seizures. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 483-91. [Cross-Ref]
8. Mahowald MW. Parasomnias. *Med Clin North Am* 2004; 88: 669-78. [CrossRef]
 9. Marcelli V, Russo A, Cristiano E, Tessitore A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: A 10-year observational follow-up. *Cephalalgia* 2015; 35: 538-44. [CrossRef]
 10. Mason TB 2nd, Pack AI. Sleep terrors in childhood. *J Pediatr* 2005; 147: 388-92. [CrossRef]
 11. Meinck HM. Startle and its disorders. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 357-64. [CrossRef]
 12. Nechay A, Ross LM, Stephenson JB, O'Regan M. Gratification disorder ("infantile masturbation"): a review. *Arch Dis Child* 2004; 89: 225-6. [CrossRef]
 22. Wolf DS, Singer HS. Pediatric movement disorders: an update. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 491-6.
 13. Paolicchi JM. The spectrum of nonepileptic events in children. *Epilepsia* 2002; 43: 60-4. [CrossRef]
 14. Praveen V, Patole SK, Whitehall JS. Hyperekplexia in neonates. *Postgrad Med J* 2001; 77: 570-2. [CrossRef]
 15. Sankhyan N. Non-epileptic paroxysmal events mimicking seizures. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 898-902. [CrossRef]
 16. Skalicky SE, Billson FA. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood in a hypotonic infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 291-2. [CrossRef]
 17. Stephenson JB. Paroxysmal non-epileptic motor events in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 299-300. [CrossRef]
 18. Stores G. Aspects of parasomnias in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2009; 94: 63-9. [CrossRef]
 19. Stores G. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 728-32. [CrossRef]
 20. Tibussek D, Karenfort M, Mayatepek E, Assmann B. Clinical reasoning: shuddering attacks in infancy. *Neurology* 2008; 70: e38-41.
 21. Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006; 91: 219-21. [CrossRef]

© Raluca Maria Costea^{1,2}, Ninel Revenco³, Svetlana Hadjiu³, Cornelia Calcii,
Sprincean Mariana, Ionela Maniu^{1,2}, Bogdan Mihai Neamțu^{1,2}, Luminița Dobrotă²

RALUCA MARIA COSTEA^{1,2}, NINEL REVENCO³, SVETLANA HADJIU³, CORNELIA CALCII,
SPRINCEAN MARIANA, IONELA MANIU^{1,2}, BOGDAN MIHAI NEAMȚU^{1,2},
LUMINIȚA DOBROTĂ²

PREVALENȚA INFECȚIILOR DE TRACT URINAR ÎN CAZUL COPIILOR CU CONVULSII FEBRILE

¹*Clinical Pediatric Hospital Sibiu, Center for Research in Neurological Diseases in Children, Sibiu, Romania,* ²*Lucian Blaga University of Sibiu, Romania,* ³*State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova*

REZUMAT

Infecțiile de tract urinar reprezintă afecțiuni bacteriene comune în copilărie și un important factor precipitant al convulsiilor febrile. În contextul unui tablou clinic nespecific al infecției de tract urinar la vârstele mici, cunoașterea prevalenței acestora la pacienții cu convulsii febrile ar permite o evaluare optimă a contextului infecțios. Acest studiu a fost realizat pentru a determina prevalența infecțiilor de tract urinar în rândul copiilor cu convulsii febrile. Studiul prospectiv a inclus un număr de 136 pacienți internați în Spitalul de Pediatrie Sibiu, cu 197 convulsii febrile distincte. Au fost identificați 20 pacienți (10,2%) cu infecție de tract urinar, majoritatea băieți (60%). În lotul nostru infecția de tract urinar reprezintă a treia cauză infecțioasă a convulsiilor febrile, după infecția acută de căi respiratorii superioare (72,1%) și infecția acută de căi respiratorii inferioare (14,2%). În primul an de viață predomină sexul masculin (80%). O treime din pacienții cu infecție de tract urinar și convulsii febrile au fost oligosimptomatici, tabloul clinic fiind limitat la febră. Doar 20% din pacienți au prezentat simptome urinare. Agenții patogeni cel mai frecvent izolați au fost bacteriile de origine enterică, respectiv *E coli* (45%), *Proteus mirabilis* (25%), *Enterobacter spp.* (10%) și, izolat, *Enterococcus spp.* Prevalența ridicată a infecției de tract urinar în cazul pacienților cu convulsii febrile, împreună cu tabloul clinic oligosimptomatic sau nespecific al infecției de tract urinar la categoria de vârstă mică sugerează că infecția de tract urinar trebuie luată în considerare în cazul tuturor pacienților cu convulsii febrile. În concluzie, recomandăm efectuarea de rutină a uroculturii în cazul acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: prevalență, infecție de tract urinar, convulsii febrile

SUMMARY

THE PREVALENCE OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN WITH FEBRILE SEIZURES

Urinary tract infections are common bacterial diseases in childhood and a major precipitating factor of febrile seizures. Considering the nonspecific clinical picture of urinary tract infection at an early age, knowing their prevalence in patients with febrile seizures would allow an optimal assessment of the infectious context. This study was conducted to determine the prevalence of urinary tract infections among children with febrile seizures. The prospective study included a number of 136 patients hospitalized in the Sibiu Pediatric Hospital with 197 distinct febrile seizures. 20 patients (10.2%) with urinary tract infection were identified, most of them boys (60%). In our group urinary tract infection is the third infectious cause of febrile seizures, after acute upper respiratory tract infection (72.1%) and acute lower respiratory tract infection (14.2%). In the first year of life, urinary tract infection is more frequent in males (80%). One third of patients with urinary tract infection and febrile seizures were oligosymptomatic, with a clinical picture limited to fever. Only 20% of patients had urinary symptoms. The most commonly isolated pathogens were enteric bacteria, respectively *E coli* (45%), *Proteus mirabilis* (25%), *Enterobacter spp.* (10%) and, isolated, *Enterococcus spp.* The high level of urinary tract infection in patients with febrile seizures, together with the oligosymptomatic or nonspecific clinical picture of urinary tract infection in the young age suggest that urinary tract infection should be considered in all patients with febrile seizures. In conclusion, we recommend routine urine culture in these patients.

Key words: prevalence, urinary tract infection, febrile seizure

Introducere

Convulsiile febrile reprezintă cea mai frecventă cauză de crize convulsive la vârsta pediatrică. Etiologia multifactorală a convulsiilor febrile constă în interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu, infecțiile virale reprezentând într-un număr consistent de studii contextul infecțios principal precipitant al febrei. Evaluarea copiilor cu convulsii febrile impune diagnosticul prompt al cauzei infecțioase, inclusiv a infecțiilor de tract urinar (ITU), afecțiuni bacteriene comune copilăriei care trebuie luate în considerare în evaluarea copiilor cu convulsii febrile. Tabloul clinic nespecific al ITU în copilărie impune pentru optimizarea diagnosticului cunoașterea prevalenței acestora în cazul pacienților cu convulsii febrile.

Obiectivul studiului

Acest studiu a fost realizat pentru a determina prevalența ITU în rândul copiilor cu convulsii febrile în vederea stabilirii oportunității efectuării screeningului urinar la această categorie de pacienți.

Material și metodă

Design de studiu. Lotul de studiu

Acest studiu prospectiv a fost realizat în perioada octombrie 2013-decembrie 2015 în cadrul Spitalului Clinic de Pediatrie Sibiu. Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al spitalului și s-a efectuat cu acordul informat al aparținătorilor. Lotul de studiu a fost reprezentat de un număr de 136 pacienți, fiind incluși toți copiii cu un istoric recent (sub 24 ore) caracteristic și fără echivoc de convulsie febrilă, indiferent de etiologia contextului infecțios. Pacienții cu istoric de convulsii în afebrilitate, infecții ale sistemului nervos central, alte posibile cauze traumatiche sau metabolice ale convulsiilor acute simptomatice (diselectrolitemie, hipoglicemie), sau date clinice incerte sau incomplete, nu au fost luați în considerare pentru includerea în studiu. Convulsiile febrile recurente au fost tratate ca evenimente distincte, rezultând 197 evenimente convulsive febrile. Pentru definirea lotului de studiu a fost utilizat criteriul vârstă, conform definiției revizuite a ILAE (Liga Internațională a Epilepsiei), și anume, vârsta cuprinsă între o lună și cinci ani³. Un context febril a fost documentat dacă temperatura centrală în perioada imediat adiacentă evenimentului critic a fost mai mare de 37,5°C³². Convulsia febrilă simplă a fost definită ca o criză cu aspect generalizat, durată sub 15 minute și fără recurență în interval de 24 de ore. Convulsia febrilă complexă a fost diagnosticată în prezența a cel puțin un criteriu: aspect focal, durată peste 15 min, respectiv crize multiple în termen de 24 de ore³.

Investigații paraclinice în evaluarea tractului urinar

Examenul complet de urină și urocultura au fost efectuate înainte de inițierea antibioterapiei pentru toți pacienții, indiferent de prezența unui tablou clinic care să evoce și o altă eventuală sursă de infecție. Evaluarea pacienților cu urocultură și/sau simptomatologie evocatoare pentru

ITU a fost completată cu ecografie de tract urinar. Recoltarea urinei s-a efectuat în principal prin metode neinvazive, respectiv colectare în pungă sterilă pentru sugar și copilul mic. Pentru preșcolari recoltarea s-a efectuat în recipient steril colector de urină, cu toaletă locală corespunzătoare și colectare din jetul mijlociu.

Au fost aplicate criteriile Kass de interpretare a uroculturii: bacteriurie semnificativă/urocultură pozitivă în contextul a peste 100.000 unități formatoare de colonii (UFC)/ml urină, respectiv absența infecției urinare în contextul a sub 10.000 UFC/ml urină. Identificarea între 10.000 și 100.000 UFC/ml urină a impus repetarea examenului și/sau interpretare individualizată raportată la contextul clinic^{5,7,9,27}. Atunci când recoltarea s-a efectuat prin sondaj vezical, a fost considerată urocultură pozitivă prezența a peste 10.000 UFC/ml urină și urocultură negativă sub 1.000 UFC/ml urină^{1,11}. Probele de urină cu o creștere de floră microbiană mixtă mai mare de 1.000 UFC/ml au fost considerate contaminate. Pentru localizarea ITU, înaltă sau joasă, în completarea criteriilor clinice au fost utilizate investigațiile paraclinice imagistice (ultrasonografie), serice și urinare pentru evaluarea sindromului infecțios/inflamator, statusului acidobazic și ionic, prezenței sau absenței azotemiei, proteinuriei de tip tubular, cilindriuriei, capacității de concentrare a urinei și a clearance-ului glomerular (hemoleucogramă, PCR, VSH, gaze sanguine, examen urină, uree, creatinină). Suspiciunea unei alte etiologii decât urinare a ascensiunii febrile a impus efectuarea de investigații orientate pe patologia respectivă.

Analiza datelor clinice și paraclinice

Conform designului nostru de studiu, pentru pacienții înrolați cu convulsii febrile au fost consemnate date privind caracteristicile generale, activitatea convulsivă și etiologia infecțioasă a ascensiunii febrile. Am luat în considerare următorii parametri în caracterizarea copiilor cu convulsii febrile și status infecțios urinar: vârstă, sex, tipul convulsiei febrile - simplă sau complexă, temperatura la momentul crizei, interval de la debutul febrei până la convulsia febrilă. Datele au fost prezentate numeric și procentual în situația variabilelor categoricale, respectiv utilizând media și deviația standard pentru variabilele de tip continuu.

Rezultate

Au fost înrolați 136 copii, cu vârstă medie de 23,23 ± 12,43 luni, lotul având distribuție omogenă pe sexe (figura 1).

Au rezultat 197 evenimente convulsive distincte, 156 (79,2%) de tip convulsie febrilă simplă. În lotul nostru cele mai frecvente cauze ale febrei sunt reprezentate de infecția acută de căi respiratorii superioare (IACRS) identificată la 72,1% din pacienți, urmată de infecția acută de căi respiratorii inferioare (IACRI) (14,2%) și de ITU (10,2%). Au fost identificați 20 pacienți (10,2%) cu ITU și convulsii febrile, majoritatea băieți (60%) și 177 pacienți (89,8%) cu convulsii febrile de altă etiologie, preponde-

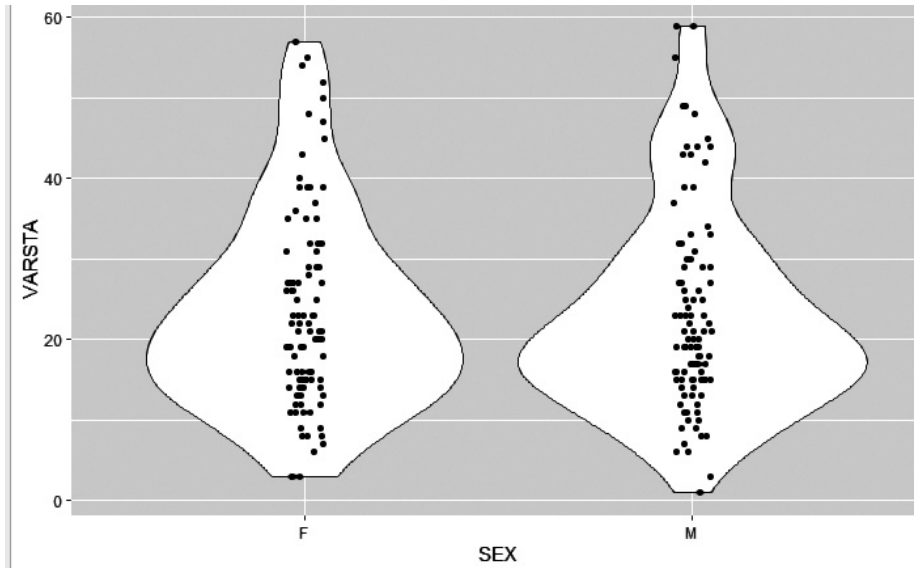


Figura 1. Distribuția pe sexe a vârstei pe lotul de studiu

rent de sex feminin (50,3%). Vârful de incidență al patologiei infecțioase, atât urinare cât și non urinare, se află în categoria de vârstă 13-24 luni. În cazul pacienților cu convulsii febrile asociate ITU se remarcă o încadrare uniformă a cazurilor raportat la categoriile de temperatură, câte o treime din pacienți prezentând subfebrilitate, febră moderată sau febră înaltă. Majoritatea manifestărilor critice sunt precedate de un context febril scurt. În cazul pacienților cu ITU un număr limitat de convulsii febrile (15%) se succed cu mai mult de 24 ore ascensiunii febrile. Rezultatele studiului nostru relevă în cazul pacienților cu convulsii febrile o prevalență a ITU în primul an de viață mai mare la sexul masculin (80%) (figura 2). Tabloul clinic este nespecific pentru majoritatea copiilor cu patologie urinară și convulsii febrile, în 35% din cazuri

fiind limitat la febră și convulsie. Simptomatologia urinară este raportată într-un număr redus de cazuri (20%). IA-CRS reprezintă afecțiune comorbidă pentru aproximativ o treime din pacienții cu ITU. Simptomele digestive asociate ITU sunt rare, fiind regăsite în tabloul clinic a 3 pacienți. Agenții patogeni cel mai frecvent izolați în urocultura pacienților cu convulsii febrile sunt bacili Gram negativi (80%), respectiv *E. coli*, documentat în 45% cazuri, *Proteus mirabilis* (25%) și *Enterobacter spp.* (10%). Coci Gram pozitivi, de tipul *Enterococcus spp.*, au fost identificați în cazul a 4 pacienți. Prima linie de agenți antimicrobieni cu administrare parenterală a fost reprezentată pentru majoritatea pacienților cu ITU de Cefalosporine de clasa II (Cefuroxim 60%). Cefalosporinele de clasa III (Ceftazidim, Ceftriaxonă) au

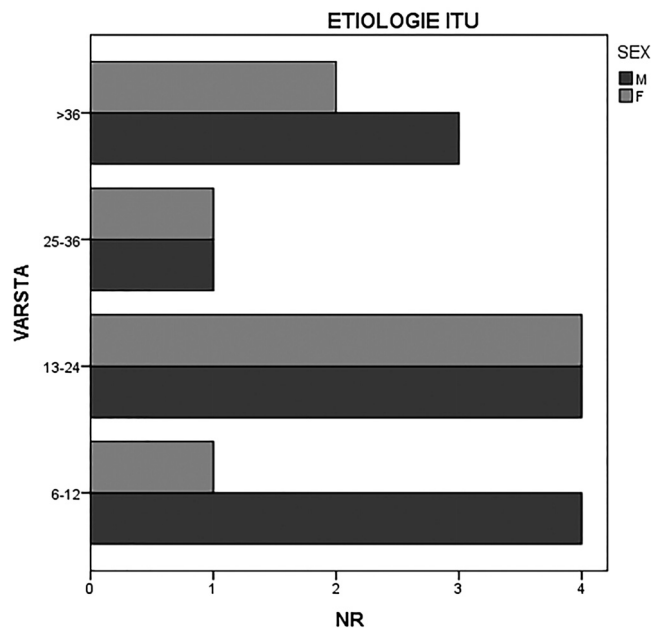


Figura 2. Distribuția pe sexe a vârstei pentru pacienții cu ITU

fost utilizate în 35% cazuri. Acidul nalidixic a fost integrat în terapia unui singur pacient. În cazul a 3 pacienți s-a impus terapie de asociere cu Aminoglicozide și Cefalosporină de clasă superioară. Cu excepția unui caz de hidronefroză (congenitală) bilaterală, nu au fost identificate la screeningul ecografic malformații ale aparatului urinar în cazul celor 4 pacienți cu istoric de ITU recurente.

Discuții

Studiul vizând ITU la copiii cu convulsii febrile raportează o prevalență între 0,4 și 15,2% (vezi, tabel 1). În lotul nostru de copii cu convulsii febrile prevalența ITU este de 10,7%, comparabilă cu cea din studiile lui Abedi și colab. (11,1%) și Kazeminezhad și colab. (11,28%)^{4,17}. O metaanaliză asupra ITU la vârsta pediatrică efectuată de Shaikh și colaboratorii evidențiază o prevalență generală a ITU de 7,0% (CI: 5,5-8,4)²⁹.

masculin în raport cu vârsta²⁹. Totodată, pentru sugarii de sex masculin cu vârsta sub 3 luni este documentată o prevalență globală ce variază între 2,4% (CI:1,4-3,5) pentru băieții circumscriși și 20,1% (CI:16,8-23,4) pentru cei necircumscriși. Același studiu identifică o rată de prevalență a ITU de 7,5%, 5,7%, 8,3%, pentru sugarii de sex feminin cu vârste cuprinse între 0-3 luni, 3-6 luni, 6-12 luni. Rezultatele sunt în concordanță cu incidența consemnată în alte studii, de 0,7% a ITU la sugarii de sex feminin, comparativ cu 2,7% la sexul masculin în primul an de viață^{13,31,36}.

În lotul nostru agenții patogeni cel mai frecvent izolați în urocultura pacienților cu convulsii febrile sunt bacilii Gram negativi (80%), respectiv *E. coli* (45%), *Proteus mirabilis* (25%) și *Enterobacter* spp. (10%) și, izolat, coci Gram pozitivi, de tipul *Enterococcus* spp. Rezultatele studiului nostru se corelează cu rezultatele altor

Tabelul 1. Prevalența ITU în convulsiile febrile. Studii comparative (adaptare după Abedi et al)⁴

Studiu	Prevalența ITU în populația de studiu
Teach and Geil ³⁴	0,4%
Rutter and Smales ²⁸	1,2%
Trainor et al. ³⁵	2,2%
McIntyre et al. ²⁵	2,3%
Lee & Verrier Jones ²¹	5,0%
Donaldson et al. ¹⁶	5,0%
Bauchner et al. ⁸	5,0%
Momen et al. ²⁶	6,6%
Srinivas et al. ³³	9,0%
Bello et al. ¹⁰	10,3%
Abedi et al. ⁴	11,1%
Kazeminezhad ¹⁷	11,28%
Mahyar et al. ²⁴	15,2%

În cazul pacienților cu ITU se respectă vârful de incidență al convulsiilor febrile, respectiv intervalul de vârstă 13-24 luni²². Absența cazurilor de ITU la sugari ar putea fi explicată pe lotul nostru prin frecvența redusă a convulsiilor febrile la această categorie de vârstă (5 cazuri pe întreg lotul). Modelul de vârstă de debut bimodal al ITU, propus în metanaliza lui Leung și colaboratorii, cu un vârf în primul an de viață și un alt vârf între 2 și 4 ani, corespunzător vârstei antrenamentului la toaletă, nu este confirmat în studiul nostru^{2,15,18,23}.

Datele studiului nostru relevă că 80% din ITU asociate convulsiilor febrile în primul an de viață se întâlnesc la sexul masculin. Rezultatele noastre sunt concordante cu datele din literatură care raportează prevalența sexului masculin în cazul ITU la vârste mici. În cursul primului an de viață, băieții au o incidență mai mare a ITU, fiind raportat în studiile lui Wiswell și colaboratorii un risc de 10-12 ori mai mare de ITU la sugarii cu vârsta sub 6 luni necircumscriși³⁷. Metaanaliza lui Shaikh și colaboratorii identifică un declin al prevalenței ITU la sexul

studii epidemiologice și confirmă că agenții etiologici cei mai frecvenți ai ITU sunt bacteriile de origine enterică¹⁴. Astfel, dacă Srinivas și colaboratorii identifică în urocultura pacienților cu convulsii febrile și ITU *E. coli* în 50% din cazuri și *Proteus*, *Citrobacter* în 11,11% cazuri, Bryan CS și colaboratorii raportează *E. coli* ca agent patogen în 85% din cazuri. Conform Bagga și colaboratorii 90% din ITU simptomatice și 70% din ITU recurente se datorează bacilului *E. coli*^{6,12,33}.

Acest studiu a confirmat importanța ITU ca factor precipitant al convulsiilor febrile. În contextul unei simptomatologii nespecifice, în special la vârstele mici, diagnosticul precoce al ITU s-ar putea dovedi dificil. În studiul nostru o treime din pacienții cu ITU și convulsii febrile au fost oligosimptomatice, tabloul clinic fiind limitat la febră, doar 20% din pacienți prezentând simptome urinare. Rezultatele studiului nostru se corelează cu cele din literatură de specialitate care documentează febra neexplicată ca cel mai frecvent, uneori unic, simptom al ITU în primii doi ani de viață^{19,20,23,30,31}.

Studiul nostru reconfirmă datele din literatură conform cărora semnele și simptomele nu sunt indicatori adecvați ai ITU la copiii cu convulsii febrile, iar restricționarea uroculturii la pacienții simptomatici s-ar asocia cu o acuratețe redusă a diagnosticului.

Concluzii

Prevalența ridicată a ITU în cazul pacienților cu convulsii febrile, împreună cu tabloul clinic oligosimptomatic sau nespecific al ITU la categoria de vârstă mică sugerează că ITU trebuie luată în considerare în cazul tuturor pacienților cu convulsii febrile. Recomandăm efectuarea de rutină a uroculturii în cazul acestor pacienți. Un screening eficient al anomaliilor de tract urinar este necesar pentru terapie optimă, profilaxia ITU recurente și diminuarea riscului de apariție al convulsiilor febrile.

Bibliografie:

1. **American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children, 1999, Pediatrics 103:843–852.
2. **Expert Panel on Pediatric Imaging: Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, Dempsey ME, Dillman JR, Dorfman SR, Garber MD, Moore SG, Peters CA, Rice HE, Rigsby CK, Safdar NM, Simoneaux SF, Trout AT, Westra SJ, Wootton-Gorges SL, Coley BD J. ACR Appropriateness Criteria. Urinary Tract Infection-Child. Am Coll Radiol. 2017 May; 14(5S):S362-S371
3. **Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy. Epilepsia 1993, 34, 592–596.
4. Abedi A, Ashrafi M, Moghtaderi M. Prevalence of Urinary Tract Infection among Children with Febrile Convulsion. International Journal of Nephrology and Kidney Failure 2017 10.16966/2380-5498.143
5. Abraham HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. Curr Opin Urol, 2003, 13 (1), 63 – 67
6. Bagga A, Sharma J. Urinary tract infections clinical features, evaluation and treatment. Pediatr today 2000; 3: 395-401
7. Barbacariu L. Infecția tractului urinar la copil. Supliment Urologie 2016. <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro/infecția-tractului-urinar-la-copil-id-275-cmsid-51>
8. Bauchner H, Dashefsky B, Klein J. Prevalence of bacteriuria in febrile children. Pediatr Infect Dis J. 1987; 6(3):239–42.
9. Bauchner H, Dashefsky B, Philipp B, et al. Prevalence of bacteriuria in febrile children. Pediatr Infect Dis J, 1987, 6 (3), 239 – 242.
10. Bello OA, Adedoyin OT, Anoba S et al. (2014) Urinary tract infection among children with febrile convulsion in a tertiary hospital in Africa. Afr J Paed Nephrol 1: 33-36.
11. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric Urinary Tract Infections, Diagnosis and Treatment Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(10):1153-1164.
12. Bryan CS, Reynolds KL. Community acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and Outcome. J Urol 1984; 132:490, 934.
13. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am. 2006 Jun; 53(3):379-400
14. Chon C, Lar F, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin N Am, 2001, 48 (6), 1443
15. Clark CJ, Kennedy WA 2nd, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. Urol Clin North Am. 2010 May; 37(2):229-41.
16. Donaldson D, Barton M, Melbourne-Chambers R. Routine laboratory investigations in infants and children presenting with fever and seizures at the University Hospital of the West Indies. West Indian Med J 2008. 57: 369-372.
17. Kazeminezhad B, Borji M, Seymohammadi R et al. Evaluation of the Prevalence of Urinary Tract Infection in Children with Febrile Seizure, J Compr Ped. 2018 ; 9(3):e62557. doi: 10.5812/compreped.62557.
18. Korbil L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr Int Child Health. 2017 Nov; 37(4):273-279
19. Larcombe J. Urinary tract infection in children. Am Fam Physician. 2010 Nov 15; 82(10):1252-6.
20. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. BMJ Clin Evid. 2015 Jun 12; 2015
21. Lee P, Verrier Jones K. Urinary tract infection in febrile convulsions. Arch Dis Child 1991. 66: 1287-1290.
22. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: an overview. Drugs Context. 2018;7:212536. doi:10.7573/dic.212536
23. Leung AKC, Hon KL, Leung AAM. Urinary Tract Infection in Children. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(1):2-18.
24. Mahyar A, Ayazi P, Azimi E, Barikani A et al. The Relation between Urinary Tract Infection and Febrile Seizure. Iran J Child Neurol. 2018;12(4):120-126. doi:10.2174/1872213X13666181228154940
25. McIntyre PB, Gray SV, Vance JC. Unsuspected bacterial infections in febrile convulsions. Med J Aust 1990.152: 183-186.
26. Momen AA, Gholamian M, Monajemzadeh SM. (2011) The frequency of urinary tract infection among children with febrile convulsion. Iran J Child Neurol 5: 29-32.
27. Popescu V. Infecțiile tractului urinar la copil. Revista romana de pediatrie- vol LVI nr 3, 2007
28. Rutter N, Smales OR. Role of routine investigations in children presenting with their first febrile convulsion. Arch Dis Child 1997. 52: 188-191.
29. Shaikh N, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of Urinary

- Tract Infection in Childhood: A Meta-Analysis, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: April 2008 - Volume 27 - Issue 4 - p 302-308 doi: 10.1097/INF.0b013e31815e4122
30. Simões e Silva AC, Mak RH, Oliveira EA. Urinary tract infection in pediatrics: an overview, *Jornal de Pediatria*, Volume 96, Supplement 1, 2020, Pages 65-79, ISSN 0021-7557, <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719304796>)
 31. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 ; 91(6 Suppl 1):S2-10
 32. Small E, Clements CM. Defining fever: Likelihood of infection diagnosis as a function of body temperature in the emergency department. *Crit. Care* 2014, 18, 42.
 33. Srinivas P, Gopu S, Krishna VM et al. A Study of Prevalence of Urinary Tract Infection among Children with Febrile Seizures in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 16, Issue 7 Ver. I .2017, PP 46-48 www.iosrjournals.org DOI: 10.9790/0853-1607014648 www.iosrjournals.org page 46
 34. Teach SJ, Geil PA. (1999) Incidence of bacteremia, urinary tract infections, and unsuspected bacterial meningitis in children with febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 15: 9-12.
 35. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, et al. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med* 2001. 8: 781-787.
 36. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*, 1985, 74 (6), 925 -933.
 37. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative Evidence for the Decreased Incidence of Urinary Tract Infections in Circumcised Male Infants. *Pediatrics* Jul 1986, 78 (1) 96-99.

¹ANGELA CRACEA, ^{1,2}NINEL REVENCO

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

EFFECTS OF TREATMENT WITH ANTIOXIDANT DRUG VITA GRAPES ON NITRIC OXIDE IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, nitric oxide, treatment.

Juvenile Idiopathic Arthritis is a chronic disease, disabling, with a high socio-economic impact. *Material and methods.* 50 patients with Juvenile Idiopathic Arthritis were selected. The children were divided into 4 groups: group I - 14 children with Juvenile Idiopathic Arthritis who received treatment with Metotrexat and Vita Grapes - antioxidant drug; group II - 12 children treated with Metotrexate, Prednisolone and Vita Grapes; group III - 11 children only treated with Methotrexate; group IV - 13 children treated with Metotrexate and Prednisolone. *Results.* After the 3 months of treatment, the level of Nitric Oxide was higher in groups I and II, which administered the antioxidant drug Vita Grapes compared with groups III and IV, which did not receive antioxidant treatment ($p > 0,05$). *Conclusion.* Vita Grapes increases the nitric oxide level, ensuring the active remodeling of bone tissue necessary for children, especially those with Juvenile Idiopathic Arthritis. In the first two groups after the antioxidant treatment the nitric oxide level increased significantly, while in the III and IV groups nitric oxide level increased insignificantly.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИОКСИДАТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ VITA GRAPES НА УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: идиопатический ювенильный артрит, оксид азота, лечение.

Ювенильный идиопатический артрит считается хронической патологией, инвалидизирующей, с высоким социально-экономическим воздействием. *Материал и методы.* Было отобрано 50 пациентов с идиопатическим ювенильным артритом. Дети были разделены на 4 группы: I группа - 14 детей с ювенильным идиопатическим артритом, которые получали лечение Метотрексатом и Vita Grapes - антиоксидантный препарат; II группа - 12 детей, получавших Метотрексат, Преднизолон и Vita Grapes; III группа - 11 детей, получавших только Метотрексат; IV группа - 13 детей, получавших только Метотрексат и Преднизолон. *Результаты.* После 3-х месячного периода лечения мы отметили гораздо более высокий рост оксида азота в I и II группах, которые получали антиоксидантный препарат Vita Grapes, по сравнению с группами III и IV, которые не получали антиоксидантную терапию ($p > 0,05$). *Заключение.* Vita Grapes повышает уровень оксида азота, обеспечивая активное ремоделирование костной ткани, необходимое для детей, особенно с ювенильным идиопатическим артритом. В первых двух группах после антиоксидантной терапии уровень оксида азота значительно увеличился, в то время как в III и IV группах уровень оксида азота увеличился незначительно.

REZUMAT

EFECTELE TRATAMENTULUI CU PREPARATUL ANTIOXIDANT VITA GRAPES ASUPRA OXIDULUI NITRIC ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Cuvinte-cheie: artrită juvenilă idiopatică, oxid nitric, tratament.

Artrita juvenilă idiopatică se consideră o maladie cronică, invalidizantă, cu impact social-economic înalt. *Material și metode.* Au fost selectați 50 pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cărora, la medicația de fond (Metotrexat, Prednisolon), li s-a suplimentat un preparat cu efect antioxidant - extract Vita Grapes. Copiii au fost divizați în 4 loturi de studiu subcurativ: lotul I - 14 copii cu artrită juvenilă idiopatică, care au urmat tratament cu Metotrexat și Vita Grapes; lotul II - 12 copii tratați cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes; lotul III - 11 copii medicați doar cu Metotrexat; lotul

IV – 13 copii tratați doar cu Metotrexat și Prednisolon. *Rezultate.* După termenul de 3 luni curative am confruntat titrelor NO între loturile studiate, remarcând majorarea lui mult mai pronunțată în loturile I și II, cărora li s-a administrat preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes, comparativ cu loturile III și IV, care nu au urmat tratament antioxidant ($p>0,05$). *Concluzie.* Preparatul

Introducere.

Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei de 16 ani și durată de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii. Artrita juvenilă idiopatică se consideră o maladie cronică, invalidizantă, cu impact social-economic înalt.

La bolnavii cu AJI se determină un dezechilibru în sistemul NO. Astfel, stimularea sintezei de NO cu încetinirea creșterii condrocitelor este rezultatul acțiunii complexelor imune și IFN- γ , care se găsesc în lichidul sinovial al acestor copii în cantități mari. La pacienții cu AJI, o activitate sporită în raport cu iNOS denotă sinoviocitele, fibroblaștii, celulele endoteliale și cele interstițiale. În AJI, neutrofilele și macrofagele exprimă iNOS. Aceasta din urmă generează cantități mari de NO. Se consideră că NO joacă rolul de mediator al apoptozei celulelor sinoviale în AJI. IL-1, de asemenea, stimulează expresia iNOS cu majorarea secreției de NO. Anionii superoxid își pot amplifica acțiunea agresivă prin reacția cu NO existent în mod fiziologic în organism și cu generarea anionilor peroxinitrit (OONO^-) care sunt specii puternic prooxidante. Condrocitele exprimă două din trei izoforme ale NOS, una constitutivă (eNOS sau NOS3) și una inductibilă (iNOS sau NOS2). La nivelul cartilajului NO stimulează producția de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1 β , TNF- α , MMPs, și inhibă sinteza de proteoglicani. O activitate pronunțată inhibitorie a NO posedă glucocorticoizii, mai puțin citostaticele și AINS. Glucocorticoizii inhibă iNOS, dar nu influențează activitatea izoenzimelor constitutive.

NO poate avea un rol atât citoprotector, cât și citotoxic, depinzând de concentrația și izoforma NOS.

Antioxidantul utilizat – extractul Vita Grapes (firma producătoare ÎCS Eurofarmaco SA) – este un sirop fabricat din extract de semințe și piele de struguri, sursă naturală de substanțe fenolice: bioflavonoizi cu calități distincte de captare a radicalilor liberi ai oxigenului. Unul dintre principalii bioflavonoizi pe care îi conține siropul Vita Grapes este *Resveratrolul*. Resveratrolul este un antibiotic vegetal din clasa de polifenoli, subclasa Stilbene (trans-3,5,4-trihidroxistilbene). Extractul din semințe de struguri conține un complex de bioflavonoizi care nu se sintetizează în organismul uman: quercetina, hesperitina, fisetina, picetanolul, buteina etc.

Mecanismele de acțiune: inhibă agregarea plachetară și sinteza de eicosanoide; dezvoltă acțiune vasodilatatoare,

Vita Grapes crește nivelul oxidului nitric, asigurând remodelarea activă a țesutului osos necesară copiilor, în special celor cu artrită juvenilă idiopatică. Astfel, în primele două loturi, după tratamentul antioxidant, nivelul oxidului nitric s-a majorat semnificativ, pe când în loturile III și IV nivelul oxidului nitric s-a majorat nesemnificativ.

crește activitatea eNOS; inhibă enzimele inflamatorii; activează rapid receptorii α și β în celulele endoteliale. Resveratrolul este un potent inhibitor al cascadei acidului arahidonic, acționează prin micșorarea inflamației; are acțiune antioxidantă, leagă și elimină din organism radicalii liberi ai oxigenului; normalizează nivelul de lipide în sânge (în particular colesterolul); menține funcția normală a trombocitelor, scade vâscozitatea sângelui, asigură circulația liberă a sângelui în vasele sangvine, menține elasticitatea pereților vasculari; are acțiune antiinflamatorie, antibacteriană și antivirală; stimulează sinteza fibrelor de colagen; are acțiune antialergică, neutralizează eliminarea histaminei; scade nivelul de glucoză în sânge; scindează energia de surplus la nivel mitocondrial; inhibă degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei; scade nivelul sangvin al colesterolului total și al trigliceridelor; previne și combate osteoporoza.

Vita Grapes se administrează intern, după mese. Se indică copiilor de la 1 an, câte 5 ml de 3 ori în zi, cure de 2–3 luni, ce se pot relua de 2 ori în an. Doza noctemerală de substanțe polifenolice constituie 50–300 mg, conținute în 20–30 ml de sirop Vita Grapes.

Material și metode.

Au fost selectați 50 de pacienți cu artrita juvenilă idiopatică, cărora, la medicația de fond (Metotrexat, Prednisolon), li s-a suplimentat un preparat cu efect antioxidant – extract Vita Grapes, urmat pe parcursul a 3 luni în doza de 5 ml de 3 ori în zi, după mese.

Criteriile de includere în etapa de tratament:

1. afectarea a 6 sau mai multe articulații;
2. proteina C-reactivă ≥ 20 g/l;
3. viteza de sedimentare a hematiilor ≥ 20 mm/h.

Copiii au fost divizați în 4 loturi de studiu subcurativ:

lotul I – 14 copii cu artrita juvenilă idiopatică, care au urmat tratament cu Metotrexat și Vita Grapes;

lotul II – 12 copii tratați cu Metotrexat, Prednisolon și Vita Grapes;

lotul III – 11 copii medicați doar cu Metotrexat;

lotul IV – 13 copii tratați doar cu Metotrexat și Prednisolon.

Toți acești 50 pacienți, inițial și după 3 luni de tratament, au fost evaluați după un protocol special. Lotul I a inclus 14 copii (9 fete – 64,3% și 5 băieți – 35,7%) cu vârsta medie de $138,36 \pm 8,4$ luni (53 – 211 luni) și o durată a bolii cuprinsă între 1 lună și 76 luni (media – $33,57 \pm 4,2$ luni).

În lotul II au fost examinați 12 copii (7 fete – 58,3% și 5 băieți – 41,7%) cu vârste cuprinse între 55 și 209 luni

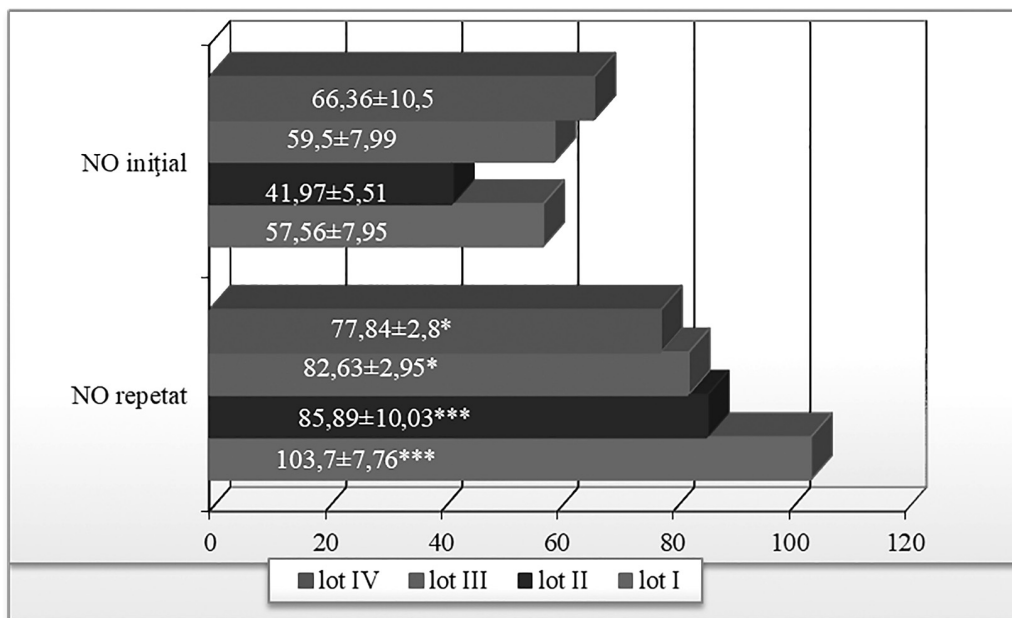


Fig. 1. Nivelul NO observat în dinamică la 3 luni de tratament

*** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$

(media 139,25±9,5 luni) și o durată medie a maladiei de 37,7±4,5 luni (2 – 92 luni).

Lotul III a inclus 11 copii (10 fetițe – 90,9% și 1 băiețel – 9,1%) cu o medie de vârstă de 123,9±17,8 luni (24 – 197 luni) și o durată medie a maladiei de 44,9±13,6 luni (3 – 156 luni).

În lotul IV au fost examinați 13 copii (7 fetițe – 53,8% și 6 băieți – 46,2%) cu o medie de vârstă de 101,0±14,3 luni (37 – 196 luni) și o durată medie a maladiei de 48,5±13,7 luni (2 – 180 luni).

Rezultate.

Valorile oxidului nitric (NO) au fost în creștere în toate loturile, cu remarcă că la pacienții din loturile I și II creșterea valorilor NO după tratamentul cu Vita Grapes a fost mult mai pronunțată ($p < 0,001$) decât indicii înregistrați pentru NO în loturile III și IV care nu au folosit remediu antioxidant ($p < 0,05$), figura 1.

Astfel, în lotul I valorile NO după tratamentul cu Vita

Grapes au crescut semnificativ – cu 46,14±12,3 $\mu\text{mol/l}$, față de titrul inițial 57,56±7,95 $\mu\text{mol/l}$, atingând 103,7±7,76 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$).

În lotul II tratamentul cu Vita Grapes a elevat titrele de NO – 85,89±10,03 $\mu\text{mol/l}$, comparativ cu indicele acestuia de start de 41,97±5,51 $\mu\text{mol/l}$ (creșterea cu 43,9±7,2 $\mu\text{mol/l}$ este de sugestivitate statistică netă – $p < 0,001$). În lotul III creșterea valorilor NO după 3 luni a fost mai puțin pronunțată (82,63±2,95 $\mu\text{mol/l}$, față de valorile inițiale de 59,5±7,99 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$).

În lotul IV majorarea NO după 3 luni de tratament a fost și mai puțin pregnantă: 77,84±2,8 $\mu\text{mol/l}$, comparativ cu valorile inițiale de 66,36±10,5 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$), figura 2. După termenul de 3 luni curative, am confruntat titrele NO între loturile studiate, remarcând majorarea lui mult mai pronunțată în loturile I și II, care au luat preparatul cu efect antioxidant Vita Grapes, comparativ cu loturile III și IV, care nu au urmat tratament antioxidant ($p > 0,05$), tabelul 1.

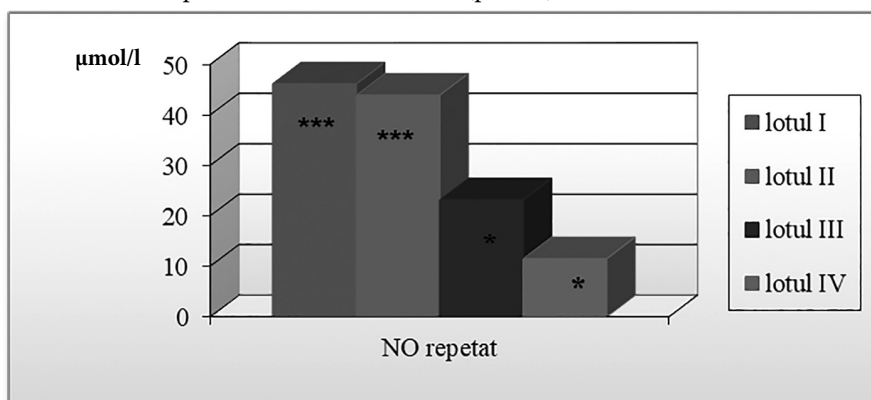


Fig. 2. Nivelul NO în dinamică la 3 luni de tratament

*** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$

Tabelul 1. Dinamica nivelului NO la copiii cu artrită juvenilă idiopatică pe fundalul tratamentului cu Vita Grapes.

Parametri evaluați	Inițial				La 3 luni de tratament			
	lotul I (n=14)	lotul II (n=12)	lotul III (n=11)	lotul IV (n=13)	lotul I (n=14)	lotul II (n=12)	lotul III (n=11)	lotul IV (n=13)
NO, μmol/l	57,56±7,95	41,97±5,5	59,5±7,99	66,36±10,5	103,7±7,76	85,89±10,0	82,63±2,95	77,84±2,8
Dinamica					+46,14±12,3	+43,9±7,2	+23,14±9,3*	+11,48±11,35*

Notă: * - p<0,05.

Discuții și concluzii.

A fost efectuat un studiu comparativ al oxidului nitric (NO) care a fost determinat în ser și lichidul sinovial la 40 pacienți cu AJI cu vârsta medie 12,7 ani și durata medie a bolii 7,8 ani, demonstrând nivel de nitrit/nitrați mult mai crescut în lichidul sinovial la pacienții cu AJI, comparativ cu serul. Nivelul nitrit/nitraților în lichidul sinovial al acestor pacienți s-a corelat pozitiv cu numărul de celule limfomononucleare, ceea ce confirmă creșterea stresului oxidativ la copiii cu AJI, sugerând la aceștia un nivel ridicat de producție *in situ* a NO. Speciile reactive de oxigen și azot contribuie în comun la distrucția articulară în AJI. Un alt grup de autori a studiat NO la 97 pacienți cu AJI (forma oligoarticulară – 34 copii, forma poliarticulară – 29 copii și forma sistemică – 34 copii) cu vârsta medie 11,7 ani și durata medie a bolii 4,8 ani. S-a determinat nivel crescut de NO în boala activă cu uveită, FR pozitiv și artrită erozivă, ceea ce confirmă producția excesivă de NO la pacienții cu AJI.

Preparatul Vita Grapes crește nivelul oxidului nitric, asigurând remodelarea activă a țesutului osos necesară copiilor, în special celor cu artrită juvenilă idiopatică. Astfel, în primele două loturi, după tratamentul antioxidant, nivelul oxidului nitric s-a majorat semnificativ, pe când în loturile III și IV nivelul oxidului nitric s-a majorat mai puțin pregnant.

Bibliografie

1. Tagadiuc O. Modificările ontogenetice ale nivelului NO în țesutul osos în condiții fiziologice și osteopatia experimentală. *Buletin de perinatologie*, 2011, 50(2), p. 45-48.
2. Aguirre J., Buttery L., Afzal F. Endothelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblast maturation and activity. *Am J Pathol.*, 2001, 158(1), p. 247-257.
3. Bar-Shai M., Reznick A. Z. Peroxynitrite induces an alternative NF-kB activation pathway in L8 rat myoblasts. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2006, 8(3-4), p. 639-652.
4. Beri A., Singh S., Gupta A. Comparison of serum nitric oxide levels in active juvenile rheumatoid arthritis with those of patients in remission. *Rheumatol Int.*, 2004, 24(5), p. 264-266.
5. Bica B. E., Gomes N. M., Fernandes P. D. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.*, 2007, 27(9), p. 819-825.
6. Hofer M. F., Mouy R., Prieur A. M. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol.*, 2001, 28, p. 1083.

VALERIU EȘANU^{1,2}, INA PALIU^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}, LORINA VUDU³, VALERIU COBET⁴

AFECTAREA CARDIACĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Catedra Endocrinologie,

⁴ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Catedra de Fiziopatologie și fiziopatologie clinică

SUMMARY

CARDIAC DISEASE IN DIABETES

Key words: diabetes, diabetic cardiomyopathy.

Introduction. Diabetes is one of cardiometabolic syndrome, considered as an important cardiovascular risk factor, having a significant impact in cardiovascular morbidity and mortality. *The aim.* Raising awareness of cardiovascular disease in diabetic pathology. *Material and methods.* Analysis of recent bibliographic data aimed at presenting cardiovascular disease in diabetes. *Results.* Studies report cardiovascular impairment at subjects with diabetes. Diabetic cardiomyopathy is a distinct clinical entity and has clinical aspects ranging from asymptomatic to heart failure. Recognized diagnostic modalities are cardiac biomarkers, cardiac imaging and endomyocardial biopsy. There are new therapies that are being developed, in addition to conventional ones, including microRNA estimation and stem cell therapies in its treatment and prevention. *Conclusions.* The prevalence of diabetic cardiomyopathy increases in parallel with the increase of diabetes, respectively, it is necessary to implement prevention and treatment measures, aimed to reduce the risk of morbidity and premature mortality.

РЕЗЮМЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия.

Введение. Сахарный диабет представлен кардиометаболическим синдромом, и считается важным фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеет важную роль в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. *Цель работы.* Повышение осведомленности о сердечно-сосудистых заболеваниях при диабетической патологии. *Материал и методы.* Анализ современной научной литературы, описывающей сердечно-сосудистые нарушения при диабете. *Результаты.* Исследования доказывают связь сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Диабетическая кардиомиопатия является клиническим заболеванием с разнообразной клинической картиной: от отсутствия симптоматики до сердечной недостаточности. Признанными диагностическими методами являются биомаркеры сердца, визуализация сердца и эндомикардиальная биопсия. Существуют новые методы лечения, помимо стандартной методики, в том числе с опеределением уровня микроРНК, терапия клеточными штаммами для лечения и профилактики диабетической кардиомиопатии. *Выводы.* Распространенность диабетической кардиомиопатии растёт параллельно с ростом заболеваемости сахарным диабетом, необходимо осуществление профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска заболеваемости и преждевременной смертности.

Introducere.

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă una din cele mai frecvente afecțiuni endocrino-metabolice, cu o incidență în creștere, devenind și una dintre cele mai răspândite și

costisitoare boli cronice la nivel mondial [7, 36]. În cifre, conform datelor prezentate în Atlasul IDF, ediția a 8-a, 425000000 persoane cu diabet la nivel mondial, dintre care 1000000 persoane cu diabet cu vârsta sub 20 ani,

629000000 persoane cu diabet estimate a fi diagnosticate în 2045 la nivel mondial și 352000000 persoane cu toleranță scăzută la glucoză sunt expuse unui risc ridicat de diabet. Iar în Europa se înregistrează cel mai mare număr de copii cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1) ≈ 286.000, comparativ cu alte regiuni, și una dintre cele mai crescute rate de incidență - 28200 de cazuri noi pe an. În Republica Moldova, în prezent, sunt înregistrați peste 458 de copii cu DZ1, în 2018 primar fiind depistați 80, iar în 2017 - 71 de copii.

De facto, diabetul zaharat este considerat unul din principalii factori de risc cardiovascular, care determină instalarea modificărilor structurale și funcționale, cele mai importante manifestări fiind: ateroscleroza avansată cu manifestările: boala coronariană, accidentul vascular cerebral ischemic, boala arterială periferică și insuficiența cardiacă cu formele disfuncție sistolică și diastolică, reunită sub denumirea de cardiomiopatie diabetică (CMD). CMD este considerată o afectare morfofuncțională miocardică specifică diabetului, ce apare independent de hipertensiunea arterială, ischemia coronariană și patologia valvulară sau congenitală cardiacă, fiind caracterizată prin fibroză interstițială difuză și hipertrofia miocitelor cardiace, având ca rezultat final disfuncția ventriculară stângă, predominant diastolică [8]. În acest concept de cardiomiopatie diabetică, o serie de autori au inclus și leziunile microcirculației intramiocardice, care fac parte din afectarea microangiopată generalizată din DZ (retinopatie, nefropatie, neuropatie diabetică) [19].

ții capilare se realizează printr-un proces de fibroză ce se dezvoltă în jurul vasului, dar și din cauza proliferării celulelor endoteliale, acumulării de țesut fibros în peretele vasului care duc la ocluzia acestuia. Se întâlnesc frecvent episoade de vasoconstricție în microcirculația coronariană ca urmare a disfuncției endoteliale și a creșterii sensibilității la catecolamine. Rezerva de flux coronarian este redusă la diabetic chiar în absența stenozelor coronariene semnificative [11].

Modificări funcționale cardiace.

Anormalitățile funcționale sunt consecința remodelării structurale miocardice. Disfuncția diastolică a VS reprezintă prima manifestare, care precede dezvoltarea disfuncției sistolice a VS care, de fapt, ulterior determină evoluția CMD [8, 11].

Modificări structurale.

Există mai multe modificări structurale ale miocardului la subiecții cu CMD, care condiționează instalarea disfuncției ventriculare stângi, cum sunt creșterea grosimii peretelui VS și a masei VS, independent de obezitate, HTA, sindrom metabolic și alți factori care ar putea, de asemenea, să contribuie la creșterea masei și instalarea hipertrofiei VS [26]. Inițial, este prezentă o perioadă subclinică a acestor anomalii structurale și funcționale (vezi Tabelul 1) care rezultă din hipertrofia ventriculară stângă, fibroză și alterarea relaxării miocardului, considerate de

Tabelul 1. Diagrama de flux de evoluție clinică a CMD

Stadiu	Modificări structurale	Efecte funcționale
Stadiu timpuriu	Afectarea relaxării miocardice	Disfuncție diastolică ușoară (gr.I)
Stadiu avansat	HVS și scăderea complianței VS	Disfuncție diastolică+ sistolică subtilă
Stadiu final	HVS și scăderea complianței VS	Disfuncție diastolică+ sistolică

Notă: CMD - cardiomiopatie diabetică; HVS - hipertrofie ventriculară stângă

Modificări vasculare cardiace.

Ischemia miocardică la pacienții diabetic în absența leziunilor semnificative la nivelul coronarelor epicardice este explicată prin afectarea arterelor coronare mici intramiocardice (microangiopatia coronariană), o caracteristică a CMD [20]. Microcirculația coronariană prezintă modificări importante, precum îngroșarea membrane bazale, îngustarea focală a diametrului vaselor mici, semne de angiogeneză, reducerea circulației capilare. Reducerea densității

fapt și principalele modificări responsabile de procesele patologice din CMD. Prin urmare, majoritatea subiecților sunt inițial asimptomatici și devin treptat simptomatici cu dezvoltarea IC (inițial cu fracția de ejeție păstrată, ulterior redusă), care din punct de vedere clinic poate prezenta mai multe forme de prezentare.

De asemenea, a fost propusă și o clasificare pentru a defini progresia din punct de vedere clinic a CMD (vezi Tabelul 2) [24].

Tabelul 2. Clasificarea propusă pentru CMD

Stadiu	Fenotip clinic
Stadiul I	Disfuncție diastolică cu FE păstrată ^a
Stadiul II	Combinare disfuncție sistolică + diastolică
Stadiul III	Disfuncție sistolică și diastolică cu patologii microvasculare/ateroscleroză coronariană fără boală coronariană obstructivă
Stadiul IV	Ischemie/infarct miocardic, cu instalarea IC

Notă: ^a exclude hipertensiunea arterială, ischemia coronariană și patologia valvulară sau congenitală cardiacă; FE - fracția de ejeție; IC - insuficiență cardiacă

Mecanisme fiziopatologice ale CMD.

Fiziopatologia CMD este multifactorială și include căi metabolice complexe, ce implică apariția unor modificări patologice diferite de cele generate de hipertensiune arterială, ischemie etc., fiind rezumate în tabelul 3 [26].

Metode de diagnostic al CMD

Biomarkeri cardiaci. Un spectru larg de biomarkeri cardiovasculari sunt descriși la subiecții cu DZ, dintre care peptida natriuretică de tip B, troponinele cardiace și metaloproteinazele matriceale (MMPs), modificările nivelurilor cărora pot sugera disfuncții structurale și funcționale miocardice. S-a constatat că valori crescute de peptida natriuretică de tip B prezintă o corelație pozitivă cu disfuncția VS, iar la persoanele cu DZ, în perioada asimptomatică, ea poate fi utilizată pentru screeningul disfuncției subclinice VS [26].

Troponinele cardiace (T, N și I) sunt eliberate în circulație în cazul leziunii miocardului de origine inflamatorie sau ischemică, fiind înregistrate nivele serice peste cele pragal admisibile și la pacienții cu DZ de tip 2 netratat, indiferent de factorii de risc tradiționali pentru patologia cardiovasculară. Cu toate acestea, rolul troponinelor nu este clar, fiind necesare studii suplimentare pentru a argumenta utilitatea lor ca biomarkeri pentru diagnosticul timpuriu al leziunii miocardice subclinice în CMD.

Metaloproteinazele matriceale (MMPs) sunt enzime implicate în metabolismul matricei extracelulare. Niveluri elevate, în special ale metaloproteinazelor matriceale-9 și valori reduse ale inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor matriceale sunt înregistrate în fibroza miocardică, însă rolul predictiv al acestor biomarkeri la subiecții cu BCV și DZ încă nu este stabilit, date fiind dovezile limitate [23].

Tabelul 3. Rezumatul diferitelor procese metabolice implicate în fiziopatologia CMD

Mecanisme patologice	Calea fiziopatologică	Modificări structurale	Efecte funcționale
Dereglaarea homeostaziei Ca⁺⁺	Pierdere de Ca ⁺⁺ din RE, mediată de receptorii Ryanodine (RyR) Reducerea eliminării de Ca ⁺⁺ din sarcolemă Tranzitul de Ca ⁺⁺ prelungit	Eliberarea mitocondrială a proteinelor toxice Citotoxicitate miocardică	Timpul de relaxare diastolică întârziat Rigiditate miocardică Relaxare deteriorată
Tulburări de metabolism al acizilor grași	Creșterea lipolizei sistemice Pierderea flexibilității metabolice Utilizarea crescută a acizilor grași liberi	Steatoză cardiacă Lipotoxicitate Apoptoza miocitelor	Consum crescut de O ₂ Remodelare cardiacă patologică Disfuncție sistolică
Hiperglicemie	Activarea căilor protein-kinazei C (PKC) Producția de radicali liberi	Necroză miocardică Calcificare distrofică	Fibroza miocardică HVS Disfuncție diastolică
Fibroza miocardică	Transformarea factorului de creștere β1 Metaloproteinazele matricei extracelulare Actina din musculatura netedă	Fibroza interstițială HVS Îngroșarea membrane bazale capilare	Disfuncție diastolică Disfuncție sistolică
Prođuși avansați de glicozilare (AGE) Mecanisme speciale receptor mediate (RAGE)	Calea Janus-kinazelor (Jaks) Activarea căii MAP-kinazei (Mitogen-activated protein kinase)	Reorganizarea matricei extracelulare Scăderea complianței miocardice Fibroza miocardică	Timpul de relaxare izovolumetrică prelungit Diametrul ventricular stâng diastolic crescut
Specii reactive ale oxigenului	Diacilglicerol Protein kinaza-C Calea NPADH oxidazei	Leziune miocardică determinată de SO Deteriorare mitocondrială Fibroza cardiacă	Rigiditatea miocardului Disfuncție diastolică
Inflamație	Activarea factorului nuclear de transcripție NFκβ Activarea factorului de necroză tumorală-α Activarea Interleukinei-6	Inducerea unui status inflamator cronic cu leziune miocardică inflamatorie	Disfuncție sistolică
Neuropatie autonomă cardiacă	Stare hiperadrenergică Creșterea activității beta-receptorilor și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron	Fibroza interstițială	Disfuncție diastolică
Deregări ale homeostaziei componentei proteice	Disfuncționalitatea sistemului de proteazom ubiquitină	Toxicitate proteică Afectarea celulelor miocardice	Remodelare patologică a cordului
Disfuncție microvasculară	Suprareglarea expresiei factorului de creștere al endoteliului vascular	Fibroza capilarelor	Rezerva miocardică funcțională redusă

Imagistica cardiacă

Ecocardiografie Doppler. Este considerată o metodă standard de diagnostic în CMD, care implică detectarea modificărilor structurale (ex.: îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior al VS) și funcționale ale VS (disfuncție diastolică/sistolice), precum și excluderea altor patologii cardiovasculare, ce ar putea fi cauza potențială a CMD la un subiect cu DZ [26].

Disfuncția diastolică se manifestă inițial prin perturbarea relaxării VS, caracterizată la examinare Doppler, prin reducerea umplerii diastolice precoce (unda E), prelungirea umplerii atriale (unda A), cu un raport E/A < 1, prelungirea timpului de relaxare izovolumetrică și creșterea timpului de decelerare. Ulterior, se constată o „pseudonormalizare” a umplerii diastolice (raport E/A > 1), datorată asocierii la defectul inițial de relaxare ventriculară a creșterii presiunii de umplere VS, ca urmare a intensificării modificărilor structurale miocardice. Concomitent cu creșterea rigidității peretelui VS, crește și contractilitatea atrului stâng, pentru a permite umplerea ventriculului mai puțin compliant, ceea ce determină creșterea amplitudinii și duratei undei A pulmonare (înregistrare Doppler), în timp ce unda A mitrală scade. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare constituie un fenomen patologic, care nu poate fi diferențiat de aspectul normal prin măsurare Doppler standard a vitezei fluxului transmitral, fiind necesare înregistrarea fluxului pulmonar și aprecierea fluxului transmitral după manevra Valsalva, care scade presarcina, demascând anomalii de relaxare ventriculară. Pseudonormalizarea umplerii ventriculare reprezintă o etapă intermediară spre stadiul de umplere restrictivă, care se manifestă prin creșterea pronunțată a presiunii de umplere a VS, ca urmare a accentuării rigidității și hipertrofiei ventriculare, cu asocierea disfuncției sistolice VS, evidențiată prin scăderea FEVS și evoluție spre IC congestivă [8].

Deși ecocardiografia Doppler este considerată ca o primordială modalitate de evaluare a pacienților cu DZ, ea are limitări, iar utilizarea Dopplerului tisular miocardic îmbunătățește precizia diagnosticului [26].

Ecocardiografia în modul M. Se apreciază disfuncția diastolică și presiunile de umplere a VS, doar că tahicardia și cavitățile dilatate pot fi totuși factori ce îi limitează aplicabilitatea.

Imagistica Doppler tisular. Dopplerul tisular permite evaluarea funcției cardiace sistolice globale, prin măsurarea vitezei la nivelul inelului valvulelor mitrale și tricuspide, precum și a funcției diastolice, prin măsurarea vitezei E' (viteza maximă diastolică precoce) și A' (viteza tardivă prin contracția atrială) la nivelul inelului mitral, respectiv tricuspidian [26].

Pornind de la legătura strânsă demonstrată între evenimentele sistolice și cele diastolice, s-a sugerat că obiectivizarea prezenței disfuncției sistolice longitudinal tradusă prin reducerea deplasării sistolice longitudinale a inelului mitral (MAPSE), reducerea vitezei sistolice longitudinale a inelului mitral evaluată prin tehnica

Doppler tisular (s'), poate reprezenta un argument pentru prezența disfuncției diastolice în cazul pacienților cu funcție diastolică incertă [27].

Este utilizat pentru a detecta disfuncția diastolică legată de DZ și creșterea presiunii de umplere a VS la subiecții cu funcție sistolică normală. La persoanele cu un raport E/A normal (pseudonormalizarea umplerii ventriculare, ecocardiografie Doppler), Dopplerul tisular este considerat o metodă de apreciere de încredere a disfuncției diastolice. Raportul E/E' constituie un marker de evaluare a creșterii presiunii de umplere a VS, indicând o corelație pozitivă cu nivelele serice de hemoglobină glicată (HbA1C) și controlul glicemic la pacienții cu disfuncție diastolică [33].

Într-un studiu realizat de Boyer și colab., în 46% cazuri subiecții cu DZ au fost diagnosticați cu disfuncție diastolică prin ecocardiografie Doppler, iar procentul acestora a crescut până la 74% la utilizarea Dopplerului tisular [6]. Volumul atrial stâng indexat este, de asemenea, asociat independent cu gradul de disfuncție diastolică [37]. Într-un alt studiu, realizat de Bonito și colab., jumătate dintre pacienții cu funcție diastolică normală la ecocardiografia Doppler standard au prezentat modificări ale vitezei fluxului transmitral sugestive pentru o disfuncție diastolică [4].

Imagistica Doppler tisular, chiar dacă este considerată una dintre cele mai promițătoare tehnici imagistice, totuși, măsurările vitezei tisulare sunt susceptibile la apariția unor artefacte, care poate determina prezentarea eronată a valorilor parametrilor apreciați [12].

Ecocardiografia „speckle tracking”. Este o tehnică ecografică nouă, independentă de unghiul de măsurare, folosită pentru aprecierea funcției complete și complexe a cordului, respectiv a vitezelor de contracție și relaxare, a deplasării, a deformării în cele trei planuri – longitudinal, radial, circumferențial, precum și a mișcării de torsiune a VS. Această metodă se bazează pe urmărirea mișcării fiecărui speckle în timp, obținându-se date despre deplasarea locală a segmentelor de miocard din care derivă parametrii de mecanică miocardică, ca deplasarea, viteza, strainul și strain rate-ul, rotația apicală și bazală. Avantajul acestei tehnici este independența de unghiul de insonanță, ce poate măsura mișcarea pe orice direcție în planul imaginii, spre deosebire de Dopplerul tisular, respective poate fi folosită pentru a cuantifica funcția regională a VS în toate planurile, precum și pentru o cuantizare precisă a rotației sau torsiunii VS [15].

Reducerea valorilor atât ale strainului longitudinal, cât și a celui circumferențial ale VS este înregistrată încă din primele săptămâni după debutul DZ (subiecți asintomatici cu FEVS normală), iar detectarea timpurie a acestor modificări subtile permite ca clinicienii să prevină progresia ulterioară a CMD, fiind utilă și pentru a stratifica riscul la pacienții asintomatici cu DZ [32].

Imagistica prin rezonanța magnetică cardiacă. Extensia matricei extracelulare și fibroza interstițială sunt unele dintre modificările importante ce se instalează la paci-

enții cu CMD, iar RMN are o atribuție superioară altor modalități imagistice în identificarea cicatricelor cardiace sau a amplexului fibrozei locale.

Una dintre cele mai utilizate tehnici este imagistica prin rezonanță magnetică utilizând substanțe de contrast, cum ar fi gadoliniul - priza tardivă de contrast (*LGE*), cunoscută și sub numele de priză de contrast miocardică tardivă, tehnică care detectează regiuni focale de fibroză și infarct miocardic. Se bazează pe principiul conform căruia substanțele de contrast intravenos pe bază de gadoliniu au spălare mai lentă și un volum de distribuție crescut în miocardul fibrotic și necrotic, astfel, aceste zone apar mai în hipersemnal (albe), comparativ cu miocardul normal, pe imagini [14].

Studiile recente demonstrează rolul definitoriu al *LGE* în evaluarea fibrozei miocardice în scop de prognostic la subiecții cu CMD, fără nici o dovadă de *BCV* preexistentă, având în vedere faptul că s-a constatat că persoanele care prezintă cicatrice miocardice oculte au un risc înalt de evenimente viitoare cardiovasculare și pot beneficia de un management terapeutic corect [18].

Cartografierea T1 este o altă tehnică RMN utilizată în prezent pentru evaluarea CMD, ce măsoară direct variația proprietăților intrinseci ale țesutului miocardic, facilitând identificarea patologiei miocardice cu caracter global, cum ar fi fibroza miocardică difuză, care deseori poate fi observată la pacienții cu CMD [10]. De asemenea, poate fi utilizată la stabilirea extinderii volumului extracelular, care s-a dovedit a prezenta o corelație semnificativă cu alterarea funcției diastolice a VS [31].

Imagistica nucleară. Ventriculografia cardiacă este un test imagistic utilizat pentru a efectua măsurători așa ca fracția de ejecție, debitul cardiac și morfologia/anomaliile de kinetic ale miocardului ventricular. Există două tipuri de ventriculografie, în funcție de substanța de contrast folosită - iodată sau radionuclide (de obicei tehniciu 99m), cea de a doua fiind și cea mai des folosită în prezent. Radionuclidul are proprietatea de a circula prin camerele cardiace, permite studiul funcției de pompă, iar în imagistica miocardică de perfuzie, radionuclidul este preluat de către celulele miocardice, făcând prezența sa corelabilă cu perfuzia miocardică sau viabilitatea celulelor. Sasso și colab., evaluând efectele insulinorezistenței asupra funcției VS, au descoperit că deficiența metabolic joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției VS în CMD [30].

Tomografie computerizată cu emisie de fotoni individuali. Asigură evaluarea simultană a funcției VS și a perfuziei miocardice (radiofarmaceuticul se fixează la nivelul miocitelor proporțional cu fluxul sangvin coronarian), dar și viabilitatea miocardului. Cu toate acestea, până în prezent, nu există studii care să definească care pacienți cu DZ au indicații clinice pentru această investigație (modele umane/experimentale) [30].

Tomografie cu emisie de pozitroni. Spre deosebire de TC cu emisie de fotoni individuali, poate estima fluxul de sânge a miocarului și estima rezerva coronariană. Pacienții cu CMD prezintă adesea o afectare simptomatică a

microcirculației coronariene care se observă în spectrul diferitelor grade de rezistență la insulină și care poate fi evaluată prin această metodă [22].

Un studiu recent a demonstrat că schimbările metabolice din miocard exprimate prin creșterea oxidării acizilor grași sunt asociate cu disfuncția concomitentă a VS atât in vitro, cât și in vivo (pe animale) [38]. Pe când la pacienții asimptomatici cu DZ, metoda imagistică descrisă nu a prezentat nicio relație directă între disfuncția diastolică și parametrii metabolici, chiar și la înregistrarea unei creșteri a metabolismului acizilor grași în miocard. Dezavantajul TC este prețul mare, fiind o investigație mai scumpă decât tehnicile imagistice clasice.

Rolul biopsiei endomiocardice. Mai multe modificări patologice au fost demonstrate la examinarea mostrelor recoltate de la subiecții cu DZ cu funcția VS afectată, indiferent de prezența sau absența HTA. Fibroza interstițială și hipertrofia miocitelor sunt înregistrate în stadiul incipient al CMD, cu funcția sistolică păstrată, iar când leziunile miocardului progresează, ca rezultat al apoptozei, depunerii matricei extracelulare și remodelării fibrotice, are loc instalarea simultană a IC [26].

Metode de tratament

Terapii convenționale utilizate: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II / blocanți ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori ai receptorilor angiotensinei și neprilizinei, beta-blocanți, antagoniști ai aldosteronului (antialdosteronice), agenților anticlicemici - terapii bazate pe incretine (analogii de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), inhibitori de DDP-4 (dipeptidil peptidase-4), metformina, tiozolidindionele, sulfonilureicele, inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [26].

Noile terapii recunoscute: antioxidanții, coenzima 10 (CoQ 10), inhibitor al fosfotiosid-kinazei gamma (PI3K γ), inhibitor seric de protează derivat din țesutul adipos (Vaspin), acizii grași cu lanț mediu din alimente, terapie cu celule stem.

Rolul antioxidanților. Stresul oxidativ indus de hiperglicemie este un factor de risc major în dezvoltarea disfuncției miocardice în CMD. În numeroase studii a fost evaluat rolul antioxidanților, inclusiv a vitaminei E, metalotioneina, peroxidaza sintetică de glutatation și multiple alte abordări antioxidante, a căror eficacitate a fost studiată pe modele animale cu DZ, dovedindu-și efectele cardioprotectoare, evocând în același timp și utilitatea suplimentării cu vitamina E în fazele incipiente ale DZ de tip 1 pentru profilaxia cardiomiopatiei și IC ulterioare [1].

Cu toate acestea, majoritatea studiilor clinice randomizate controlate cu placebo nu au reușit să demonstreze o adevărată eficacitate a terapiei cu vitamina E la pacienții cu DZ, care prezintă risc cardiovascular. Cauze posibile ale acestui fapt ar putea fi considerate eșecul în evaluarea biomarkerilor de stres oxidativ și lipsa ulterioară a adaptării dozei de antioxidanți pentru a realiza o suprimare adecvată a nivelului de biomarkeri, în raport cu doza de antioxidanți [13]. Sunt necesare studii ulterioare pentru

a aborda aceste aspecte și a dezvolta noi strategii de tratament.

Coenzima 10 (CoQ 10) (studii pe animale). Recent, suplimentarea CoQ 10 și-a dovedit eficacitatea în reducerea stresului oxidativ la șoarecii ce prezintă DZ, determinată la trei luni de la inducerea diabetului, remodelarea cardiacă s-a redus semnificativ la cei care au administrat CoQ 10 [9]. Necesitatea suplimentării CoQ 10 ca terapie adjuvantă a fost susținută de studii recente multiple eterogene mici și de un multicentru randomizat relativ mare. S-a confirmat faptul că tratamentul pe termen lung cu CoQ 10 ca terapie adjuvantă al pacienților cu IC cronică a redus evenimentele adverse majore de BCV, micșorând rata de morbiditate și mortalitate premature. Efecte adverse semnificative nu au fost înregistrate, cu toate acestea, sunt necesare cercetări adiționale pentru a fortifica dovezile utilizării pe scară largă și pentru a confirma siguranța acestui medicament [25].

Inhibitorul fosfositosid-kinazei gamma (PI3Kg). A fost evaluat pe animale și s-a demonstrat faptul că deține un rol-cheie în apariția disfuncției cardiace în prezența diabetului. Inhibarea farmacologică a PI3Kg poate preveni disfuncția cardiacă, dar dezavantajul este că prezintă un debut foarte lent și o durată îndelungată până la instalarea efectelor pozitive. Sunt necesare studii pentru a determina eficacitatea și validarea utilizării lor în tratamentul CMD umane [21].

Rolul MicroARN. MicroARN este un acid ribonucleic scurt, necodifiant, ce modifică expresia genică prin reglarea stabilității ARNm sau a translației în timpul diferitelor etape ale bolii. Se presupune că microARN modificat este implicat în patogeniza CMD. Simularea modularii sau a inhibării expresiei microARN la animalele de laborator, a demonstrat inversarea modificărilor histologice și funcționale în cazul cardiomiopatiei. De aceea se consideră că această metodă are potențial de a ameliora evoluția CMD. Astfel, terapia bazată pe microARN prezintă valoare pe viitor la pacienții cu DZ cu patologie cardiacă. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a înțelege mai bine legătura între microARN și expresia genică [29].

Inhibitor seric de protează derivat din țesutul adipos (Vaspin). Vaspin este o adipokină care poate preveni lezarea miocardică prin inhibarea apoptozei cauzată de implicarea căilor TNF-alfa, care inhibă autofagia în miocitele cardiace și promovează apoptoza la pacienții cu CMD. Prin inhibarea acestor căi, acest nou agent poate reduce semnificativ acest proces patologic, care joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției contractile [16].

Rolul acizilor grași cu lanț mediu din alimente. Un mic studiu dublu-orb, randomizat, cu o durată de 2 săptămâni a raportat că dieta cu acizi grași cu lanț mediu poate fi benefică pentru funcția cardiacă la pacienții cu DZ de tip 2, dar fără un efect asupra structurii miocardului sau a depunerii lipidelor în miocard, fiind totuși necesare studii mai mari pentru validarea utilității acestora [2].

Terapia cu celule stem. Celulele stem cardiace sunt ce-

lulele progenitoare care au capacitatea de a se diferenția în miocite cardiace. Pacienții cu CDM prezintă pierderi progresive de miocite cardiace, datorate diferitor mecanisme de leziune și incapacității de a le înlocui din cauza potențialului de regenerare scăzut. Celulele stem pot fi utilizate pentru a înlocui acele miocite pierdute, de asemenea, ele pot fi utilizate la pacienții cu CMD cu disfuncții microvasculare. Având capacitatea de a diferenția celulele endoteliale și de a promova neovascularizarea, utilizarea celulelor stem este promițătoare pentru tratamentul CMD [3]. Vom menționa că rolul lor benefic a fost demonstrat doar în cazul studiilor pe animale, prin urmare, sunt necesare studii suplimentare care să evalueze rolul acestei terapii unice la om.

Perspective clinice ale CMD

Date epidemiologice. Există dovezi epidemiologice conform cărora diabetul este frecvent depistat la pacienții cu IC. De fapt, cea mai frecventă complicație cardiovasculară la pacienții cu DZ este IC, iar în studiile pe IC, pacienții cu această patologie reprezintă deseori majoritatea subiecților de studiu. Cardiomiopatia nu apare doar la pacienții cu DZ, ci mai degrabă la cei cu pre-diabet cu sindrom metabolic, care au nivel înalt de markeri inflamatori și microalbuminurie, fiind asociată cu o incidență crescută a IC. Printre pacienții cu DZ și IC se atestă o rată a mortalității înaltă, în comparație cu subiecții fără diabet, prezentând și spitalizări recurente de IC. O creștere de 1% a nivelului de HbA1c mărește riscul de a dezvolta IC cu 15% la pacienții cu și fără DZ cunoscut. Rezultă că riscul independent de a dezvolta IC al pacienților cu DZ, fiind mediat într-o oarecare măsură de un control metabolic deficitar [26].

Prevalența disfuncției VS subclinice la pacienții cu diabet variază în funcție de durata sa, de nivelele serice ale HbA1C și de tehnicile utilizate pentru evaluarea disfuncției diastolice. Acest lucru este demonstrat de prevalența relativă scăzută a disfuncției diastolice în studiile mai vechi, comparativ cu cele recente, care au utilizat tehnici de imagistică ecocardiografică mai avansate.

Factori de risc. Cei trei factori majori de risc pentru dezvoltarea CMD recunoscuți sunt hiperglicemia, hiperinsulinemia și rezistența la insulină. De exemplu, în registrul național suedez, analiza a 20985 de pacienți cu diabet, riscul pentru dezvoltarea IC a fost de 3,98 la subiecții cu HbA1c ≥ 10,5%, comparativ cu grupul de referință (HbA1c < 6,5%), chiar și după ajustarea pentru vârstă, sex, durata bolii, factori de risc cardiovascular și alte comorbidități [5].

Fiziopatologia CMD relevă că pacienții cu nivele serice înalte de HbA1c acumulează o cantitate crescută de produse avansate de glicare care contribuie la fibroza miocardică. Prin urmare, gradul disfuncției diastolice este direct proporțional cu nivelul de HbA1c în studiul Strong Heart. În mod similar, într-o altă cercetare, pacienții cu HbA1c > 7,5% au avut o prevalență mai mare a disfuncției diastolice decât subiecții cu HbA1c < 7,5%. Reducerea ni-

velelor de HbA1c micșorează și riscul de instalare al IC, riscul căreia crește în continuare odată cu vârsta și durata diabetului [34].

Cercetarea acestor factori facilitează stabilirea diagnosticului timpuriu al disfuncției VS subclinice la pacienții cu DZ.

Screening pentru CMD. Majoritatea pacienților cu CMD prezintă o disfuncție asimptomatică ventriculară (stângă) în stadiile inițiale, rămânând nediagnosticați și netratați în stadiul A al insuficienței cardiace. Identificarea acestora în stadia incipientă facilitează identificarea celor cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor, necesitând inițierea producerii de teste de screening.

BNP-ul este considerat un test de screening simplu, rapid și rentabil. Cu toate acestea, multiple studii nu au reușit să demonstreze că poate furniza informații suficiente de sensibile pentru a identifica disfuncția subclinică, fiind considerat un test de selecție suboptimal pentru a detecta disfuncția preclinică a VS sau HVS. În mod similar, proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate nu a fost găsită a fi o metodă eficientă de screening, nici ca unic marker, nici în combinație cu BNP pentru a identifica în cardiomiopatia diabetică disfuncția subclinică a VS [17].

Microalbuminuria poate fi utilizată ca marker al fibrozei difuze și al disfuncției diastolice, așa cum se prezintă într-un studiu recent, în care s-a demonstrat că volumul extracelular care cuantifică fibroza miocardică este mai mare la pacienții cu DZ, comparativ cu lotul de control și chiar mai mare la subiecții care sunt testați pozitivi pentru microalbuminurie. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele studiului Strong Heart, în care s-a arătat că gradul de disfuncție diastolică este proporțional cu nivelul de microalbuminurie, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, sex, indicele de masă corporală, valoarea tensiunii arteriale sistolice, durata diabetului, HVS și prezența BCV [35].

Cel mai sensibil test, însă, continuă să fie ecocardiografia Doppler, după cum demonstrează majoritatea studiilor, doar că utilizarea de rutină nu este rentabilă în acest scenariu. Prin urmare, evaluarea factorilor de risc individuali devine foarte importantă în practica clinică, în special la nivel primar și anume pacienții cu antecedente compatibile, cum ar fi un control glicemic slab (HbA1C > 9), diabet dependent de insulină, durata mai mare a DZ (> 5 ani) și alți factori de risc pentru BCV, cum ar fi HTA și hiperlipidemia, trebuie evaluați pentru screening prin ecocardiografie [28].

Concluzii.

CMD este o entitate clinic recunoscută, fiind considerată și o cauză importantă de dezvoltare a insuficienței cardiace la nivel mondial. Fiziopatologia este complexă și, în ciuda progreselor, nu sunt încă bine înțelese unele aspecte, fiind ținte pentru studiile viitoare, iar efectele clinice sunt evoluția de la disfuncția diastolică asimptomatică la disfuncție sistolică și IC. Pentru a stopa această evoluție naturală a bolii, screeningul și diagnosticul precoce sunt extrem de importante. Nu există un singur biomarker sau

test de screening definitiv, iar evaluarea factorilor de risc, istoricul bolii și examenul fizic sunt utile pentru luarea deciziilor privind screeningul CMD. Există noi terapii în curs de dezvoltare, inclusiv microARN și terapii cu celule stem, în tratamentul și prevenirea CMD. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida mecanismele implicate în evoluția bolii și pentru a elabora noi terapii mai eficiente sub aspectul reducerii riscului de dezvoltare a CMD.

Bibliografie

1. Athandavarayan R, Giridharan V, Watanabe K, Konishi T. Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: role of antioxidants. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*. 2011 Oct 1; 9(4):225–30. Disponibil la: <https://doi.org/10.2174/187152511798120877> [accesat la 27.02.2020].
2. Airhart S, Cade WT, Jiang H, Coggan AR, Racette SB, Korenblat K, et al. A diet rich in medium-chain fatty acids improves systolic function and alters the lipidomic profile in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016 Feb;101(2):504–512. Disponibil la: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3292> [accesat la 28.02.2020].
3. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 29(11):1650–1655. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/stem.745> [accesat la 28.02.2020].
4. Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabetic Medicine*, 2005 Dec 1;22(12):1720–1725. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01685.x> [accesat la 26.02.2020].
5. Bounias I, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svenson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *The Lancet*, 2011;378:140–146. Disponibil la: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60471-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60471-6) [accesat la 26.02.2020].
6. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 2004 Apr 1;93(7):870–875. Disponibil la: doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.026 [accesat la 27.02.2020].
7. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018;138:271–81. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023> [accesat la 26.02.2020].

8. David L. Cardiomiopatia diabetică. 2012;12În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2012, 6(330)ISSN 1875-0666. Categoria B[accesat la 26.02.2020].
9. De Blasio MJ, Huynh K, Qin C, et al. Therapeutic targeting of oxidative stress with coenzyme Q10 counteracts exaggerated diabetic cardiomyopathy in a mouse model of diabetes with diminished PI3K (p110 α) signaling. *Free Radical Biology and Medicine* 2015 Oct 1;87:137-147. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.028>[accesat la 26.02.2020].
10. Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by postcontrast t1 mapping correlates with left ventricular stiffness. *Journal of the American College Cardiology*, 2014;63:1112-1118. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.084> [accesat la 27.02.2020].
11. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):137–88. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>[accesat la 27.02.2020].
12. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *Journal Cardiovascular Magnetic Resonance* 15, 51 (2013). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-51>[accesat la 27.02.2020].
13. Heinecke JW. Is the emperor wearing clothes? Clinical trials of vitamin E and the LDL oxidation hypothesis. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology* 2001 Aug 1;21(8):1261-1264. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/hq0801.095084>[accesat la 27.02.2020].
14. www.cdn.ymaws.com
15. www.cardiportal.ro
16. Ke X, Hao Y, Li B, Zou J, Li X, Wei C, et al. Vaspin Prevents Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis in Cardiomyocytes by Promoting Autophagy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: May 2018 - Volume 71 - Issue 5 - p 257-267. Disponibil la: doi: 10.1097/FJC.0000000000000562[accesat la 27.02.2020].
17. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-LaRocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *European journal of heart failure*, 2010 Sep;12(9):951-957. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq110>[accesat la 25.02.2020].
18. Kwong RY. „Incidence and Prognostic Implication of Unrecognized Myocardial Scar Characterized by Cardiac Magnetic Resonance in Diabetic Patients without Clinical Evidence of Myocardial Infarction” *Circulation* 118.10 (2008): 1011–1020. PMC. Web. 16 May 2018. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003>[accesat la 25.02.2020].
19. Lee MMY, McMurray JJV, Lorenzo-Almorós A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart*. 2019;105(4):337–45. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310342>[accesat la 28.02.2020].
20. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes*. 2015 Oct;6(13):1246-1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246[accesat la 28.02.2020].
21. Maffei A, Cifelli G, Carnevale R, Iacobucci R, Pallante F, Fardella V, et al. PI3K γ inhibition protects against diabetic cardiomyopathy in mice. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2017;70:16-24. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.04.034>[accesat la 28.02.2020].
22. Marsh SA, Powell PC, Agarwal A, Dell’Italia LJ, Chatham JC. Cardiovascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats: role of hydronephrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2007;293:H292-H298. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01362.2006>[accesat la 28.02.2020].
23. McEvoy JW, Lazo M, Chen Y, Shen L, Nambi V, Hoogeveen RC, et al. Patterns and determinants of temporal change in high-sensitivity cardiac troponin-T: the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *International journal of cardiology*, 2015;187:651-657. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.436> [accesat la 27.02.2020].
24. Mizamtsidi M, Paschou SA, Grapsa J, Vryonidou A. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? *European journal of clinical investigation*, 2016 Nov;46(11):947-953. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/eci.12673>[accesat la 28.02.2020].
25. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*. 2014 Dec 1; 2(6):641–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>[accesat la 27.02.2020].
26. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic cardiomyopathy-A comprehensive updated review. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003>[accesat la 27.02.2020].
27. Nagueh SF et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 2016 Dec;17(12):1321-1360. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eja/ejw012>

- doi.org/10.1093/ejehoccard/jep007 [accesat la 27.02.2020].
28. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 2018 Feb;8(1):47. Disponibil la: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.03> [accesat la 27.02.2020].
 29. Rodino-Klapac LR. MicroRNA based treatment of cardiomyopathy: not all dystrophies are created equal. *JAHA* 2013. 2:e000384. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000384> [accesat la 26.02.2020].
 30. Sasso FC, Rambaldi PF, Carbonara O, Nasti R, Torella M, Rotondo A, et al. Perspectives of nuclear diagnostic imaging in diabetic cardiomyopathy. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2010 Mar 1;20(3):208-216. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.08.013> [accesat la 26.02.2020].
 31. Shang Y, Zhang X, Leng W, et al. Assessment of diabetic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance T1 mapping: correlation with left-ventricular diastolic dysfunction and diabetic duration. *Journal of diabetes research*, 2017;2017. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2017/9584278> [accesat la 28.02.2020].
 32. Shepherd DL, Nichols CE, Crostona TL, McLaughlin SL, Petronec AB, Lewisa SE, et al. Early cardiac dysfunction in the type 1 diabetic heart using speckle-tracking based strain imaging. *Cardiac and Mitochondrial Dysfunction during Diabetes Mellitus: Examination of Mitochondrial Import Mechanisms*, 2016;90:74-83. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.001> [accesat la 28.02.2020].
 33. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, et al. Relation of hemoglobin A1C to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *American Journal of Cardiology*, 2003 Jun 15;91(12):1514-15. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00414-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00414-4) [accesat la 28.02.2020].
 34. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412. Disponibil la: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405> [accesat la 28.02.2020].
 35. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc* 2017 Jul 1;6(7), e005539. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005539> [accesat la 28.02.2020].
 36. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes research and clinical practice*, 2014;103(2):206-17. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.007> [accesat la 27.02.2020].
 37. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*, 2002 Dec 15;90(12):1284-1289. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02864-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02864-3) [accesat la 27.02.2020].
 38. Van den Brom CE, Huisman MC, Vlasblom R, Boontje NM, Duijst S, Lubberink M., et al. Altered myocardial substrate metabolism is associated with myocardial dysfunction in early diabetic cardiomyopathy in rats: studies using positron emission tomography. *Cardiovascular diabetology*, 2009 Dec;8(1):39. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-39> [accesat la 27.02.2020].

GALINA GORBUNOV

CALITATEA VIEȚII COPILOR MARCAȚI DE MIGRAȚIA PARENTALĂ DE MUNCĂ

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

SUMMARY

QUALITY OF LIFE FOR CHILDREN OF LABOR MIGRANTS

Key words: children, parental labour migration, health-related quality of life.

Theme topicality. Today there is a strong need for the studies aimed at defining the health problems of the children affected by the above mentioned phenomenon. In order to define the quality of life of migrants' children, there were researched different aspects of their lives, such as physical functioning, emotional functioning, social functioning and school functioning. *Resources and methods.* The given research involved 150 children from Republic of Moldova. They were of different age groups (5-7, 8-12, 13-18), from whom 75 children were of the labor migrants and 75 children without labor migration experience. As the instrument for given research there was used the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0) questionnaire. In the course of the research there was emphasized the Quality of Life (QL) of children of the highest level with the score from 100 to 91, the middle level from 90 to 81, the low level from 80 to 71 and the lowest level less than 70 points. *The results.* According to the results of the investigation it was established that the migrants' children of various age groups, from all the examined aspects had a very low level of QL (less than 70 points). *Conclusions.* The presented results perform a very convincing fact that labor migrants' children in comparison to their peers from the families without labor migration experience had a considerably low index on all the scales and on integral characteristics of quality of life.

РЕЗЮМЕ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ

Ключевые слова: дети, трудовая миграция родителей, качество жизни, связанное со здоровьем.

Актуальность темы. В настоящее время актуальны исследования изучающие здоровье детей, трудовых мигрантов. Целью данной работы было: определение качества жизни (КЖ) детей трудовых мигрантов в разных аспектах их жизни: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, школьное/ролевое функционирование. *Материал и методы.* В исследовании участвовали 150 детей Республики Молдова, разных возрастных групп (5-7, 8-12, 13-18 лет), из них 75 детей трудовых мигрантов и 75 детей без опыта трудовой миграции. Инструментом исследования был использован опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0). В ходе исследования выделяли КЖ детей при высоком уровне баллов - от 100 до 91, при среднем от - 90 до 81, низком от - 80 до 71 и очень низком менее 70 баллов. *Результаты.* По результатам исследования установлено, что дети мигрантов всех возрастных групп, во всех изучаемых аспектах имели очень низкий уровень КЖ (менее 70 баллов). *Заключение.* Представленные результаты являются убедительным фактом того, что дети трудовых мигрантов по сравнению с их сверстниками из семей без опыта трудовой миграции имели достоверно низкие показатели по всем шкалам и интегральной характеристики качества жизни.

Introducere.

În prezent, Republica Moldova se confruntă cu un nou fenomen social, cu impact major asupra copiilor, și anume migrația unui număr din ce în ce mai mare de părinți în țările cu o economie mai dezvoltată. Plecarea unui număr considerabil de persoane peste hotare, fie în căutarea unui loc de muncă propriu-zis, fie în căuta-

rea unui loc de muncă mai bine plătit, a lăsat în urmă un număr foarte mare de copii lipsiți de prezența părinților în procesul de creștere și dezvoltare. Conform datelor statistice oficiale, actualmente, Republica Moldova are circa 800 mii de migranți de muncă[3]. În Raportul Special al Națiunilor Unite privind Drepturile Migranților, Uniunea Europeană clasifică fenomenul copiilor

singuri acasă ca urmare a migrației părinților ca fiind unul foarte alarmant, iar statisticile europene estimează creșterea continuă a numărului acestor copii [12].

Conform datelor MSMPS pentru anul 2017, numărul total de copii rămași fără îngrijire părintească în urma migrației a fost de 36114, iar la începutul anului 2019 au fost înregistrați 37866 copii cu părinți migrați la muncă [2,4,11]. Premordial, la copiii rămași temporar fără grija părintească din motivul migrației de muncă al părinților suferă *calitatea vieții*. Calitatea vieții, în medicină presupune bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [9,10]. Numeroși cercetători s-au preocupat de evaluarea calității vieții copiilor, atât a celor sănătoși, cât și a celor care suferă de diferite patologii [5,7,8]. Folosirea diferitor instrumente pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punctul de vedere al pacientului și, în fine, permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficiente și eficiente [13,14,15].

ment de cercetare a servit chestionarul Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0). Chestionarul conține 23 itemi, combinați în module: funcționarea fizică (FF), funcționarea emoțională (FE), funcționarea socială (FS), funcționarea școlară (FȘ). Punctajul funcționării fizice determină sănătatea fizică, iar punctajul total al FE, FS și FȘ indică sănătatea psiho-socială. Punctajul total pentru toate modulele este calculat după scorul de 100 puncte: cu cât este mai mare punctajul total, cu atât este mai înaltă calitatea vieții copilului. În cadrul cercetărilor se considera CV copiilor cu nivel înalt la un punctaj de la 100 la 91, nivel moderat - de la 90 la 81, nivel scăzut - de la 80 la 71, foarte scăzut - mai puțin de 70 puncte.

Rezultate și discuții.

În studiul a fost evaluată calitatea vieții copiilor în funcție de prezența experienței de migrație la muncă a părinților. Eșantionul cercetat a inclus 140 de persoane. Lotul de respondenți a fost stratificat în 2 loturi: lotul I (martor) - 70 copii marcați de migrația parentală de muncă; lotul II (control) - 70 copii fără experiența migrației de muncă a părinților. Repartizarea după vârstă a copiilor, în loturile investigate a fost identică: 5-7 ani (26,7%); 8-12 ani (40%); 13-18 ani (33,3%).

Tabelul 1. Calitatea vieții copiilor, în funcție de vârstă (puncte, M±σ)

Module	Perioada de vârstă					
	5-7 ani		8-12 ani		13-18 ani	
	Lot martor (n.25)	Lot control (n.25)	Lot martor (n.20)	Lot control (n.20)	Lot martor (n.25)	Lot control (n.25)
Funcționare Fizică (FF)	59,7±28,95*	86,6±23,61	54,6±25,97*	83,3±20,30	48,4±26,36*	82,6±19,21
Funcționare Emoțională (FE)	43,5±35,29*	89,0±20,82	43,7±25,94*	85,8±19,30	42,0±25,32*	85,0±19,83
Funcționare Socială (FS)	64,3±29,60*	84,5±24,30	53,5±28,57*	85,7±19,93	51,4±22,96*	84,5±19,02
Funcționare Școlară (FȘ)	54,0±26,29*	83,2±25,83	52,2±21,66*	81,0±20,89	44,4±19,28*	78,6±20,01
Sănătate psiho-socială (SPS)	53,9±28,95*	85,6±23,80	49,8±25,85*	84,2±20,13	45,9±22,95*	82,7±19,79
Punctaj total	55,9±30,85*	85,9±23,70	51,5±25,98*	83,9±20,18	48,8±24,19*	82,7±19,57

Notă: * - $p < 0,0001$ - pragul de semnificație al valorilor la copii cu/fără experiența migrației parentale

Obiective.

Scopul studiului a fost stabilirea particularităților calității vieții copiilor cu părinți migrați la muncă, utilizând instrumentul de evaluare al calității vieții în pediatrie Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0).

Material și metode.

În cadrul studiului a fost analizată calitatea vieții (CV) copiilor marcați de migrația parentală de muncă. În lotul martor au fost incluși 75 de copii cu diferite vârste: 5-7 ani (26,7%); 8-12 ani (40%); 13-18 ani (33,3%), iar în lotul control - 75 de copii cu vârsta între 5 și 18 ani fără experiența migrației la muncă a părinților. Ca instru-

Rezultatele obținute au demonstrat că, pe toate modulele, mediile punctajului CV copiilor din lotul martor sunt veritabil mai mici, comparativ cu valorile copiilor din lotul control (tab.1).

Evaluarea *sănătății fizice (funcționării fizice)* a demonstrat că, în toate categoriile de vârstă ale copiilor migranților, CV este semnificativ ($p < 0,001$) mai joasă, comparativ cu cea a copiilor lotului control. La toate compartimentele studiate un nivel mai elevat al CV l-au avut copiii cu vârsta 5-7 ani, iar un nivel mai scăzut, copiii migranților cu vârsta 13-18 ani (fig.1).

Un nivel relativ înalt al CV l-au menționat copiii migranților cu vârsta 5-7 ani la compartimentul *Funcționarea*

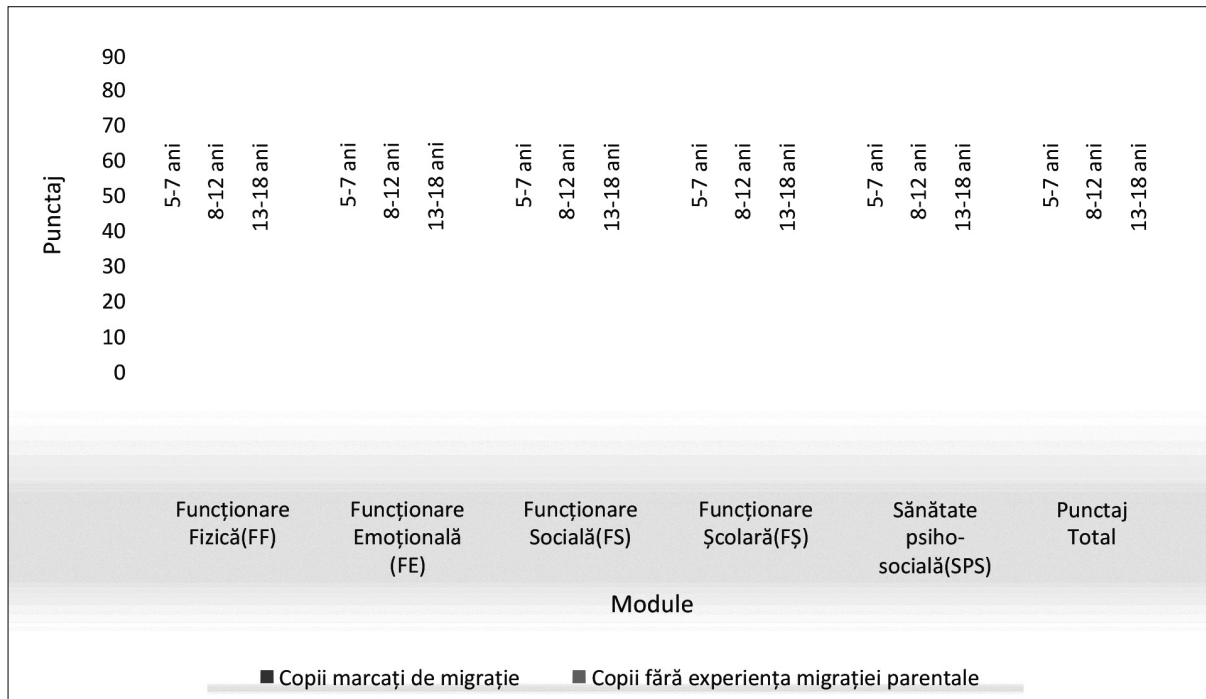


Fig. 1. Calitatea vieții copiilor în funcție de prezența experienței migrației parentale de muncă.

socială, iar indicii cei mai reduși s-au atestat la copiii migranților cu vârsta 13-18 ani la compartimentul *Funcționarea emoțională* (fig. 2, 3).

la 89,0±20,82 puncte). La modulul FE, cel mai mic punctaj al CV au acumulat copiii cu părinți migranți ai segmentului de vârstă 13-18 ani (42,0±25,32 puncte), ceea

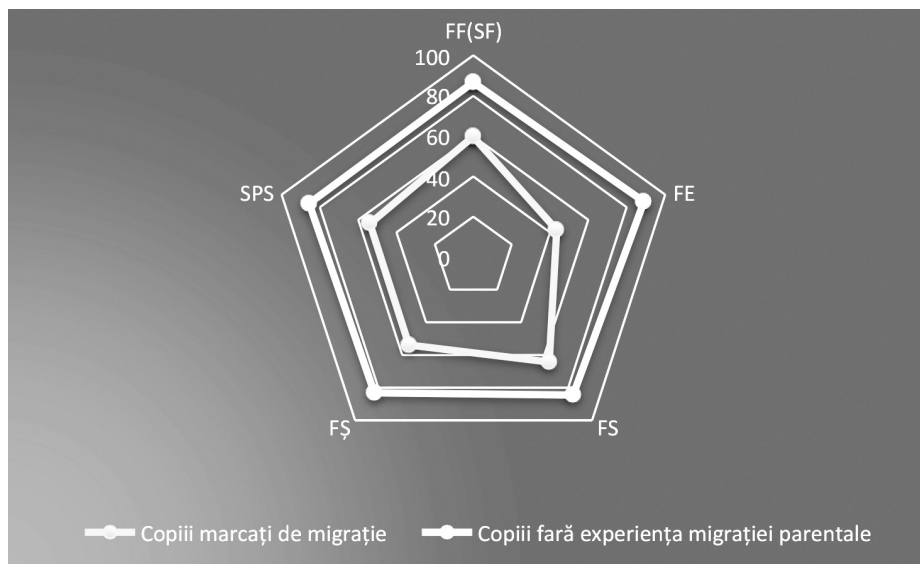


Fig. 2. Calitatea vieții copiilor cu vârsta 5-7 ani, în funcție de prezența/lipsa experienței migrației parentale de muncă (puncte)

La studierea CV copiilor lotului martor în toate categoriile de vârstă s-au detectat cei mai mici indici la modulul *Funcționarea emoțională*, comparativ cu celelalte module (FF,FS,FȘ). Menționăm diferența statistic semnificativă ($p < 0,001$) a punctajului foarte mic al CV (în aspectul funcționării emoționale) acumulat de copiii lotului martor (de la 42,0±25,32 la 43,7±25,94 puncte) de nivelul mediu al CV copiilor din lotul control (de la 85,0±19,83

ce poate fi explicat prin următoarele: adolescenții suportă mai dificil lipsa atenției și grijii părintești, aflându-se într-o stare deosebită de stres emoțional. La aprecierea CV copiilor, în aspectul *funcționării sociale*, am stabilit că respondenții lotului martor au acumulat punctaj foarte mic, care diferea semnificativ de valorile medii ale CV la copiii lotului de control. La modulul *funcționarea școlară* (FȘ), cele mai mici valori ale CV s-a atestat la copiii cu

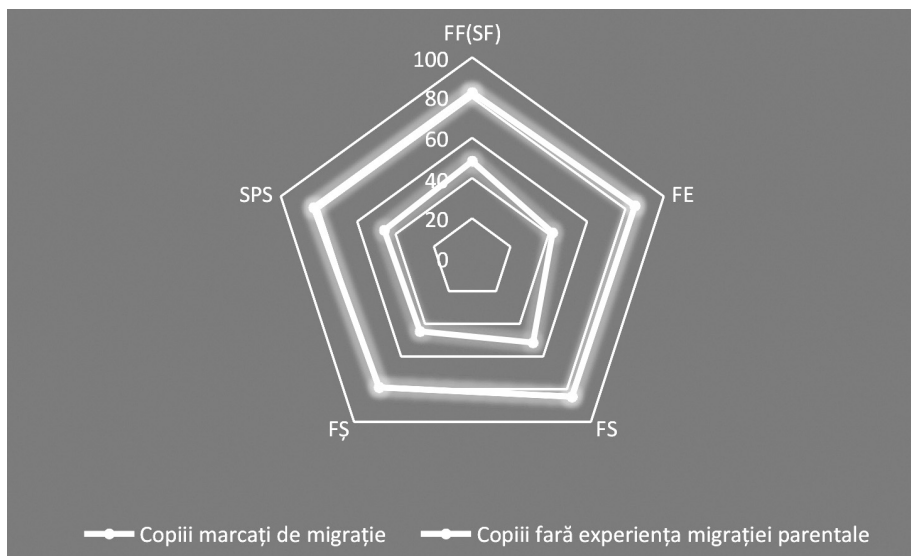


Fig. 3. Calitatea vieții copiilor cu vârsta 13-18 ani, în funcție de prezența/lipsa experienței migrației parentale de muncă (puncte)

părinții migrați cu vârsta de 13-18 ani ($44,4 \pm 19,28$ puncte), comparativ cu copiii de vârstă 5-7 ani ($54,0 \pm 26,29$ puncte). Comparând valorile CV, am constatat că valorile foarte scăzute ale copiilor lotului martor prezentau diferență statistic semnificativă față de cele ale copiilor lotului control.

Însumând punctajul a trei module: funcționarea emoțională, funcționarea socială, funcționarea școlară, am putut aprecia *sănătatea psiho-socială* (SPS) a copiilor. Evalu-

din lotul martor ($55,9 \pm 30,85$ puncte), cât și la copiii lotului control ($85,9 \pm 23,70$), valori care, totodată, prezentau diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) (Fig. 4).

Vom menționa diferența semnificativă între valorile foarte mici ale punctajului total al CV la copiii lotului martor față de nivelul mediu al punctajului total al CV la copiii lotului control. Cele mai mici valori ale punctajului total al CV s-au atestat la categoria de vârstă 13-18 ani, atât la copiii din lotul martor ($46,8 \pm 24,19$ puncte), cât și la copiii

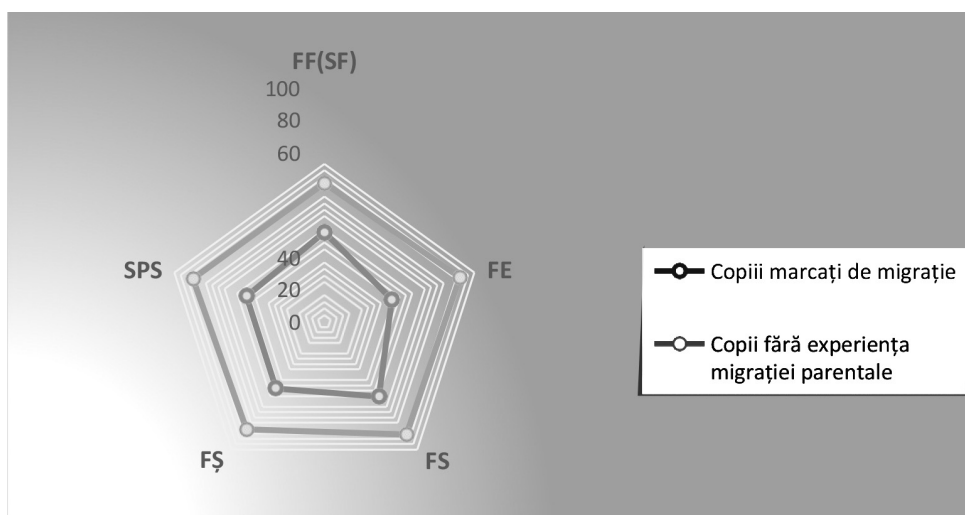


Fig. 4. Calitatea vieții copiilor (punctaj total integral) în funcție de prezența experienței migrației parentale.

ând familiile, am constatat că cele mai mici valori ale SPS au prezentat copiii cu vârsta 13-18 ani din lotul martor ($45,9 \pm 22,95$ puncte), a căror punctaj diferea semnificativ ($p < 0,001$) de valorile copiilor de aceeași vârstă din lotul control ($82,7 \pm 19,79$ puncte).

La calcularea *punctajului total al CV* am stabilit că cele mai mari valori s-au atestat la copiii cu vârsta 5-7 ani, atât

lotului control ($82,7 \pm 19,57$ puncte). Rezultatele obținute în cadrul studiului sunt în concordanță cu datele raportate în alte studii efectuate recent [1,6,16].

Concluzii.

Rezultatele studiului de față demonstrează elocvent că nivelul CV la copiii marcați de migrația parentală de

muncă prezintă valori foarte mici, la toate modulele și caracteristicile integrale ale calității vieții.

Calitatea vieții în aspectele *sănătatea fizică și psiho-socială* a copiilor cu părinți migranți are valori semnificativ mai mici, comparativ cu datele copiilor fără experiența migrației parentale.

Bibliografie

1. Bai G., Herten M., Landgraf G., Korfage I. Childhood chronic conditions and health-related quality of life: Findings from a large population-based study. PLOS ONE. 2017;12(6):e0178539. doi: 10.1371/journal.pone.0178539.
2. Buletin statistic. BNS. 2018. Disponibil: http://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Buletin_trimestrial/Buletin_I_2019.pdf.
3. Biroul Național de Statistică. Forța de muncă în Republica Moldova: ocuparea și șomajul în trimestrul III 2019. Disponibil: <https://statistica.gov.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=652>.
4. Buletin statistic. BNS. 2019, I trimestru, p. 77 - 82. Disponibil: http://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Buletin_trimestrial/Buletin_trim_I_2019.pdf.
5. Butz C, Valleru J, Castillo A, Butter EM. Implementation of an Outcome Measure in Pediatric Behavioral Health: A Process Improvement Initiative. *Pediatr. Qual. Saf.* 2017, Oct 20; 2(6): e043. doi: 10.1097/pq9.0000000000000043.
6. Castaneda H., Holmes S., Madrigal D., Young M-ED. Immigration as a social determinant of health. *Annu. Rev. Public Health.* 2015; 36: 375-392. Disponibil: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurevpublhealth-032013-182419>.
7. Clarke A, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2004;2:66. doi:10.1186/1477-7525-2-66.
8. Guannan Bai, Marieke Houben-van Herten, Jeanne M. Landgraf, Ida J. Korfage. Childhood chronic conditions and health-related quality of life: Findings from a large population-based study. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178539. Published online 2017 Jun 2. doi: 10.1371/journal.pone.0178539.
9. Lupu I. Calitatea vieții. 2006, XVII, nr. 1-2, p. 73-91.
10. Mărginean I. Modelul social românesc din perspectiva calității vieții populației. În: *Revista Calitatea Vieții.* 2004, vol. XV, nr. 3-4. p. 215-216.
11. Raport de evauare ex-post de impact al legii nr. 140 cu privire la protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți. Parlamentul Republicii Moldova. 2018. Disponibil: <http://www.parliament.md/Controlparlamentar/Audieri%c3%aencomisie/tabid/263/ContentId/5033/Page/0/language/en-US/Default.aspx>.
12. Raport Special al Națiunilor Unite privind Drepturile Migranților. Comisia pentru afaceri externe. Raportor: Marie-Christine Vergiat. 10.10.2016. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=//EP//NONSGML+RE+PORT+A8-2016-0245+0+DOC+PDF+V0//RO>.
13. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics.* 2003. Nov-Dec; 3(6):329-41. DOI:10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2.
14. Varni JW, Burwinkle TM, Lane MM. Health-related quality of life measurement in pediatric clinical practice: an appraisal and precept for future research and application. *Health Qual. Life Outcomes.* 2005;3:34. doi:10.1186/1477-7525-3-34.
15. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual. Life Outcomes.* 2007;5:2. doi:10.1186/1477-7525-5-2.
16. Xu F., Xing H., Yu W., Chen S., Li H. Health-related quality of life and influencing factors among migrant children in Shaoxing, China. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 30;15(1):100. doi: 10.1186/s12955-017-0679-8.

ADELINĂ LARISA HORGA¹, OLGA GAIDARJI², BOGDAN NEAMȚU³, LUMINIȚA DOBROTĂ^{3,4}

PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ CONTINUĂ ÎN REFLUXUL VEZICO-URETERAL LA COPIL

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, Universitatea de Vest Vasile Goldiș din Arad

2. USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău

3. Universitatea Lucian Blaga din Sibiu

4. Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

SUMMARY

CONTINUOUS ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BLADDER-URETERAL REFLUX IN CHILDREN

Vesicoureteral reflux is one of the most common congenital malformations of the Renourinary System. An important aspect in the management of vesicoureteral reflux in children is the prevention of kidney scars that occur as a result of recurrent urinary tract infections. The consequences that may occur are potentially serious such as the arterial hypertension or chronic kidney disease. The main goal in these situations is to preserve kidney function, which is possible by reducing the risk of recurrent urinary tract infections.

The purpose of continuous antibiotic prophylaxis in cases of vesicoureteral reflux is to prevent febrile urinary tract infections. The decision whether or not prescribe the continuous antibiotic prophylaxis should take into account the risk factors such as: young age, high grade vesicoureteral reflux, status of toilet training, lower urinary tract disease (LUTD), female gender and circumcision in the boys. However, the selection of patients who require continuous antibiotic prophylaxis is difficult and risky, which is why we must take into account the recommendations provided in the specialized guidelines.

Key words: vesicoureteral reflux, continuous antibiotic prophylaxis, urinary tract infections

REZUMAT

Refluxul vezico-ureteral reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite malformații congenitale ale tractului reno-urinar. Un aspect important în tratamentul refluxului vezico-ureteral la copil, îl reprezintă prevenirea apariției cicatricilor renale care apar în urma infecțiilor recurente de tract urinar. Consecințele pe care le pot avea sunt potențial grave, precum apariția ulterioară a hipertensiunii arteriale sau a insuficienței renale cronice. Obiectivul principal în aceste situații este cel de a prezerva funcția renală, lucru posibil prin reducerea riscului de apariție a infecțiilor recurente de tract urinar.

Scopul profilaxiei antibiotice continue în cazurile de reflux vezico-ureteral este reprezentat de prevenția infecțiilor de tract urinar febrile. Decizia de a opta sau nu pentru profilaxia antibiotică continuă trebuie să țină cont de factorii de risc cum ar fi: vârsta mică, refluxul vezico-ureteral de grad înalt, deprinderea mersului la toaletă a copilului, afectarea tractului urinar inferior, sexul feminin și circumcizia în cazul băieților. Cu toate acestea selectarea pacienților care necesită profilaxie antibiotică continuă este dificilă și riscantă, motiv pentru care trebuie să ținem cont de recomandările prevăzute în ghidurile de specialitate.

Cuvinte-cheie: refluxul vezico-ureteral, antibioprofilaxia continuă, infecțiile de tract urinar

Introducere.

Refluxul vezico-ureteral reprezintă o afecțiune anatomică și/sau funcțională cu consecințe potențial grave. Printre acestea se numără cicatricile renale, hipertensiunea arterială sau insuficiența renală. Pacienții cu reflux vezico-ureteral prezintă diferite grade de severitate, dar o mare parte dintre pacienții cu reflux nu dezvoltă cicatrici renale și nu necesită nici un fel de intervenție [1].

Unul dintre cele mai importante obiective în tratamentul refluxului vezico-ureteral îl reprezintă prevenirea apariției cicatricilor renale [2]. Cicatricile renale apar în urma

infecțiilor de tract urinar [3]. Scopul profilaxiei antibiotice continue în cazurile de reflux vezico-ureteral este reprezentat de prevenția infecțiilor de tract urinar febrile [4]. Infecția de tract urinar este o formă de infecție bacteriană întâlnită frecvent în rândul copiilor.

Material și metode.

Am analizat articole din baza de date electronică PUBMED, articole în limba engleză, utilizând ca și criterii de căutare refluxul vezico-ureteral, profilaxia antibiotică continuă, infecții de tract urinar, cu o importanță asupra

acestei patologii la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani. Am corelat datele obținute cu recomandările prevăzute în Ghidul Asociației Europene de Urologie - Urologie Pediatrică publicat în anul 2019.

Rezultate și discuții.

Incidență. Epidemiologie. Malformațiile congenitale renale și ale tractului reno-urinar apar la aproximativ 0,39% dintre copii [5]. Utilizarea de rutină a ecografiei prenatale a dus la o creștere dramatică a diagnosticării malformațiilor reno-urinare, cu posibilitatea de a se interveni terapeutic cât mai precoce. Cea mai frecventă anomalie renală diagnosticată prin screening prenatal este hidronefroza [6]. Printre malformațiile reno-urinare frecvent întâlnite fac parte: refluxul vezico-ureteral, ureterocelul, ureterul ectopic, valva de uretră posterioară, duplicitate ureterală. Obiectivul principal în aceste situații este cel de a prezerva funcția renală, lucru posibil prin reducerea riscului de apariție a infecțiilor recurente de tract urinar. Copiii cu anomalii congenitale ale rinichilor și tractului reno-urinar au o rată mai crescută de a dezvolta o afecțiune cronică renală [7]. Infecțiile de tract urinar sunt o condiție îngrijorătoare în rândul copiilor cu malformații congenitale reno-urinare având în vedere asocierea acestora cu cicatricile renale, situație în care se poate dezvolta hipertensiunea arterială sau insuficiența renală cronică [8-11]. Prin urmare în literatură s-a descris faptul că riscul afectării renale este mai crescut la copiii cu malformații congenitale reno-urinare care prezintă infecții de tract urinar, existând o legătură între infecțiile de tract urinar, cicatricile renale și refluxul vezico-ureteral [12-13].

Diagnosticul clinic. Suspiciunea de diagnostic a infecției de tract urinar poate fi atunci când copilul prezintă febră > 38°C, fără o cauză aparentă [14-15]. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2-3 luni, febra poate să lipsească, vărsăturile, letargia și iritabilitatea pot contura tabloul clinic [16]. Absența febrei la copil în primele 3 luni de viață, nu are semnificația unei afecțiuni mai puțin severe, la aceasta vârstă riscul de apariție al complicațiilor este mai crescut [17]. Disuria, polakiuria, modificări ale continenței urinare, pot fi manifestări clinice precoce ale infecției de tract urinar la copiii de vârstă mai mare. Febra se poate asocia deasemenea cu dureri abdominale sau cu dureri lombare. Tulburările de creștere nu reprezintă un semn specific pentru diagnosticul infecțiilor de tract urinar, dar pot fi un semn sugestiv pentru identificarea infecțiilor de tract urinar recurente, asociate unei afecțiuni renale cronice [18]. Mirosul urinei nu este un semn specific sau nu are suficientă sensibilitate pentru a ajuta la diagnosticul infecțiilor de tract urinar [19].

Diagnosticul de laborator. Recoltarea urinei la copilul de vârstă mică reprezintă o provocare. Sunt mai multe metode prin care se poate recolta urina, precum pungă urinară sterilă, recipient steril pentru urocultură, recoltarea de pe sondă urinară sau prin aspirat suprapubian. Fiecare metodă trebuie să urmărească anumite proceduri standardizate [20-27]. Pentru un examen sumar de urină, oricare dintre aceste metode de recoltare este potrivită

[15,20,21,28-31]. Pentru urocultură au fost foarte bine studiate metodele ideale de colectare a urinei. Aspiratia suprapubiană și recoltarea de pe sonda urinară sunt metodele care au cea mai mică șansă de a produce contaminarea produsului biologic. Aceste metode sunt greu de implementat în medicina primară, ele se pretează doar la pacienții din mediul spitalicesc [15,20,28]. Chiar dacă puncția suprapubiană reprezintă gold standardul pentru recoltarea urinei, datorită invazivității sale se recomandă numai în anumite circumstanțe precum fimoză severă, sinechie vulvară, infecții sau malformații ale organelor genitale externe [29]. Pentru urocultură pungea colectoare sterilă nu se mai recomandă în ghidurile de specialitate încă din anul 2018 [14]. Pe baza datelor publicate în literatură, se recomandă ca metoda de colectare a urinei să țină cont de starea clinică a bolnavului. Dacă pacientul este febril cu stare clinică afectată se recomandă aspiratul prin puncția suprapubiană sau recoltarea pe sondă urinară, iar dacă pacientul este febril, dar cu stare generală satisfăcătoare, se recomandă colectarea urinei direct în pungea sterilă sau recipient steril. Prezența la examenul sumar de urină a leucocituriei la un copil simptomatic, sugerează diagnosticul de infecție urinară, dar doar urocultura ne poate confirma acest diagnostic, pe baza creșterii unei singure tulpini bacteriene [12, 32]. Nu este justificată recomandarea de rutină a analizelor de sânge în cazul infecțiilor de tract urinar. La copiii spitalizați este indicată efectuarea hemoleucogramei complete, proteina C reactivă, procalcitonina și testele care evaluează funcția renală, aceste investigații se recomandă deasemenea obligatoriu la toți copiii sub vârsta de 3 luni [14,20,33].

Diagnosticul imagistic. Ecografia aparatului reno-urinar este recomandată la toți copiii după 2-4 săptămâni de la o infecție de tract urinar febrilă cu scopul de a diagnostica anumite afecțiuni renale asociate. Nu se recomandă de rutină în pielonefrita acută decât în cazurile complicate, pacient cu stare septică, febril după 3 zile de antibioterapie, oligurie sau dacă nivelul creatininei serice este crescut [34]. Ecografia descrie caracteristicile rinichilor, lungimea, ecogenitatea, indicele parenchimos, diametrul ureterelor, caracteristicile calicelor renale, volumul și grosimea pereților vezicii urinare. Cu toate acestea ecografia aparatului reno-urinar are o valoare predictivă scăzută în ceea ce privește prezența refluxului vezico-ureteral. De foarte multe ori ecografia este normală chiar și la cei care au un grad înalt de reflux. Cu ajutorul ecografiei putem identifica cicatricile renale, care la pacienții cu un grad înalt de reflux sunt prezente până la 86% din cazuri [35]. Dintre metodele imagistice curente pentru diagnosticarea refluxului vezico-ureteral fac parte: ecografia cu contrast intravezical, cistografia micțională, cistografia izotopică și scintigrafia. Tomografia computerizată renală, cu substanță de contrast aduce informații cu privire la afectarea parenchimului renal din pielonefrita acută. Rezonanța magnetică nucleară are un rol minor în explorarea renală, în cazul refluxului vezico-ureteral poate evidenția scleroza renală sau existența unui ureter ectopic, această

metodă imagistică fiind mult mai utilă pentru diagnosticarea tumorilor renale. Cistografia micțională reprezintă cea mai importantă metodă diagnostică al refluxului vezico-ureteral. Presupune sondarea trans-uretrală a vezicii urinare, iar cu o presiune mică se introduce o substanță de contrast până apare senzația de micțiune, după care se extrage sonda și se stimulează micțiunea. Această metodă are specificitate de peste 99%, fiind metoda de clasificare a refluxului în cinci grade [36].

Tratamentul. La copilul febril, cu semne clinice sugestive pentru diagnostic, cu urocultură pozitivă pentru o anumită bacterie, este obligatorie inițierea tratamentului antibiotic cât mai precoce, cu scopul de a eradica infecția, de a preveni bacteriemia și nu în ultimul rând pentru îmbunătățirea stării clinice [29,34,35]. Calea de administrare a antibioterapiei se alege în funcție de starea clinică a pacientului. Atunci când starea clinică a pacientului este bună, când are toleranță digestivă bună, se alege calea de administrare orală. Dacă pacientul are stare septică, prezintă vărsături, cu deshidratare severă se va alege calea de administrare parenterală cu posibilitatea de a administra medicația antibiotică pe cale orală atunci când starea clinică a acestuia o permite [15,34,38-43]. Rezultatele pe care le obținem în urma antibioterapiei administrate pe cale orală sau parenterală nu diferă în ceea ce privește durata febrei, recurența infecției și nici nu modifică incidența apariției cicatricilor renale [15,20,38,39,44,45]. Alegerea căii de administrare trebuie făcută pe considerente practice, deoarece numeroase studii au demonstrat faptul că tratamentul are o eficacitate egală indiferent dacă optăm pentru administrarea pe cale orală sau pentru cea parenterală [15,38-48].

Managementul refluxului vezico-ureteral la copil- tratament conservator nechirurgical. Obiectivul principal este cel de a preveni apariția infecțiilor de tract urinar febrile, bazându-se pe următoarele aspecte:

- rezoluția spontană a RVU de grad mic, 80% în RVU gradul I sau II, 30-50% RVU gradul III sau IV, în termen de 5 ani de monitorizare clinică și paraclinică; rezoluția spontană este mai rară în cazul RVU bilateral de grad înalt [49];
- RVU nu cauzează afectare renală în absența infecției sau atunci când funcția renală este normală;
- nu există dovada faptului că cicatricile renale mici pot cauza hipertensiune arterială, insuficiență renală, numai dacă este afectare renală bilaterală severă;
- abordarea include așteptare atentă, cu profilaxie antibiotică continuă sau intermitentă;
- circumcizia în copilărie poate fi considerată o abordare conservatoare, deoarece reduce incidența infecțiilor de tract urinar [50].

Profilaxia antibiotică continuă a fost foarte bine studiată în cazul pacienților cu reflux vezico-ureteral. Numeroase studii au evaluat rolul profilaxiei antibiotice continue în prevenirea infecțiilor de tract urinar recurente și a cicatrizării renale. Aceasta nu este necesară în cazul tuturor pacienților cu RVU [51-53]. Pentru identificarea populației care are nevoie de profilaxie antibiotică continuă, trebuie să avem în vedere atât antibiorezistența cât și efectele ad-

verse ale medicației. Studiile au demonstrat faptul că profilaxia antibiotică continuă are un beneficiu minim în RVU de grad mic, iar în RVU de gradul III sau IV aceasta reduce recurența infecțiilor de tract urinar, dar nu reduce apariția cicatrizării renale și a consecințelor sale precum hipertensiunea arterială sau insuficiența renală cronică, cu costul creșterii rezistenței microbiene. Beneficiul profilaxiei s-a demonstrat a fi nesemnificativ în cazul pacienților cu RVU gradul III sau IV care nu prezintă afectarea tractului urinar inferior [54-57]. Profilaxia antibiotică continuă se recomandă anumitor categorii de pacienți, celor care prezintă un risc mai crescut, din care fac parte băieții necircumciși, afectarea vezicii urinare sau în refluxul de grad înalt [58]. Trebuie să ținem cont de faptul că pacienții care au deprins mersul la toaletă și copiii cu afectarea tractului renal inferior beneficiază mult mai bine de profilaxia antibiotică continuă [59-62], iar literatura de specialitate nu ne oferă nicio informație exactă cu privire la durata profilaxiei antibiotice continue, o abordare practică ar fi utilizarea profilaxiei antibiotice continue până când copilul deprinde mersul la toaletă și să ne asigurăm că nu există afectarea tractului urinar inferior.

Recomandările prevăzute în Ghidul European de Urologie pediatrică din anul 2019 cu privire la managementul RVU: [63]

- alegerea antibioterapiei parenterale în cazul infecțiilor febrile grave;
- corecția chirurgicală sau endoscopică în cazul RVU de grad înalt;
- corecția endoscopică în cazul RVU de grad mic;
- alegerea inițial a tratamentului conservator în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani;
- supravegherea atentă fără profilaxie antibiotică continuă la copii asimptomatici care prezintă un grad mic de reflux;
- investigații amănunțite a tuturor copiilor cu RVU pentru diagnosticarea afectării tractului urinar inferior, mai ales după deprinderea mersului la toaletă. În situația în care pacientul prezintă o afecțiune a tractului urinar inferior, acesta trebuie tratat inițial;
- corecția chirurgicală dacă părinții preferă terapia definitivă în favoarea tratamentului conservator;
- la pacienții cu risc crescut, care prezintă insuficiență renală, abordarea cazului este multidisciplinară.

Concluzii.

Selectarea pacienților care necesită profilaxie antibiotică continuă este dificilă și riscantă. Recurența infecțiilor de tract urinar în cazul pacienților cu RVU poate avea consecințe grave precum apariția cicatricilor renale, iar ulterior a hipertensiunii arteriale sau a insuficienței renale cronice. O abordare sigură în această situație este utilizarea profilaxiei antibiotice continue în majoritatea cazurilor, ținând cont de factorii de risc cum ar fi: vârsta mică, RVU de grad înalt, deprinderea mersului la toaletă a copilului, afectarea tractului urinar inferior, sexul feminin și circumcizia în cazul băieților. Profilaxia antibiotică continuă este obligatorie la copii cu RVU care asociază

și afectarea tractului urinar inferior. Dacă pacientul nu prezintă afectarea tractului urinar inferior și a deprins mersul la toaletă atunci se poate întrerupe profilaxia antibiotică. După întreruperea profilaxiei antibiotice continue, este necesară supravegherea activă a infecțiilor de tract urinar, pe lângă schema de urmărire stabilită este importantă atitudinea persoanelor care îngrijesc copilul.

Bibliografie

- Fanos, V., et al. *Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children*. Lancet, 2004. 364: 1720;
- Peters CA, Skoog SJ, et al. *Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. J Urol. 2010 Sep; 184(3): 1134–44;
- Ransley PG, Risdon RA. *The pathogenesis of reflux nephropathy*. Contrib Nephrol. 1979; 16: 90–7;
- Tsutomu Anraku, et al, *Retrospective Analysis to Determine the Optimal Timing to Discontinue Continuous Antibiotic Prophylaxis in Patients with Primary Vesicoureteral Reflux*, Urologia Internationalis, March 2019;
- Andres- Jensen L, Jorgensen FS, Throup J, Flachs J, Madsen JL, Maroun LL et al, *The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort*. Arch Dis Child 2016; 101:819-24. doi: 10.1136/archdischild-2015-309784;
- Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. *Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis*. J Urol 1993;149:693-8;
- Ishikura K, Uemura O, et al. *Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT*. Pediatr Nephrol 2015. doi:10.1007/s00467-015-3196-1;
- Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. *The Swedish reflux trial: Review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux*. J Pediatr Urol 2011;7:594–600. doi:10.1016/j.jpuro.2011.05.006;
- Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. *Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:339–45;
- Jacobson SH, et al., *Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up*. BMJ 1989;299:703–6;
- Wennerström M, Hansson S, et al, *Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood*. J Hypertens 2000;18:485–91;
- Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova a., Zaoutis L, et al. *Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring*. Pediatrics 2015;136. doi:10.1542/peds.2015-0409;
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. *Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review*. Pediatrics 2010;126:1084–91. doi:10.1542/peds.2010-0685;
- AAP Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age*. Pediatrics. 2016;138:e20163026;
- Hernandez-Bou S, Trenchs V, Alarcon M, Luaces C. *Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia*. Pediatr Infect Dis J. 2014;33:244-247;
- Bachur RG, Harper MB. *Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age*. Pediatrics. 2001;108:311-316;
- Anita Ammenti, Irene Alberici, et al, *Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children*, Acta Paediatrica, 2020 Feb 109(2):236-247 doi 10.1111/apa.14988;
- Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. *Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months*. Pediatrics. 2012;129:885-890.
- McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, et al. *KHACARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children*. Nephrology. 2015;20:55-60;
- Bajaj L, Bothner J. *Urine collection techniques in infants and children with suspected urinary tract infection*. Uptodate 2018 (literature review current through: Feb 2019. Topic last updated: dec 04, 2018);
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. *executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM)(a)*. Clin Infect Dis. 2013;57:485-488;
- Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, et al. *The Quick-Wee trial: protocol for a randomised controlled trial of gentle suprapubic cutaneous stimulation to hasten non-invasive urine collection from infants*. BMJ Open. 2016;6:e011357;
- Kaufman J, Tosif S, Fitzpatrick P, et al. *Quick-Wee: a novel non- invasive urine collection method*. Emerg Med J. 2017;34:63-64;
- Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, et al. *Evaluation of the bladder stimulation technique to collect midstream urine in infants in a pediatric emergency department*. PLoS ONE. 2016;11:e0152598;
- Herreros ML, Tagarro A, Garcia-Pose A, Sanchez A, Cañete A, Gili P. *Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age*. Pediatr Child Health. 2015;20:e30-e32;
- Labrosse M, Levy A, et al. *Evaluation of a new strategy for clean catch urine in infants*. Pediatrics. 2016;138:e20160573;
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Pediatric Society, Infectious Disease and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee . *Urinary tract infections in Infants and children: diagnosis and management*. Paediatr Child Health. 2014;19(6):315-319. Reaffirmed: Jan 30 2017;
- Simões e Silva AC, Oliveira EA. *Update on the ap-*

- proach of urinary tract infection in childhood.* J Pediatr (Rio J). 2015;91:S2-S10;
30. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, et al. *Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urinary cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis.* Clin Microbiol Rev. 2016;29:105-147;
 31. Lavelle JM, Blackstone MM, Funari MK, et al. *Two-step process for ED UTI screening in febrile young children: reducing catheterization rates.* Pediatrics. 2016;138(1):e20153023;
 32. Roberts KB, Wald ER. *The diagnosis of UTI: colony count criteria revisited.* Pediatrics. 2018;141:e20173239;
 33. Shaikh N, Borrel JL, Evrol J, Procalcitonin L. *C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD009185;
 34. Montini G, Tullus K, Hewitt I. *Febrile urinary tract infections in children.* N Engl J Med. 2011;365:239-250;
 35. Lee HY, Soh BH, Hong CH, Kim MJ, Han SW. *The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection.* Pediatr Nephrol. 2009;24:2009-2013;
 36. C Chiriac-Babei, BA Dima, *Importanța diagnosticului imagistic în refluxul vezico-ureteral la copil,* Revista Română de Pediatrie, vol. LVIII, nr.1, 2009;
 37. Doganis D, Sinaniotis K. *Early antibiotic treatment of pyelonephritis in children is still mandatory.* Pediatrics. 2009;123:e173-e174;
 38. National Institute of Health and Clinical Excellence. *Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management.* London, UK: NICE Clinical Guideline; 2007;
 39. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. *Acute pyelonephritis in children.* Pediatr Nephrol. 2016;3:1253-1265;
 40. American Academy of Pediatrics. *Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management. urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months.* Pediatrics. 2011;128:595-610;
 41. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. *Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections.* Infect Dis Clin North Am. 2009;23:355-385;
 42. Schmidt B, Copp HL. *Work-up of pediatric urinary tract infection.* Urol Clin North Am. 2015;42:519-526;
 43. Traisman ES. *Clinical management of urinary tract infections.* Pediatr Ann. 2016;45: e108-e111. Review;
 44. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, et al. *Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial.* BMJ. 2007;335:386;
 45. Bocquet N, Sergent Alaoui A, Jais J-P, et al. *Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children.* Pediatrics. 2012;129:e269-e275.
 46. Iacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. *Infections urinaires en pédiatrie.* Arch Pediatr. 2009;16:1073-1079;
 47. Arshad M, Seed PC. *Urinary tract infections in the infant.* Clin Perinatol. 2015;42(17-28):17-28;
 48. Stein R, Dogan HS, Hoebcke P, et al. *Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines.* Eur Urol. 2015;67:546-558;
 49. Elder, J.S., et al. *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the, management of primary vesicoureteral reflux in children.* J Urol, 1997. 157: 1846;
 50. Singh-Grewal, et al., *Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies.* Arch Dis Child, 2005.90: 853;
 51. Greenfield, S.P. *Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update.* Curr Urol Rep, 2011. 12: 126;
 52. Greenfield, S.P., et al. *Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward.* J Urol, 2008. 179;
 53. Brandstrom, P., et al. *The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage.* J Urol, 2010. 184: 292;
 54. de Bessa, J., Jr., et al. *Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux.* J Urol, 2015. 193: 1772;
 55. Hidas, G., et al. *Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux.* J Urol, 2015. 194: 1396;
 56. Mathews, R., et al. *The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux--the RIVUR study outcomes.* Adv Chronic Kidney Dis, 2015. 22: 325;
 57. Roussey-Kesler, G., et al. *Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study.* J Urol, 2008. 179: 674;
 58. Wang, Z.T., et al. *A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System.* J Urol, 2018. 199: 1608;
 59. Garin, E.H., et al. *Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study.* Pediatrics, 2006.117: 626;
 60. Montini, G., et al. *Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial.* Pediatrics, 2008. 122: 1064.;
 61. Pennesi, M., et al. *Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial.* Pediatrics, 2008. 121:e1489;
 62. Roussey-Kesler, G., et al. *Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study.* J Urol, 2008. 179: 674;
 63. EAU Guidelines on Paediatric Urology, March 2019.

IOANA MĂTĂCUŢĂ-BOGDAN^{1,2}, NINEL REVENCO³, SVETLANA HADJIU³

Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină ¹

² Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil,

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

ACUTE KIDNEY INJURY – CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Key words: acute renal injury, diagnosis, therapeutic management

Introduction. Acute renal injury is a syndrome whose description has become increasingly complex, intertwining the clinical elements with the biochemical, cellular and molecular. Identifying those defining features and mirroring them in terms of new discoveries is a challenge. *The material and scientific methods* used are those of reviewing data from the literature on current data, controversies, discrepancies and peculiarities related to acute renal injury. The clinical, biological and therapeutic aspects able to update and clarify the cardinal aspects related to this nosological entity are highlighted. *The results* are focused on those novelty elements, in terms of diagnosis and therapy, capable of bringing real benefits to the patient, in terms of prevention, reduction of morbidity and mortality. *Conclusions.* Acute renal injury is a dynamic and current topic, able to arouse scientific interest due to new and remarkable discoveries. They are in a position to give a new dimension to this entity and to impose a permanent re-evaluation of the current guidelines in the field.

REZUMAT

INJURIA RENALĂ ACUTĂ – DIAGNOSTIC CLINIC ȘI DE LABORATOR ȘI TRATAMENT

Cuvinte-cheie: injuria renală acută, diagnostic, management terapeutic

Introducere. Injuria renală acută reprezintă un sindrom a cărui descriere a devenit tot mai complexă, împletind elementele clinice cu cele biochimice, celulare și moleculare. Identificarea acelor trăsături definitorii și oglindirea acestora prin prisma noilor descoperiri reprezintă o provocare. *Material și metodele științifice* folosite sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale, controversate, discordanțele și particularitățile referitoare la injuria renală acută. Sunt evidențiate aspectele clinice, biologice și terapeutice în măsură să actualizeze și să clarifice aspectele cardinale legate de această entitate nosologică. *Rezultatele* sunt centrate pe acele elemente de noutate, în ceea ce privește diagnosticul și terapia, capabile să aducă beneficii reale pacientului, în termeni de prevenție, de scădere a morbidității și mortalității. *Concluzii.* Injuria renală acută este un subiect dinamic și actual, capabil să suscite interes științific datorită noilor și remarcabilelor descoperiri. Acestea sunt în măsură să dea o nouă dimensiune acestei entități și să impună o permanentă reevaluare a actualelor ghiduri în domeniu.

Introducere.

Injuria renală acută reprezintă un sindrom caracterizat prin scăderea drastică a funcției renale, manifestată prin reducerea ratei filtrării glomerulare și soldată cu acumularea de produși azotați precum și cu importante tulburări hidro-electrolitice. În ultimii ani, descrierea acestui sindrom a devenit tot mai complexă, împletind elementele clinice cu cele biochimice, celulare și moleculare. Așadar, se poate vorbi de injuria renală acută ca despre un sindrom aflat în permanentă dinamică și responsabil de o importantă morbiditate și mortalitate.

Termenul de injuria renală acută evidențiază mai fidel elementele cardinale, comparativ cu cel de insuficiență renală acută, respectiv scăderea drastică a funcției re-

nale, uneori în decursul câtorva ore, asociată cu modificări structurale și funcționale ale rinichiului. De asemenea, elementele de fiziopatologie sunt adesea intricate și arareori solitare, la cei mai mulți pacienți regăsindu-se în fiziopatologia injuriei renale: sepsisul, ischemia și nefrotoxicitatea medicamentoasă, ceea ce atestă faptul că este o entitate multifactorială. Așadar, conceptul de “injuria renală acută” l-a înlocuit pe acela de “insuficiență renală acută”, în cadrul căruia se pune accent pe reducerea dramatică a funcției renale manifestată clinic prin oligurie sau anurie și biologic prin retenție azotată. Date recente sugerează că, în anumite condiții, disfuncții renale ușoare sau moderate, însoțite de scăderi ușoare ale diurezei și retenție azotată ușoară

se pot constitui în predictorii importanți ai evoluției clinice severe. [23]

Diagnosticul injuriei renale acute

Clasic, diagnosticul injuriei renale acute se bazează pe **scăderea diurezei și/sau creșterea valorilor creatininei serice**. Criteriile definitorii pentru injuria renală acută s-au modificat în ultimele două decenii, evoluând de la criteriile RIFLE -2004 (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), la clasificarea AKIN (AKI Network) în 2007 și terminând cu clasificarea KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) din 2012. [12, 26] Aceasta din urmă le reunește pe cele anterioare și dovedește o mai bună predictibilitate atât în ceea ce privește incidența, rata de diagnostic, mortalitatea precoce și tardivă, cât și în ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească. [8]

Diagnosticul trebuie realizat în **context clinic sugestiv**, deoarece nici reducerea diurezei și nici creșterea valorilor creatininemiei nu evaluează plenar funcția renală, acestea fiind corelate cu capacitatea excretorie renală și mai puțin cu alte roluri ale rinichiului, precum cele metabolice, imune sau endocrine. [26]

Diagnosticul se bazează pe nivelurile creatininemiei care înregistrează o creștere de 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) sau mai mult în 48 de ore sau de creșterea de 1,5 ori a acestor valori, comparativ cu cele bazale înregistrate în ultimele 7 zile. [12]

Criteriile de diagnostic conform ghidurilor și stratificarea injuriei renale acute în funcție de severitate sunt dezvoltate în tabelul următor.

Tabelul 1. Diagnosticul și stratificarea injuriei renale acute în funcție de severitate [8, 12, 15, 26, 37]

Clasa	RIFLE	AKIN	KDIGO	RIFLE, AKIN KDIGO
Risc	Creatininemia crește de 1,5 ori Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 25%	Creatininemia crește de 1,5- 2 ori sau cu $\geq 0,3$ mg/dl	Creatininemia crește de 1,5- 2 ori sau cu $\geq 0,3$ mg/dl	Diureza $\leq 0,5$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 6 ore
Injurie	Creatininemia crește de 2 ori Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 50%	Creatininemia crește de 2- 3 ori	Creatininemia crește de 2- 3 ori	Diureza $\leq 0,5$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 12 ore
Insuficiență	Creatininemia crește de 3 ori (≥ 4 mg/dl) Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 75%	Creatininemia crește de peste 3 ori	Creatininemia crește de peste 3 ori sau ≥ 4 mg/dl	Diureza $\leq 0,3$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 24 ore sau anurie de 12 ore

Diagnosticul bazat pe valoarea creatininei serice și pe diureză are o serie de limite. Diureza este un parametru care depinde și de alți factori decât funcția renală, aceasta putând suferi modificări într-o serie de situații patologice în care funcția renală este normală, precum: postchirurgical, posttraumatic, în condiții de stres, hipovolemie sau post prelungit. Afectarea diurezei în aceste condiții se corelează cu acțiunea hormonului anti-diuretic și nu cu alterarea funcției renale. [26] Pe de altă parte, măsurarea diurezei nu este întotdeauna facilă, putând fi sursă de

eroare în special la pacientul pediatric. Mai mult decât atât, 33% dintre pacienții diagnosticați cu injurie renală acută nu prezintă oligurie. [21]

Creatininina rezultă din metabolizarea creatinei care are variate surse, precum: ficatul, pancreasul, musculatura scheletică, dar și sursa alimentară. În condiții normale, creatininina este filtrată renal în manieră liberă și ulterior secretată la nivelul tubului proximal (10-40% din totalul excretat), ceea ce realizează un echilibru. Ca atare, eliminarea renală a acesteia este dependentă de rata filtrării glomerulare, timpul de înjumătățire al creatininei crescând de la 4 ore la 24-36 de ore pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade. Așadar, creșterea creatininemiei devine evidentă la 24-36 de ore de la injuria renală, fiind un marker al funcției renale și nu de injurie renală. [20,22,26] La aceasta se adaugă posibilele modificări în valoarea creatininemiei induse de modificările de masă musculară, bolile severe hipercatabolice, precum și de anumite medicamente (trimetoprim, cimetidină, salicilați, corticosteroidi, derivați de vitamina D, pirimetamină, cobicicistat, crizotinib, dolutegravir). [4,6,14,17,20,26]

Contextul clinic relevant este extrem de important, unii pacienți care îndeplinesc criteriile biologice nu au, de fapt, injurie renală acută, în timp ce alții, cu tablou clinic sugestiv, nu prezintă scăderea diurezei și/sau creșterea creatininemiei. [26]

Cei mai mulți pacienți cu formă ușoară sau moderată de boală pot fi asimptomatici, diagnosticul pozitiv fiind unul de laborator.

Istoricul afecțiunii și examenul clinic pot orienta spre identificarea etiologiei și a duratei de evoluție a bolii. Manifestări clinice precum greață, vărsături, diaree pot precipita instalarea injuriei renale acute datorită deshidratării pe care o induc. Uneori, pot fi prezente manifestări nespecifice de tipul oboseală cronică, anorexie, alterarea ritmului somn-veghe, prurit tegumentar, confuzie, sau manifestări care pot sugera o afectare renală: oligurie, poliurie sau nicturie, creștere în greutate sau edeme. [9,24] În cazuri severe, manifestările clinice pot fi reprezentate

de semne neurologice însoțite de alterarea statusului mental, conturând encefalopatia uremică sau de anemie sau disfuncții trombotice manifestate prin sângerări. [24] Manifestările clinice pot fi extrem de heterogene, atestând însăși complexitatea acestui sindrom și implicând multiple organe și sisteme. Totodată acestea pot sugera o posibilă etiologie a injuriei renale acute. Modificările care pot fi decelate sunt sistematizate în tabelul 2.

Studiile raportează că până la 15-20% dintre pacienții care nu întrunesc criteriile de injurie renală acută bazate pe valorile creatininei prezintă afectare tubulară asociată cu evoluție nefavorabilă. [10]

Diagnosticul complet al injuriei renale acute

Diagnosticul complet al injuriei renale acute presupune realizarea mai multor deziderate, respectiv:

Tabelul 2. Manifestări clinice în injuria renală acută și posibile corespondențe etiologice [5,9,18,34]

Aparat sau sistem afectat	Manifestări clinice
TEGUMENT	- Livedo reticularis, ischemie digitală, erupții în aripi de future - Purpura peteșială, echimozele sau livedo reticularis pot sugera o patologie inflamatorie drept cauză de injurie renală acută - Purpură palpabilă - sugestivă pentru vasculită sistemică - Erupții maculopapulare - sugestive pentru nefrită interstițială alergică - Noduli cutanați și subcutanați, ulcere necrotice - granulomatoza eozinofilică - Erizipel sau impetigo - indicator de boală glomerulară
SISTEM OCULAR	- Keratită, irită, uveită, conjunctive uscate sugestive pentru vasculită autoimună - Icter scleral sugerând afectare hepatică - Keratopatia de bandă ca marker de mielom multiplu - Semne de diabet zaharat - Semne de hipertensiune oculară - Ateromemboli: retinopatie (de exemplu, placa Hollenhorst în microembolismul colesterolului) - Miopia acută sau edem periorbital - infecție cu hantavirus
APARAT AUDITIV	- Pierderea auzului - putând sugera boala Alport / toxicitatea aminoglicozidelor - Ulcerații mucoase sau cartilajinoase: granulomatoză cu poliangeită (granulomatoza Wegener)
APARAT CARDIOVASCULAR	- Aritmii de tip fibrilație atrială sugestivă pentru tromboembolism - Sufluri sugestive pentru o eventuală endocardită - Frecătură pericardică - pericardită uremică - Distensie jugulară, reflux hepato-jugular, hepatomegalie, edeme periferice, raluri, zgomot 3 - tablou sugestiv pentru insuficiența cardiacă
APARAT RESPIRATOR	- Edem pulmonar nefrogenic - Raluri, edem pulmonar, proces pulmonar infecțios - Hemoptizie sugestivă pentru vasculită ANCA, sindrom anti-glomerular
APARAT DIGESTIV	- Masă palpabilă abdominală, eventual pulsatilă - Sensibilitate la nivelul unghiului costovertebral: nefrolitiază, necroză papilară, tromboză a arterei renale, tromboză a venei renale - Masele pelviene, rectale, hipertrofie prostatică, vezica destinsă sugerând obstrucție urinară - Ischemia membrelor sau edemul pot fi sugestive pentru rabdomioliză
SISTEM NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC	- Semnele neurologice pot sugera vasculită sistemică, micrangiopatie trombotică, endocardită bacteriană subacută, hipertensiune malignă - Neuropatia periferică care însoțește injuria renală acută ridică suspiciunea unei compresiuni nervoase, rabdomioliză, intoxicație cu metale grele.

Injuria renală acută subclinică reunește acele cazuri în care se poate demonstra, prin intermediul biomarkerilor, o alterare a funcției tubulare renale anterior apariției disfuncției glomerulare și, implicit, anterior modificărilor funcției de filtrare și valorilor creatininemiei. Astfel, este realizat un diagnostic precoce, chiar în absența unei disfuncții glomerulare evidente. Aceste dovezi ar putea avea impact asupra epidemiologiei, prevenirii și managementului injuriei renale acute. [30]

Aceste cazuri, denumite biomarker-pozitive și creatinin-negative, au biomarkeri prezenți, dar nu întrunesc definiția de injurie renală acută conform valorilor creatininemiei. Date recente atestă că acești pacienți au un risc crescut de morbiditate și mortalitate pe termen scurt, dar și predispoziție spre evoluție nefavorabilă. [14]

- diagnosticul injuriei renale acute
- diagnosticul bolii renale generatoare de injurie renală acută
- examenul de urina - dipstick, sediment urinar, electroliți urinari
- evaluarea imagistică - ultrasonografie
- evaluarea autoimunității
- evaluarea histologică - biopsia renală
- teste corelabile cu situații particulare
- biomarkeri noi.

Diagnosticul injuriei renale acute - injuria renală acută se definește prin criteriile anterior enunțate, modificări care se întind pe parcursul a cel puțin 7 zile, dar nu mai mult de 90 de zile. [26]

Studiile privind funcția rinichilor pot evidenția niveluri crescute ale ureei din sânge (BUN), dar și ale creatininei care sunt caracteristice injuriei renale. Raportul dintre BUN și creatinină poate depăși 20:1 în condiții care favorizează contracția în volum soldată cu o reabsorbție crescută a ureei.

“Boala renală acută” este definită conform KDIGO ca rată a filtrării glomerulare <60 ml/min/1.73 m² pentru mai puțin de 3 luni, scăderea ratei filtrării glomerulare cu ≥35% și creșterea creatininemiei cu mai mult de 50% pe o durată mai mică de 3 luni sau leziune renală dovedită care a survenit cu mai puțin de 3 luni anterior.[26]

Examenul microscopic al urinei reprezintă o sursă valoroasă de informații mai ales în ceea ce privește etiologia injuriei renale acute. Date sugestive pot fi oferite de aspectul eritrocitelor, dismorfismul acestora, cilindri eritrocitari, leucocitari, granulari, hialini sau prezența cristalelor (ex. cristale de oxalat în intoxicația cu etilenglicol sau prezența uraților în sindromul de liză tumorală). [12,26] Frația sodiului excretat este capabilă să distingă între injuria renală acută intrinsecă și cea prerenală, valori mai mici de 1% sugerând o cauză prerenală, iar valori mai mari de 2% sugerând o cauză intrinsecă. [12,18,24]

Diagnosticul imagistic se bazează mai ales pe examenul ultrasonografic capabil să evidențieze afecțiuni renale structurale sau obstructive sau modificări ale dimensiunilor renale. Existența unui reziduu vezical de peste 100 ml este sugestivă pentru injuria renală acută de cauză postrenală, ceea ce poate impune necesitatea completării diagnosticului imagistic cu computer tomografie sau RMN. [24] Examinarea Doppler permite evaluarea fluxului sangvin renal. [26]

Angiografia aortorenală poate fi utilă în stabilirea diagnosticului de boală vasculară renală, cum ar fi stenoza arterei renale, boala ateroembolică renală, ateroscleroza cu ocluzie aortorenală și anumite cazuri de vasculită necrotizantă (de exemplu, poliarterita nodoasă).

Evaluarea autoimunității

Testele serologice pot dovedi prezența unor afecțiuni asociate cu injuria renală acută, precum: nefritele lupice, vasculita ANCA sau sindromul anti-GBM. Testarea complementului poate sugera o posibilă injurie renală acută care însoțește endocardita sau diverse tipuri de glomerulonefrită.[26] Diferitele subclase ale imunoglobulinelor, anticorpii antinucleari sau crioglobulinele pot fi sugestive pentru patologii precum boli autoimune, limfoproliferative sau nefropatia cu Ig A.[18] Aceste investigații ar trebui să fie considerate “obligatorii la pacienții cu injurie renală acută care se prezintă cu sindrom pulmonarorenal, hemoptizie sau hemoliză/trombocitopenie”.[26]

Evaluarea histologică urmează biopsiei renale și este rezervată cazurilor selectate. Aceasta este cu precădere utilă

și necesară în acele cazuri în care investigațiile de laborator deja realizate necesită confirmare înainte de inițierea terapiei specifice, cum ar fi cea imunosupresoare. [18,24]

Testele corelabile cu situații particulare se realizează adaptat la cazuri selectate, în conformitate cu specificul acestora. Astfel, rabdomioliza care poate fi demonstrată prin valori crescute ale creatinkinazei serice și mioglobinei, purpura trombotică trombocitopenică sugerată de valorile elevate ale lactat dehidrogenazei, sau sindromul hemolitic uremic sau purpura trombotică trombocitopenică, ambele sugerate de prezența schizocitelor.[26]

Biomarkerii noi sunt vizați pentru a înlocui sau completa informațiile oferite de măsurarea creatininemiei. Aceștia sunt în continuare obiect de studiu și sunt foarte variabili dacă luăm în considerare originea, funcțiile și dinamica lor. [26] Dintre aceștia amintim: angiopoietina 1 și 2, Chitinase 3-like protein 1, calprotectina, cystatina C, hepcidina, Insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP-7), tissue metalloproteinase-2 (TIMP-2), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), NGAL, L-FABP. [3,26,28] Pe baza acestor biomarkeri și a diferitelor combinații realizate între ei se pot defini injuria renală subclinică, subpopulațiile cu risc crescut, dar se pot selecta și acei pacienți cu injurie renală acută care au un prognostic sever.[2]

Managementul terapeutic al injuriei renale acute

Tratamentul eficient al injuriei renale acute rămâne un deziderat, până la acest moment fiind recunoscut că “nu există tratament eficient care să minimizeze injuria renală sau să limiteze morbiditatea și mortalitatea asociate acesteia”. [14,25]

Managementul injuriei renale acute se bazează pe o serie de principii generale care vizează limitarea injuriei și a scăderii ulterioare a ratei filtrării glomerulare. Printre cele mai importante deziderate se numără identificarea și tratarea cauzei subiacente și obținerea stabilității hemodinamice.

De asemenea, măsurile terapeutice vizează:

- **Corecția dizelectrolitemiei și a tulburărilor acido-bazice**, respectiv hiperpotasiemia și acidoza metabolică se realizează după principiile consacrate. [11,12,16,25]
- **Ajustarea medicației** presupune sistarea sau ajustarea dozelor medicației nefrotice, diureticelor sau inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei pentru a evita progresiunea injuriei renale acute și a hiperpotasiemiei. [11,12,16]
- **Terapia lichidiană** vizează combaterea hipovolemiei și stabilizare hemodinamică, evitând totodată supraîncărcarea volemică. Compoziția optimă a fluidelor este încă subiect de controversă, însă date recente sugerează că cea mai bună opțiune de echilibrare hidrică la pacienții cu injurie renală acută o reprezintă soluțiile cristaloidice. [7,12,13,16,25]
- **Medicația vasoactivă** – noradrenalina, dopamina, vasopresina determină vasoconstricție sistemică și

- crește perfuzia renală, putând fi utilă în cazuri selecționate, precum șocul septic. [12,13,25]
- *Tratamentul injuriei renale* acute presupune utilizarea mai multor categorii de preparate, fără însă a se putea vorbi despre un protocol unitar. Astfel, *furosemidul* are efecte renoprotective manifestate prin blocarea consumului de oxigen la nivelul canalelor de sodiu, stimulează diureza, reduce cererea de oxigen la nivel tubular și elimină urinar moleculele cu potențial nefrototoxic. Cu toate acestea, studiile nu atestă că administrarea furosemidului îmbunătățește prognosticul în injuria renală acută, cu excepția acelor situații însoțite de supraîncărcare de volum. Până la acest moment nu există dovezi că diureticele de ansă administrate în terapia injuriei renale acute determină o reducere a mortalității, necesității de dializă sau duratei de spitalizare. [1, 12,25,31]
 - *Acetilcisteina* are efecte antioxidante și inhibitorii asupra enzimei de conversie a angiotensinei și a fost propusă spre administrare orală de către grupul KDNIGO la acei pacienți care dezvoltă injurie renală acută indusă de substanță de contrast. [12] Cu toate acestea, majoritatea studiilor efectuate până la acest moment evidențiază lipsa de beneficii asociată administrării acetilcisteinei în injuria renală acută. [32,36]
 - Alte preparate studiate sunt *bicarbonatul de sodiu și statinele* care nu și-au dovedit valoarea în ceea ce privește prevenția injuriei renale acute și, ca atare, nu sunt recomandate. [12,29,36] Chiar mai mult, studii recente au identificat o asociere independentă între utilizarea statinelor și riscul de a dezvolta injurie renală acută care să impună spitalizare. [33,35]
 - *Dializa* este recomandată atunci când există dezechilibre majore hidroelectrolitice sau acido-bazice, sau dacă sunt prezente complicațiile uremice. Cu toate acestea, momentul optim de inițiere a acesteia (precoce - anterior apariției complicațiilor sau tardiv - după apariția lor) este încă subiect de controversă, rezultatele obținute până în prezent fiind contradictorii. [12,19,27]

Concluzie.

Injuria renală acută este un subiect dinamic și actual, capabil să suscite interes științific datorită noilor și remarcabilelor descoperiri. Acestea sunt în măsură să dea o nouă dimensiune acestei entități și să impună o permanentă reevaluare a actualelor ghiduri în domeniu.

Bibliografie

1. Ahmed US, Iqbal HI and Akbar SR Furosemide in Acute Kidney Injury – A Vexed Issue Review Article, Austin Journal of Nephrology and Hypertension 2015; 2(4): 1046.
2. Albert C, Albert A, Kube J, Bellomo R, Wettersten N, Kuppe H, Westphal S, Haase M, Haase-Fielitz A. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 155(6):2441-2452.e13.

3. Alge Joseph L., Arthur John M. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications, Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jan 7;10(1):147-55.
4. Andreev M., Koopman E., Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? Journal of internal Medicine, 2001
5. Basu Rajit K., Wheeler Derek, Effects of Ischemic Acute Kidney Injury on Lung Water Balance: Nephrogenic Pulmonary Edema?, Pulmonary Medicine, Volume 2011, <https://doi.org/10.1155/2011/414253>
6. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, and Camidge DR (2014) Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. Cancer 120:664–674. Google Scholar
7. Chuang C., Fluid Management in Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. 2016;187:84-93.
8. Gameiro Joana, Fonseca Jose Agapito, Jorge Sofia, Lopes Jose Antonio Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review J Clin Med. 2018 Oct; 7(10): 307, Published online 2018 Sep 28. doi: 10.3390/jcm7100307
9. Goyal A., Daneshpajouhnejad P., Hashmi M.F; Bashir K., Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/> 2020
10. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences Nat Rev Nephrol. 2012 Dec;8(12):735-9. doi: 10.1038/nrneph.2012.197. Epub 2012 Sep 25.
11. Harty John, Prevention and Management of Acute Kidney Injury, Ulster Med J. 2014 Sep; 83(3): 149–157
12. Hertzberg Daniel, Rydén Linda, Pickering John W., Sartipy Ulrik, Holzmann Martin J., Acute kidney injury—an overview of diagnostic methods and clinical management, Clinical Kidney Journal, Volume 10, Issue 3, June 2017, Pages 323–331, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx003>
13. Honore Patrick M., Jacobs Rita, Hendrickx Inne, Bagshaw Sean M., Joannes-Boyau Olivier, Boer Willem, De Waele Elisabeth, Van Gorp Viola, Spapen Herbert D. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update, Annals of Intensive Care volume 5, Article number: 51 (2015)
14. Huen S.C, Parikh C.R., Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers, Am J Physiol Renal Physiol. 2015 Sep 1; 309(5): F406–F413.
15. Kellum John A., Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future, Crit Care Clin. 2015 Oct; 31(4): 621–632.
16. Kher Vijay, Srisawat Nattachai, Noiri Eisei, Benghanem Gharbi Mohammed, Shetty Manjunath S., Yang Li, Bagga Arvind, Chakravarthi Rajasekara, Mehta Ravindra, Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group, on behalf of the Prevention and

- Therapy of Acute Kidney Injury in the Developing World, *Kidney Int Rep.* 2017 Jul; 2(4): 544–558.
17. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, and Piscitelli SC (2013) A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75:990–996. CrossRefPubMedGoogle Scholar
 18. Lameire Norbert, Vanholder Raymond, Van Biesen Wim, Clinical approach to the patient with acute kidney injury: diagnosis and differential diagnosis, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.), 2018, DOI:10.1093/med/9780199592548.003.0222_update_001
 19. Lameire Norbert, Vanbiesen Wim, Vanholder Raymond, When to start dialysis in patients with acute kidney injury? When semantics and logic become entangled with expectations and beliefs *Crit Care.* 2011; 15(4): 171.
 20. Lepist EI, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, Murray BP, Bannister R, Cihlar T, Huang Y, et al. (2014) Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* 86:350–357.CrossRefPubMed
 21. Lima Camila, Macedo Etienne, Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury, *Disease Markers*, Review Article, Volume 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/4907024>
 22. Lopes José António, Jorge Sofia The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review, *In Depth Review, Clin Kidney J* (2013) 6: 8–14
 23. Makris Konstantinos, Spanou Loukia, Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes, *Clin Biochem Rev.* 2016 May; 37(2): 85–98. PMID: PMC5198510, PMID: 28303073
 24. Mahboob Rahman M., Shad F, Smith MC, Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management, *Am Fam Physician.* 2012 Oct 1;86(7):631–639.
 25. Moore Peter K., Hsu Raymond K., Liu Kathleen D., Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018, *Am J Kidney Dis.* 72(1):136–148.
 26. Ostermann Marlies, Joannidis Michael, Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup, *Ostermann and Joannidis Critical Care* (2016) 20:299 DOI 10.1186/s13054-016-1478-z
 27. Palevsky Paul M., Renal Replacement Therapy in AKI, *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Jan; 20(1): 76–84.
 28. Parikh Chirag R., Mansour Sherry G Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI, *JASN* June 2017, 28 (6) 1677–1685;
 29. Putzu Alessandro, Carolina Maria Pinto Domingues de Carvalho e Silva, de Almeida Juliano Pinheiro, Belletti Alessandro, Cassina Tiziano, Landoni Giovanni Abrahao Hajjar Ludhmila, Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Annals of Intensive Care* volume 8, Article number: 95 (2018)
 30. Ronco Claudio, Kellum John A, Haase Michael, Subclinical AKI is still AKI, *Critical Care* volume 16, Article number: 313 (2012)
 31. Ricksten Sven-Erik, Bragadottir Gudrun, Redfors Bengt, Renal oxygenation in clinical acute kidney injury *Crit Care.* 2013; 17(2): 221.
 32. Santana-Santos Eduesley, W. Gowdak Luis Henrique, Gaiotto Fabio A., Puig Luiz B., Hajjar Ludhmila A. et al, High Dose of N-Acetylcystein Prevents Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Myocardial Revascularization, *Ann Thorac Surg* 2014;97:1617–23)
 33. Tonelli Marcello, Lloyd Anita M., Bello Aminu K., James Matthew T., Klarenbach Scott W., McAlister Finlay A., et al, Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults, *BMC Nephrology* volume 20, Article number: 103 (2019)
 34. M. Van de Velde-Kossmann Karen, Skin Examination: An Important Diagnostic Tool in Renal Failure Patients, *Blood Purification, Blood Purif* 2018;45:187–193
 35. Verdoodt An, Honore Patrick M., Jacobs Rita, De Waele Elisabeth, Van Gorp Viola, De Regt Jouke, D. Spapen Herbert, Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018, *J Transl Int Med.* 2018 Mar; 6(1): 21–25.
 36. Weisbord Steven D., Gallagher Martin, Jneid Hani, Garcia Santiago, Cass Alan, Thwin Soe-Soe, et al., for the PRESERVE Trial Group, Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine *N Engl J Med* 2018; 378:603–614
 37. Wong Florence, Angeli Paolo, New diagnostic criteria and management of Acute Kidney Injury, *Journal of Hepatology, Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 | 860–861

© Cristina Muschinschi³, Svetlana Liubarschaia⁵,
Tatiana Raba¹, Vergil Petrovici², Natalia Cernopinschi²

CRISTINA MUSCHINSCHI³, SVETLANA LIUBARSCHAI⁵, TATIANA RABA¹,
VERGIL PETROVICI², NATALIA CERNOPINSCHI²

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³Asociația Medicală Teritorială Centru, Chișinău,

⁴IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”

SUMMARY

HBV INFECTION IN CHILDREN AND MECHANISMS OF PERINATAL TRANSMISSION

Key words: hepatitis, HBV, child.

Introduction. Perinatal HBV infection has a risk of chronicity of up to 90-95% in the first year of life of the child.

Objective of the study. Presentation of a difficult diagnosis case with a poor prognosis.

Materials and methods. The data were obtained as a result of the analysis of medical records of the child, medical records of patient's discharge, post-mortem morpho-histological research of liver tissue, including: epidemiological data of the child's family and mother's concerning the risk of HBV infection, morbid status of the mother in pre- and during current pregnancy, history of the disease in the first days after the birth of the newborn, up to the current hospitalization; clinical-paraclinical data: blood biochemistry, markers of HBV and HCV, abdominal sonography, CT with contrast of the bile ducts.

Results. Infection of the child with HBV probably occurred intrauterine or intranatally with the onset of symptoms such as: prolonged neonatal jaundice and acholic stools, then cytolytic syndrome and detection of HBs Ag at 3 months of age.

Conclusions. HBV infection of the 5-month-old child occurred in the perinatal period, and the bile duct atresia during embryogenesis, the source of HBV infection served the mother of the child, who suffered from childhood with HVBC, HBsAg positive form.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ ВГВ У ДЕТЕЙ И МЕХАНИЗМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Ключевые слова: гепатит, ВГВ, ребенок.

Введение. Перинатальная инфекция ВГВ имеет риск хронизации до 90-95% в первом году жизни ребенка.

Цель. Постановка сложного случая с диагнозом и с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Данные, полученные в результате ф / м амбулаторного анализа ребенка, послужили поддержкой, ф / м стационарного, посмертного морфогистологического исследование ткани печени, в том числе: эпидемиологические данные семьи ребенка и матери о риске ВГВ -инфекции, патологический статус матери в период до и во время беременности, история болезни в первые дни после рождения новорожденный, в том числе до текущей госпитализации; Клинико-параклинические данные: биохимия крови, маркеры ВГВ и ВГС, УЗИ брюшной полости, КТ с контрастом желчных протоков.

Результаты. Заражение ребенка ВГВ, вероятно, происходило внутриутробно или интранатально с появлением таких симптомов, как: желтуха и ахолический стул, затем синдром цитолиза с обнаружением HBs Ag в возрасте 3 месяцев.

Выводы. Заражение ВГВ у 5-месячного ребенка было передано в перинатальной период, атрезии желчных протоков произошли во время эмбриогенеза, источником инфекции ВГВ служила мать ребенка, перенесшего с детства ВГВВ, с положительным HBsAg.

REZUMAT

INFECȚIA CU VHB LA COPII ȘI MECANISMELE DE TRANSMITERE PERINATALĂ

Cuvinte-cheie: hepatită, VHB, copil.

Introducere. Infecția perinatală cu VHB are un risc de cronicizare de până la 90-95% în primul an de viață a copilului.

Scopul. Prezentarea unui caz dificil în plan de diagnostic și cu un prognostic nefavorabil.

Material și metode. Drept suport au servit datele obținute în rezultatul analizei f/m de ambulator a copilului, f/m de staționar, cercetării morfohistologice post-mortem a țesutului hepatic, inclusiv: datele epidemiologice ale familiei și mamei copilului privind riscul infecției cu VHB, statutul morbid al mamei în perioada pre- și în timpul sarcinii

actuale, istoricul bolii din primele zile după naștere a nou-născutului, inclusiv până la actuala spitalizare; datele clinico-paraclinice, biochimia, markerii VHB și VHC, sonografia abdominală, TC cu contrastare a căilor biliare.

Rezultate. Infectarea copilului cu VHB probabil a avut loc intrauterin sau intranatal cu apariția simptomelor cum ar fi icterul neonatal trenant și scaunul acolic, apoi sindromul de citoliză și depistarea AgHBs la vârsta de 3 luni.

Concluzii. Infectarea cu VHB a copilului în vârstă de 5 luni a fost realizată perinatal, iar atrezia căilor biliare în perioada de embriogeneză, sursa de infecție cu VHB a servit mama copilului, ce suferea din copilărie cu HVBC, cu forma AgHBs pozitivă.

Introducere.

În ultimii ani în Republica Moldova, ca și în multe alte țări din vecinătate, la femeile de vârstă fertilă se constată frecvent prezența infecției cronice cu VHB, care prezintă un risc sporit de infectare perinatală a copiilor. Transmiterea perinatală a infecției cu VHB de la mamă se realizează de regulă prin următoarele căi: prenatal sau intrauterin - cu infectarea fătului (foarte rar); intranatal - în timpul nașterii; postnatal - infectarea copilului nou-născut în timpul îngrijirilor. Contractarea infecției cu VHB în perioada perinatală are un risc de cronicizare de până la 90-95% din cazuri [7, 8, 17]. Infectarea intrauterină a fătului cu VHB duce la formarea hepatitei congenitale virale B la făt care, după naștere, are o evoluție gravă și progresivă, cu formarea hepatitei congenitale cronice primare în 90% din cazuri [7, 8, 17]. Cauzele hepatitei virale B cronice la adulți, inclusiv la femeile de vârstă fertilă, se regăsesc în copilărie, astfel fiind menținut lanțul epidemiologic [8, 17].

Scopul acestei lucrări este de a prezenta, în baza unui caz clinic, mecanismele de transmitere, factorii predispozanți, manifestările clinice evolutive și principiile managementului infecției perinatale virale B la un copil de 5 luni, infectat perinatal cu VHB de către mama sa, caz asociat cu anomalie congenitală severă a căilor biliare și soldat cu prognostic nefavorabil.

Material și metode.

Drept suport au servit datele obținute în urma analizei f/m de ambulatoriu (F112/e) a copilului, f/m de staționar, extrasului de externare (F003/e) nr. 1914765, cercetării morfohistologice post-mortem a țesutului hepatic, inclusiv: datele epidemiologice ale familiei și mamei copilului privind riscul infecției cu VHB, statutul morbid al mamei în perioada pre- și în timpul sarcinii actuale, istoricul bolii din primele zile după naștere a nou-născutului, inclusiv până la actuala spitalizare; datele clinico-paraclinice (rezultatele examenului de laborator al bilirubinei totale și al fracțiilor ei, ALT, AST, gama-GT, FA, datele proteinei totale, albuminei, indicelui de protrombină - IP, fibrinogenului, timpului de coagulare, creatininei, ureei, glicemiei, a echilibrului acido-bazic - EAB, ionogramei, hemoleucogramei, trombocitelor. Conform documentației medicale studiate, pacientul a fost examinat la markerii VHB și VHC prin utilizarea testelor de înaltă sensibilitate imuno-enzimatică (IE), așa ca AgHBs, anti-HCV sumar; a fost efectuată sonografia abdominală, inclusiv cu aprecierea dimensiunilor veziculei biliare, a diametrului venei

portale. Pentru diagnosticul diferențial și precizarea marelui a fost efectuată Rx-grafia cutiei toracice, TC cu contrastarea căilor biliare, s-au analizat concluziile medicilor specialiști: chirurg, infecționist, gastroenterolog-hepatolog, rezultatele cercetării morfohistopatologice a organelor interne și a țesutului hepatic prelevate post-mortem.

Rezultate și discuții.

Pacientul de gen masculin, în vârstă de 5 luni a fost spitalizat repetat pentru persistența icterului apărut la naștere, majorarea în volum a abdomenului, asocierea sindromului de citoliză constatat în regim ambulatoriu. Prima spitalizare a avut loc la vârsta de 2 săptămâni pentru icter neonatal persistent, encefalopatie toxică. Conform anamnezei vieții, copilul a fost născut din a II-a sarcină care a evoluat cu semne de toxicoză pe toată perioada și de infecție intrauterină a fătului cu depistarea la mamă a anti-Toxoplasma gondi IgG+, anti-HSV tip 1 și 2 IgG+, anti-CMV IgG+. Copilul a fost născut la termenul de 36-37de săptămâni, cu scor Apgar 7/8 puncte, greutatea 3170 g., talia L=51 cm., cu icter fiziologic apărut la a 3-a zi după naștere. Externat în stare satisfăcătoare din maternitate. Colectarea minuțioasă a anamnesticii epidemiologic familiale a relevat că mama copilului, de la vârsta de 9 ani, suferea cu HVBC. Deoarece se considera drept „purtătoare sănătoasă” de AgHBs, ea nu a fost examinată suplimentar pre- și pe parcursul sarcinii actuale privind statutul imuno-serologic al infecției cronice cu VHB. În antecedentele mamei, cu 2 ani până la actuala sarcină, este menționată o intervenție chirurgicală pentru fibroadenomatoză bilaterală a glandelor mamare. Prima sarcină s-a soldat cu avort spontan la termenul de 9 săptămâni. Copilul cercetat s-a născut din a II-a sarcină, cu evoluție patologică. A fost aplicat la sân în primele ore după naștere, alimentat natural timp de 2 luni. După naștere, la 24 de ore, a fost vaccinat cu vaccin anti-HVB1, iar anti-HVB2 i-a fost administrat la vârsta de 2 luni, concomitent cu VPO1, RV1, Hib1, PC1, DTP1. Aceste vaccinuri au fost însoțite de reacție postvaccinală manifestată prin agitație, cianoză periorală, febră. Vaccinarea cu vaccin BCG s-a efectuat la 8 zile după naștere.

Conform anamnesticii bolii, icterul fiziologic la copil a apărut la a 3-a zi după naștere. El a persistat până la actuala spitalizare, cu episoade recurente, asociat cu scaune acolice, de la naștere. Prima spitalizare a copilului a avut loc la vârsta de 3 săptămâni pentru icter fiziologic trenant. S-a efectuat tratamentul cu remedii antibacteriene, simptomatice, fototerapie, timp de 8 zile, după care a fost exter-

nat la domiciliu. Greutatea corporală la externare a fost de 2970 g, bilirubina totală 197,8 mcmmol/l din contul fracției indirecte, fără citoliză. Dezvoltarea fizică și statusul psihoemoțional al copilului au fost considerate corespunzătoare vârstei. La vârsta de 5 luni pacientul suportă un episod de infecție respiratorie acută, cu sindrom hipertermic, pentru care a primit tratament simptomatic la domiciliu (PO Panadol beby 240 mg/24 h timp de 3 zile consecutiv). La a 5-a zi de tratament s-a constatat agravarea stării generale cu apariția simptomelor: agitație sporită, meteorism abdominal exprimat, refuzul hranei, intensificarea icterului mucocutanat, majorarea abdomenului în volum, creșterea ALT și AST. A urmat respitalizarea în subdiviziunea de terapie intensivă și reanimare pediatrică.

Examenul clinic obiectiv a constatat: dezvoltarea fizică a copilului corespunzătoare vârstei, afebrilitate, prezența icterului intens și difuz muco-cutanat, fr-32 r/min, ps-143 b/min., G corporală de 8500 g, talia 69 cm, IP=1,02; IMC=17,3, abdomen mărit în volum, meteorism, hepatomegalie + 2,5 +3 cm sub rebordul costal drept, cu margine rotundă, nesensibilă; absența splenomegaliei, absența edemelor periferice și a ascitei, prezența scaunului decolorat 4/zi, păstos, urina de culoare galbenă-deschisă, periodic brună. Examenul de laborator a determinat următoarele (tabelul 1): anemie de gr. II cu Hb 93-95 g/l; eritrocite $2,9-3,1 \times 10^{12}/l$; hematocrit diminuat - 25-28%, trombocitopenie $149-153 \times 10^9/l$; leucocitoză $6,9-15,9 \times 10^6/l$, neutropenie 19-38% cu granulocitoză toxică; limfocitoză 71%, apoi limfopenie 46%, VSH 5-2 mm/h, timpul de sângerare crescut - 5,3-5,45 minute. Examenul biochimic al sângelui a determinat dereglări severe ale funcțiilor de bază hepatice: hipoproteinemie 53,5 g/l; hiperbilirubinemie 92,4-223-244-204,9 mcmmol/l din contul fracției conjugate (directe), hipofibrinogenemie, episoade de hipoglicemie sau hiperglicemie, hipercreatininemie, secreție diminuată a ureei. În scopul precizării statutului imunoserologic al copilului privind infecțiile cele mai frecvente, în special HVB și HVC,

a fost efectuată testarea sângelui la AgHBs cu rezultat pozitiv într-un titru înalt de 3000 ui; a fost depistat anti-HB cor total +, anti-HBs negativi, iar ADN VHB nu s-a reușit a fi determinat. A fost exclusă infecția cu virusul citomegalic cu anti-CMV IgG negativi și cea micoplasmică cu anti-Mycoplasma pneumoniae IgM negativi. Examenul general al urinei a evidențiat leucociturie 28-30 celule în câmpul de vedere, macrohematurie cu 50-60 eritrocite în câmpul de vedere. Estimarea metabolismului electrolitic și acido-bazic sangvin a constatat prezența acidozei metabolice cu creșterea ușoară bazică a pH-lui sângelui venos - 7,43-7,54; pCO_2 diminuat 29,4-22; $pO_2 = 80,5-88$; acidoză lactică, BE - 4,3. Examenul suplimentar instrumental prin Rx toracică a determinat semne imagistice caracteristice IRVA cu hipereraere și desen accentuat bilateral al pulmonilor, prezența timomegaliei de gr.I, reacția pleurei interlobare. Rezultatele sonografiei organelor abdominale au fost sugestive pentru un proces inflamator difuz în ficat și pancreas cu ecouri liniare multiple, veziculă biliară contractată, cu dimensiuni greu de apreciat, cu pereți îngroșați de 4 mm, dilatare a coledocului, vena portală cu diametru = 2 mm, pancreas cu dimensiuni $7 \times 7 \times 7$ mm, cu ecogenitatea crescută; absența modificărilor în parenchimul rinichilor bilateral. Neurosonografia a constatat dilatarea ventriculului III, cu ventricul lateral la nivelul coarnelor anterioare dilatat pe stânga; ecocardiografia - confirmă funcția de pompă a ventriculului stâng (VS) păstrată, prezența cordajului fals în VS, a semnelor de insuficiență a valvei tricuspideale de gr. I. Pacientul a fost consultat multidisciplinar: de chirurg, care a presupus prezența icterului mecanic și necesitatea de esofagogastroduodenoscopie diagnostică, de infecționist care a suspectat prezența hepatitei acute virale nespecificate, de gastroenterolog-hepatolog pediatru. A fost constatat diagnosticul clinic de bază: Insuficiență hepatică acută. Hepatită virală B perinatală, grad maximal de activitate, cu sindrom de colestază, citoliză. Atrezie a căilor biliare? Complicații: Encefalopatie hepatică toxică acută. Sopor. Insuficiență renală

Tabelul 1. Datele examenului de laborator

Data/ Indicii de laborator	02.05	03.05	03.05	04.05	07.05	08.05	09.05	10.05
ALT, ui/l	1820	2988	1488	1850	2604	2260	1338	686
AST, ui/l	1650	769.9	950	440	2584	1788	860	277
Bil.tot., mcmmol/l	92.4	99.37	89	78	220.8	223.9	244	204.9
Bil.conj., mcmmol/l,	50.7		43	65		107	93	98.2
amilaza, g/h/l	37.6					85	30	
fibrinogen, g/l	1.11		3.11			1.78	1.78	
calciu, ui/l	2.49	1.94				2.48	2.16	
glucoza, mmol/l	4.11					2.27	7.7	
IP, %	74		85			78	82	
prot.tot., g/l	43	53.9	59	57		52.5	56	
ureea, mmol/l	2.42	3.42				17.1	17.8	1.6
creatinina	58					271	159	50
natriu	140	137				137	134	
potasiu	4.8	3.98				5.44	5.39	

acută, anurie, sindrom hepato-pulmono-renal. Congestie pulmonară cu pleurezie interlobară. Timomegalie. Pancreatită toxică, sludj biliar toxic. Acidoză metabolică. Pe tot parcursul spitalizării pacientul a primit tratament intensiv simptomatic și de reanimare, conform recomandărilor prevăzute de protocoalele și standardele medico-sanitare naționale și internaționale pediatrice, dar care au fost neeficiente, soldându-se cu decesul. Examenul morfohistologic (post-mortem) al țesutului ficatului a confirmat prezența citoplasmei spumoase a hepatocitelor cu acumulări de bilă, dezvoltarea septurilor interlobulare, prezența necrozei hepatocitelor, a congestiei sinusoidale, a infiltrării limfocitare în tracturile portale, o reducere cantitativă a hepatocitelor, proliferarea colangioloanelor (Figura 1).

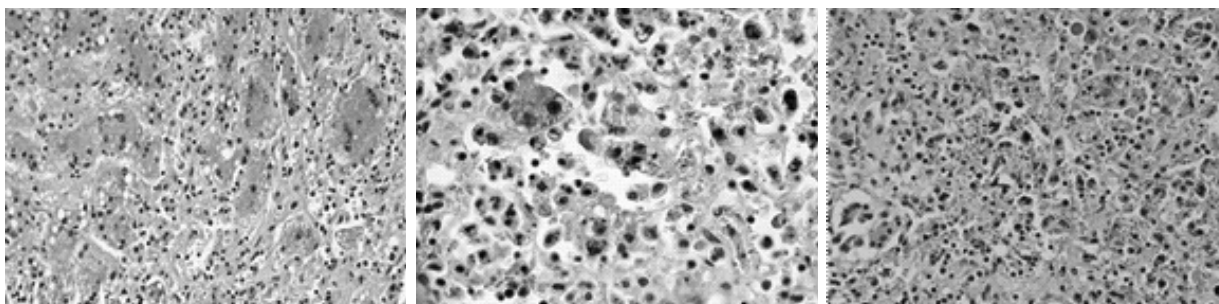


Fig. 1. Țesut hepatic cu modificări morfo-histologice caracteristice infecției virale B și atrezie de duct colecistic: prezența citoplasmei spumoase a hepatocitelor cu acumulări de bilă, dezvoltarea septurilor interlobulare, prezența necrozei hepatocitelor, a congestiei sinusoidale, a infiltrării limfocitare în tracturile portale, reducere cantitativă a hepatocitelor, proliferare a colangioloanelor (examinare necropsică)

Diagnosticul morfopatologic a fost constatat ca unul bicauzal, combinat din două patologii asociate concomitent: Boala principală: *prima afecțiune: Infecție de origine virală cu virusul Ag HBs pozitiv* (titru > 3000 ui): hepatită virală B cu polimorfism celular, metamorfoză gigantocelulară a hepatocitelor, distrofie vacuolară spumoasă și microveziculară cu modificări alterativ-necrotice subtotale centrolobulare, infiltrație polimorfocelulară, cu prezența proliferării colangioloanelor, steatoză grăsoasă focară. *A II-a afecțiune: Q.89.8. Malformații mici: Q44.2* Atrezia ductului colecistic cu sindrom de colestază intrahepatică, restructurare pseudoadenomatoasă a componentei trabeculare; Q28.8. Brindă obișnuită intraatrială parieto-tricuspidă cu fibroză focară a endocardului atriului drept. *Complicații. D84. Detresă imunologică – timomegalie reactivă, greutatea timusului 32 g (normal 12 g), fagocitoză macrofagală activă în timus cu aspecte de transformare accidentală a timusului (TAT) de gr. II, modificări reactive ale ganglionilor limfoizi mezenteriali, ale sistemului limfoido-folicular gastrointestinal, a celor paratrahiali, depleție limfocitară lienală. K85. Pancreatită acută necrotică* subtotală cu steatonecroză a capsulei și țesuturilor celulo-adipoase perifocal-mezenteriale. Sindrom de vomă – esofagită erozivă necrotico-leucocitară focară cu microcolonizare bacteriană. A84.8. *Septicemie virotico-bacteriană* – traheobronșită segmentară erozivă cu microcolonizare bacteriană, miocardită, pneumonie interstițială microfocară, nefrită focară, mieloză reactivă a splinei, citoză reactivă polimorfocelulară intravasculară. D65. *Sindromul CID* – fenomen de agregație eritocitară, hemo-

ragie intrapulmonară, gastrointestinală modificată. K72/N17. *Insuficiență hepato-renală decompensată: bilirubinemie – icter marcant poliorganic, al mucoaselor, cutaneului; nefronecroză renală. Anemie moderată poliorganică. Encefalopatie toxicodiscirculatorie – edem și ischemie focară. Sindrom toxico-distrofic poliorganic.*

Epicriza clinico-anatomomorfologică: pacientul cu antecedente de icter recidivant neonatal și postneonatal, cu un statut morbid obscur ce a evoluat cu particularități catarale, în legătură cu care fapt a fost tratat cu antipiretice (Panadol) la domiciliu. Din cauza agravării stării a fost internat pe urgență cu diagnosticul de Hepatită de etiologie nedeterminată; Icter mecanic?. În perioada de spitalizare, fiind stabilit diagnosticul de Hepatită virală perinatală tip B (AgHBs po-

zitiv), cu sindrom de colestază, citoliză, insuficiență hepatică în progresie, starea copilului s-a agravat cu o dinamică negativă prin instalarea insuficienței hepato-reno-pulmonare, soldată cu deces la a 9-a zi de spitalizare. În conformitate cu particularitățile morfopatologice atestate macroscopic și microscopic, s-a constatat că statutul morbid care a cauzat decesul copilului a fost determinat de o boală principală combinată din 2 patologii caracterizate prin leziuni malformaționale ale sistemului hepatobiliar, cu infecția determinată de virusul hepatitei B (VHB - AgHBs pozitiv > 3000 ui), manifestate prin polimorfism hepatocelular și modificări alterativ-necrotice subtotale și avansate acute ale ficatului, și de malformațiile mici ale căilor biliare – atrezie a ductului colecistic, complicate cu sindrom secundar sever de colestază intrahepatică, agravat de infecția hepatică virală B. Ulterior, maladia s-a complicat cu pancreatită acută necrotică subtotală, detresă imunologică și septicemie virotico-bacteriană secundată de SCID cu instalarea sindromului insuficienței hepato-reno-pulmonare și a encefalopatiei toxico-discirculatorii, care s-au soldat cu deces.

Hepatita cronică determinată de VHB este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase la nivel mondial. Prevalența globală este apreciată la 350-400 milioane de persoane, cea mai înaltă rată a infecției fiind în Africa sub-Sahariană și Asia de Est (5-10% din populația adultă prezintă infecție cronică). În Europa Centrală și de Est, prevalența este estimată la 2-5%, iar în America de Nord și Europa de Vest este sub 1% [1]. 40% din populația globului locuiește în regiuni endemice pentru virusul hepatitic B, în timp ce alte 40% se

află în zone cu prevalență intermediară [2]. O treime din populația globului a fost infectată cu virusul hepatitic B, iar 5% prezintă infecție cronică, aceasta fiind rar întâlnită la copii (0-4%). Aproximativ 25% din persoanele cu infecție cronică cu VHB pot dezvolta complicații, așa ca ciroză hepatică și carcinomul hepatocelular, anual decedând aproximativ 780.000 de persoane prin aceste complicații [3, 5]. Hepatita virală B cronică la copii reprezintă o problemă importantă pentru sistemul de sănătate publică, cu un impact social comparabil cu cel al infecției HIV, tuberculozei și malariei [1, 3]. În ciuda progreselor științifice avansate, aplicării programelor globale și naționale de profilaxie nespecifică și specifică prin vaccinare anti-HVB a copiilor, tratamentului antiviral puțin eficace recomandat la ora actuală la copii, infectarea frecventă a femeilor de vârstă fertilă cu VHB și absența tratamentului antiviral în ultimele luni de sarcină la cele cu viremie a VHB, virusul rămâne a fi un factor etiologic important, cu risc major de infectare a copiilor pe cale perinatală, cu o evoluție lentă, subacută în primul an de viață, cu o rată înaltă de cronicizare începând din copilărie [4, 18, 19]. Contractarea VHB de către copiii de vârstă sub 5 ani duce la formarea HVBC în 20-50% cazuri, iar la vârsta între 6-10 ani - are riscul de evoluție spre ciroză hepatică în 1,7-4,5% [1, 3, 16].

Studiile recente efectuate în populația pediatrică estimează că 3-5% dintre copii și 0,01-0,03% dintre adolescenții cu HVBC dezvoltă ciroză hepatică (CH) sau hepatocarcinom (HCC) înainte de a atinge vârsta maturității [8, 10, 20]. Mecanismele imunopatogenetice de cronicizare și cele de fibrozare hepatică induse de VHB sunt multifactoriale și complexe și au la bază interacțiunea virusului cu sistemul imun al copilului infectat [10, 11, 15]. Modificările patologice produse de VHB la copiii infectați se presupune că sunt mediate imunologic și endocrin [6, 9, 12]. Prin studii recente a fost demonstrat că VHB are implicare în formarea diverselor anomalii congenitale la făt, în special așa ca anomalii de căi biliare [1, 2]. Vaccinarea anti-HVB a copiilor, prevăzută de Programele Naționale de Imunoprofilaxie și combatere a hepatitelor virale B, C, D, începând de la naștere, a contribuit esențial la diminuarea incidenței prin hepatită virală B acută și cronică la copii în Republica Moldova. Însă problema infecției cronice cu VHB la adolescente și femei de vârstă fertile rămâne a fi una importantă. Prevenirea infectării perinatale a copiilor cu VHB de către mamele lor infectate nu este suficient studiată, fiind elucidată în puține studii efectuate de specialiștii autohtoni. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, cercetările științifice efectuate în acest domeniu au investigat unele aspecte etiopatogenetice și clinice ale hepatitelor virale B la adulți, femeile gravide și la copii (Drobinschii I., Andriută C., 1993; Țibuleac S., 1998; Drobeniuc J., 1998; Prisăcari V., 2003-2017; Holban T., 2009; Pântea V., 2010; Spînu C., 2016; Raba T. 2018 și alții [1, 2, 6]. Definiția de HVBC perinatală, până în prezent, nu este una unificată, diagnosticul fiind unul dificil fără un examen complex și multidisciplinar, în special la femeile de vârstă fertilă [1, 2, 19]. Noțiunea de formă congenitală de HVB (neonatală) este valabilă dacă semnele clinice de hepatită virală B s-au manifestat în primele 3 luni după naș-

terea copilului. Persistența semnelor clinice de HVB după vârsta de 3 luni impune precizarea statutului de infecție virală B perinatală cu mecanism de infectare intranatal sau postnatal [1, 2]. În cazul femeilor gravide cu infecție acută cu VHB, în 5% din cazuri, la copiii n/n se poate dezvolta forma acută de HVB, cu manifestări în primele 3-4 luni de viață, uneori cu evoluție fulminantă, cu necroză masivă a hepatocitelor și dezvoltarea insuficienței hepatice acute (IHA). În cazul când femeia gravidă suportă acutizarea HVB în ultimul trimestru al sarcinii, nou-născutul are un risc mult mai mare de infectare cu VHB [3, 5, 14].

Transmiterea transplacentară a VHB fătului, intrauterin, cu dezvoltarea hepatitei congenitale virale B se întâlnește mult mai rar, în 2-5% din cazuri [11,13,15]. Transmiterea verticală a VHB de către femeile gravide infectate cronic în fază de viremie fătului (transplacentar, intrauterin) sau nou-născutului, în timpul nașterii, este astăzi considerată cea mai frecventă cale de infectare a copiilor cu virusurile hepatotrope [13,14].

Cercetările științifice efectuate recent în plan național pe un grup de copii cu HVBC (Raba T., 2018) au demonstrat că 29% dintre copiii cu HVBC au fost infectați de către mamele lor care sufereau de hepatită virală B cronică [2]. 20,6% dintre copiii cu HVBC au fost născuți de mame purtătoare asimptomatice de AgHBs [2]. În studiile sale Asrani S. K și colab., 2019 menționează că infectarea cu VHB în perioada perinatală are un risc de cronicizare în 90% din cazuri, în timp ce infectarea la o vârstă a adultului acest risc este de doar 5% [2]. Diagnosticul de HVBC perinatală se stabilește în baza prezenței manifestărilor clinico-paraclinice clasice cunoscute, a depistării AgHBs, anti-HBcor totali sau IgG, a ADN VHB în sângele pacientului sau în țesuturi, a modificărilor histologice caracteristice procesului viral, cu fibroză hepatică [1, 2, 17].

Datele prezentate de noi denotă o prudență insuficientă privind anamneza epidemiologică la femeile de vârstă fertilă infectate cronic cu VHB din copilărie. Acestea devin vulnerabile pe parcursul sarcinii sub aspectul reactivării infecției cu VHB. Statutul de purtător sănătos de AgHBs în absența citolizei sau a altor modificări patologice ale funcției ficatului la femeia de vârstă fertilă și cea gravidă nu exclude acutizarea procesului cronic viral și reactivarea viremiei VHB. Infectarea perinatală cu VHB a n/născutului de către mama lui bolnavă, în special cea intrauterină, poate duce la hepatită congenitală fulminantă în 5% din cazuri. După datele literaturii din domeniu, vaccinarea neeficientă anti-HVB după schemele clasice recomandate pentru copiii născuți de mame infectate cronic cu VHB poate fi în 5-7% din cazuri, iar refuzul părinților de la vaccinare anti-HVB a copiilor de la naștere sau vaccinarea anti-HVB mai târziu de 12 ore după naștere are un risc sporit și inevitabil pentru infectare cu VHB [1, 2]. Manifestările clinice ale hepatitei virale B congenitale și ale celor perinatale sunt similare, acestea evoluând ca primar cronice. Rezultatele obținute la realizarea acestui studiu ne-au permis să tragem următoarele concluzii:

1. Infectarea cu VHB a copilului în vârstă de 5 luni a fost realizată perinatal cu o mare probabilitate de infectare intrauterin sau intranatal, în travaliu.

2. Sursă de infecție cu VHB a servit mama copilului, care suferea din copilărie de HVBC, forma AgHBs pozitivă.
3. Profilaxia infectării perinatale cu VHB a copiilor poate fi realizată prin aplicarea insistentă a testării la AgHBs, AgHBe și ADN VHB a femeilor de vârstă fertilă și a gravidelor infectate cronic cu VHB.
4. Prezența icterului trenant, mai mult de 2 săptămâni, la copilul nou-născut în termen de mama infectată cronic cu VHB și cel sugar, până la vârsta de 3 luni cu icter prelungit, necesită examinare la markerii VHB, inclusiv a ADN VHB, în scopul unui diagnostic cât mai precoce al infecției perinatale.
5. Icterul trenant la copiii nou-născuți și în primele 3 luni de viață asociat cu scaune acolice necesită examen clinic și instrumental pentru excluderea anomaliiilor intrahepatice și extrahepatice ale căilor biliare. Asocierea anomaliiilor de căi biliare la copilul nou-născut și a infecției cu VHB are riscul unei evoluții progresive spre insuficiență hepatică și deces.
6. Vaccinarea anti-HVB a copiilor născuți de mame infectate cronic cu VHB trebuie să fie realizată în primele 12 ore, și nu în primele 24 de ore cum este prevăzut pentru copiii fără risc epidemiologic. Concomitent cu administrarea primei doze de vaccin anti-HVB, este necesară administrarea de imunoglobuline specifice anti-HVB (Ig specifice anti-HVB), cu continuarea imunizării conform calendarului de Imunoprofilaxie și administrarea repetată a Ig specifice anti-HVB.
7. Hepatita virală B perinatală acută și anomalia congenitală a căilor biliare soldate cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute necesită un management individual, cu examinarea posibilității transplantului hepatic și a terapiei etio-patogenetice antivirale după scheme individuale recomandate copiilor.

Bibliografie

1. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Referatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2010, p. 108
2. Raba T. Hepatitele virale B și C cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2018, p. 48
3. Țibuleac S. Afecțiuni hepato-biliare la gravide 52-101. Monografie. Î.S.F.E.P. "Tipografia centrală". Chișinău, 2011, p. 52-101
4. Rusu G. Boli infecțioase la copii. Manual. Chișinău, 2012, p.194-208
5. Castraveț Irina. Managementul sarcinii în hepatitele virale cronice. Rezumatul tezei de doctor, Chișinău, 2016, p. 86-90.
6. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Monografie. Chișinău, 2016, p.43-142.
7. Luca A. S. Tehnica real-time PCR pentru detecția și cuantificarea genotipurilor de virus hepatic B. Rezumatul tezei de doctorat. Iași, 2017, p. 25
8. Lupașco I. Hepatitele virale B, C la adulți (factori de risc, particularități clinic-evolutive, hormonal metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament). Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2017, p.302
9. Raba T. Rolul imunității celulare și al citokinelor proinflamatorii în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice la copii. Conferința Națională de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională "Actualități în gastroenterologie și hepatologie". În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68)/2016, p. 78-82
10. Spânu C. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D pentru anii 2012-2016. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 17.02.2012, nr.34-37, art. 115.
11. Țibuleac S., Gâlcă R. Despre cinci cazuri de hepatită virală acută B la sugari în două familii în perioade diferite de studiu a hepatitelor virale. Sinopsia Professorum. Seria Medicina. Chișinău, 1999, p. 102-103.
12. Pântea V. Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament și profilaxie). Chișinău, 2014, p.259.
13. Guidelines for the screening, care and treatment of person whit chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. <http://apps.who.int/iris> .
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2013. In: Lancet, 2015. V. 385 (9963), p.117-171.
15. Mohan P. et al. Evaluating progression of liver disease form repeat liver biopsies in children whit chronic hepatitis C: a retrospective study. In: Hepatology, 2013, V. 58(5), p.1580-1586.
16. Sokal E.M. et al. Managment of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. In: Journal of Hepatology, 2013, V.59, p.814-829.
17. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. In: World J Gastroenterol, 2014, V. 20 (18), p. 5427-5434.
18. Trautwein C. et al. Hepatic fibrosis: concept of treatment. In: J of Hepatologz, 2015, v. 62, S15-S24.
19. Гриневи́ч В. В. Нейроэндокринные взаимодействия в гипоталамусе и их роль в адаптивных реакциях организма: Автореф.дисс.док.мед.наук, М., 2000, 25 с.
20. Раба Т. Хронический вирусный гепатит В и С у детей, рожденных от инфицированных HBV и HVC матерей. В: Детские инфекции. Москва, 2017, т. 16, Nr 1, с. 12-15. IF 0,438. Elibrary.ru, <http://detinf.elpub.r>

MIHAI OCTAVIAN NEGREA¹, MIHAI LEONIDA NEAMȚU², LUMINIȚA DOBROTĂ²

RISCU CARDIOVASCULAR LA COPII OBEZI

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

CARDIOVASCULAR RISK IN OBESE CHILDREN

Key words: paediatric obesity, cardiovascular risk.

Introduction. The global prevalence of obesity is on the rise [1]. The well established correlation between excess weight and cardiovascular disease has been raising concerns regarding this pandemic [2, 3]. Paediatric obesity is also on the rise, which may indicate the development of a growing incidence of obesity-related comorbidities and cardiac patients in the future [4]. Assertive action in this direction requires a keen knowledge of the mechanisms that clarify the relationship between obesity and cardiovascular disease.

Aim of the study. To provide an overview of the current literature regarding the influence of paediatric obesity on cardiovascular risk and the underlying pathophysiological mechanisms.

Materials and methods. We performed literature searches using the Medline/ PubMed databases and referred to international guidelines where applicable.

Results and conclusions. The complex mechanisms that establish the link between obesity and cardiovascular risk begin in the early years of childhood and contribute to the formation of a cluster of detrimental characteristics that include physical inactivity, unhealthy eating habits, smoking and an altered metabolism defined by elevated insulin resistance and dyslipidemia. It is reasonable to assume that there is a high chance that today's obese children might become tomorrow's cardiac patients. This knowledge encourages the development of protocols to better define the cardiovascular risk of obese children and to take preventive action where possible.

Introducere.

Obezitatea este o afecțiune a cărei prevalență a atins nivele îngrijorătoare la nivel global în ultimele decenii [1]. Această patologie se află în strânsă legătură cu o serie largă de afecțiuni cardiovasculare [2, 3]. Din păcate, incidența acesteia este în creștere și la populația pediatrică, ceea ce ne oferă deja o perspectivă asupra a cum va arăta în viitor încărcătura acestei suferințe la nivel mondial [4].

Ameliorarea acestei probleme este una dintre direcțiile fundamentale ale medicinei preventive moderne. O acțiune fermă, încă din copilărie, poate avea efecte cu atât mai benefice cu cât este mai timpurie, scopul fiind acela de a reduce produsul dintre severitatea afectării și timpul de expunere la acest factor de risc, cu potențial preventiv mai pronunțat când se iau în vedere ambii parametri ai acestui produs [5]. O bună înțelegere a datelor epidemiologice, a mecanismelor fiziopatologice implicate în geneza acestei afecțiuni și a progreselor făcute până în prezent în tentativa de a o controla are un rol fundamental pentru descoperirea de noi direcții care să amelioreze impactul obezității. Scopul acestei lucrări este de a prezenta succint cunoștințele actuale legate de influența obezității pediatrice asupra riscului cardiovascular.

Obezitatea ca factor de risc cardiovascular

Obezitatea a fost în repetate rânduri pusă în legătură cu

dezvoltarea a numeroase patologii cardiovasculare, precum cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, boala cerebrovasculară, fibrilația atrială, aritmiile ventriculare și moartea cardiacă subită [6]. Totodată, au fost puse în evidență legături între excesul ponderal și o serie de afecțiuni conexe cu răsunet asupra aparatului cardiovascular precum diabetul zaharat, dislipidemia sau sindromul de apnee în somn, demonstrându-și astfel locul într-un întreg complex dismetabolic și viciat mecanic [7-9].

Din punct de vedere etiopatogenetic, obezitatea influențează apariția patologiilor cardiovasculare prin mecanisme atât directe, cât și indirecte, locale cât și sistemice [6]. La nivelul aparatului cardiovascular, modificările se datorează alterării structurale și funcționale impuse de adaptarea la excesul de masă datorat țesutului adipos. Rezultatul este un sistem cardiovascular hiperdinamic cu creșterea volumului circulant și a debitului cardiac pe baza volumului-bătăie și a frecvenței cardiace pentru a face față necesităților metabolice ale surplusului de țesut gras. Totodată se produce creșterea rezistenței vasculare periferice prin statusul proinflamator cunoscut a fi asociat obezității și a hiperreactivității simpatice. Drept consecință a modificării acestor parametri hemodinamici apare și creșterea presiunii sanguine, ceea ce explică parțial prevalența mai crescută a hipertensiunii arteriale la

pacienții obezi [10]. Ventriculul stâng este afectat direct de aceste solicitări și răspunde prin alterarea geometriei și prin remodelarea în tentativa de a gestiona sarcina suplimentară, până în punctul în care și aceste procese se pot produce în mod viciat, cu dilatare progresivă și hipertrofie ventriculară. Toate aceste modificări predispun la afectarea funcției de pompă a inimii [11-13]. Efectele mecanismelor enumerate nu se răsfrâng numai asupra ventriculului stâng însă. Atriumul stâng este, de asemenea, afectat în stările de exces ponderal [14]. Mecanismul posibil ar putea fi explicat prin creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng care poate duce la distensia progresivă a atriumului stâng, ce ar sta la baza creșterii incidenței fibrilației atriale la pacienții obezi [12]. La nivelul cavităților drepte, stresul hemodinamic datorat creșterii presiunilor de umplere se poate obiectiva printr-o ușoară creștere a presiunii sistolice la nivelul arterei pulmonare, observabilă la o proporție semnificativă de pacienți obezi [15].

În ceea ce privește efectele **locale** pe care îl poate avea o distribuție particulară a țesutului adipos, acestea pot fi datorate compresiunii mecanice. De exemplu, abundența grăsimii intraabdominale poate duce la apariția insuficienței venoase cronice prin fenomenele de stază venoasă [16]. Surplusul adipos poate determina și efecte funcționale locale nefavorabile. Mecanismele incriminate sunt legate de secreția de adipokine cu efect proinflamator și protrombotic [17, 18], de hipoxie [19], fibroză [20] și de alterarea funcției mitocondriale [21]. Anumite localizări particulare ale rezervelor adipoase prezintă o relevanță deosebită în determinismul bolilor cardiovasculare, fiind în esență modificări locale, dar cu important răsunet sistemic.

Excesul de depozitare de lipide la nivel **hepatic**, de exemplu, poate duce la aspectul de *steatohepatită nonalcoolică*, cu efect negativ asupra funcției hepatice. Această entitate se află frecvent în legătură cu sindromul metabolic și implicat cu excesul ponderal [22, 23].

În mod similar, țesutul **muscular** poate să prezinte un exces de depozite de trigliceride intracelular. Acest exces se află în legătură cu creșterea insulinorezistenței și predispoziția la apariția dislipidemie [24].

Țesutul adipos **epicardic** are un rol important în balanța energetică a cordului în condiții fiziologice. Prin absorbția excesului de acizi grași liberi oferă un suport metabolic important miocardului în condiții de ischemie. În plus, are rol în echilibrul termic al cordului prin izolarea acestuia și menținerea temperaturii ideale pentru funcționarea optimă a echipamentului enzimatic din interiorul cardiomiocitelor. De asemenea, are și un rol mecanic prin sinteza de adiponectină și adrenomedulină, care au o funcție importantă în sinteza țesutului conjunctiv epicardic, cu rol structural. Excesul acestui țesut duce însă la hipertrofie și fibroză miocardică, apoptoza cardiomiocitelor, scăderea secreției de adiponectină și creșterea producerii de markeri proinflamatori. Aceste mecanisme par a sta la baza unei asocieri cunoscute între surplusul de țesut adipos epicardic și cardiopatia ischemică, insu-

ficiența cardiacă, hipertrofia ventriculară, hipertensiunea arterială și profilul metabolic dislipidemic și insulinorezistent [25-30].

Țesutul adipos **perivascular**, dincolo de importanța sa structurală, prezintă și o serie de roluri funcționale. Tipurile de țesut adipos includ variantele de țesut adipos brun și țesut adipos alb, cu proprietăți metabolice și energetice diferite. Dacă țesutul adipos brun are un rol important în termogeneză, cu deosebită relevanță la nou-născuți, cel alb este responsabil pentru stocarea surplusurilor energetice sub forma lipidelor, cu secreția acestora la nevoie în vederea utilizării în alte țesuturi. A fost descrisă și transformarea țesutului adipos de tip alb în tip brun sub influența anumitor factori de mediu (preponderent expunerea la frig). În funcție de localizare, țesutul adipos perivascular este reprezentat în diferite proporții de cele două tipuri de țesuturi descrise. Această variabilitate se datorează probabil necesarului funcțional prioritar corespunzător fiecărei zone din ansamblul organismului. Vasele mari, spre exemplu, respectiv aorta și ramurile ei principale, sunt înconjurate cu preponderență de țesut adipos brun, cu rol în menținerea temperaturii centrale în limite fiziologice. În ceea ce privește legătura cu riscul datorat obezității, este posibilă asocierea dintre insulinorezistență și excesul tisular adipos perivascular [31].

Țesutul adipos **perirenal** în exces poate determina creșterea presiunii intrarenale, având un rol potențial în apariția microalbuminuriei. Acest țesut joacă rol în reglarea tonusului vascular renal și a secreției de markeri inflamatori, ambele procese fiind în legătură cu riscul cardiometabolic [24].

Tipuri de obezitate

O proporție foarte mare din copiii care dezvoltă un exces ponderal, vor purta această povară inclusiv la vârsta de adult [1, 32]. Acest fapt va atrage, desigur, creșterea riscului cardiovascular, așa cum a fost precizat în secțiunea precedentă.

Se cunosc o serie de particularități în ceea ce privește legătura dintre dispoziția anatomică a țesutului adipos și efectul asupra riscului cardiovascular. Totodată, au fost stabilite și unele diferențe între mecanismele celulare care determină excesul adipos și riscul cardiovascular. Toate aceste elemente se constituie diferit în funcție de vârsta de debut.

Distincția dintre țesutul adipos somatic și cel visceral este unul dintre factorii care influențează în mod diferențiat riscul cardiovascular asociat obezității. Abundența țesutului grăos visceral se corelează mult mai intens cu un profil metabolic nefavorabil și cu creșterea riscului cardiovascular [33]. Acesta prezintă o activitate lipolitică mai intensă decât cel somatic, cu eliberarea de acizi grași liberi în circulație. Proximitatea anatomică de vena portă a acestui tip de țesut determină, implicit, un aport mult mai mare de acizi grași liberi la nivel hepatic, independent de valorile serice circulante ale acestora. Crește-

rea aportului de acizi grași liberi la nivelul hepatocitelor determină scăderea sensibilității locale la insulină, ceea ce duce la hiperinsulinism, care la rândul lui determină creșterea rezistenței insulinice sistemice. Efectele țesutului adipos visceral se află în legătură și cu creșterea statusului inflamator, intervenind și în circuitul neuro-hormonal al sațietății cu creșterea rezistenței la *leptină*, un hormon cu rol important în acest sens. Efectele dismetabolice produse de țesutul adipos visceral contribuie și la procesul de ateroscleroză, la creșterea tonusului simpatic și a stresului oxidativ și la procesul de calcifiere vasculară, procese cu important răsunset asupra riscului cardiovascular. Mai mult, preponderența acestui țesut se consideră a avea un efect nefavorabil intrinsec, chiar și în absența obezității diagnosticate clinic, pacienții normoponderali cu țesut adipos visceral abundent având un risc cardiovascular mai crescut față de cei cu o distribuție preponderent somatică a acestui țesut și o prevalență mai mare a diabetului zaharat de tip 2 [34-39].

Distribuția la suprafață a țesutului adipos joacă, de asemenea, un rol important în influența obezității asupra riscului cardiovascular. O repartitie simplificată a acestui aspect se poate obține prin împărțirea la categoriile de distribuție *ginoidă* a țesutului adipos versus cea *androidă*, cea din urmă aflându-se în legătură mai evidentă cu creșterea riscului cardiovascular [40]. Această diferențiere se află sub influența hormonilor de sexualizare, motiv pentru care aceste fenotipuri devin evidente din perioada adolescenței.

Structura celulară a țesutului adipos prezintă la rândul ei o influență semnificativă. Adipocitele care participă la constituirea acestui țesut pot prezenta răspunsuri variate la stimulii care determină creșterea masei adipoase – fie prin creșterea în dimensiune, fie prin creșterea numărului efectiv de celule. Prima variantă definește **obezitatea de tip hipertrofic** și este caracteristică obezității cu dispoziție androidă, abdominală. Cea de-a doua definește **obezitatea de tip hipercelular**. Aceasta are un caracter mai variabil și apare în mod caracteristic la indivizii care dezvoltă un exces ponderal încă din copilărie, fiind însă prezentă și la pacienții adulți cu obezitate severă. Obezitatea hipertrofică debutează în general la vârsta adultă, este asociată cu creșterea riscului cardiovascular și răspunde relativ prompt la tentativele de reducere a masei corporale. Obezitatea de tip hipercelular este însă mult mai rezistentă la acest tip de intervenții. Devine astfel clară importanța unei acțiuni preventive cât mai precoce, din copilărie, pentru a evita pe cât posibil apariția acestui tip de obezitate rezistentă la tratament [41].

O altă valență legată de caracteristicile țesutului adipos se referă la diferențierea preadipocitelor în adipocite. Se fac eforturi semnificative în caracterizarea stimulilor care duc la inițierea acestui proces, întâlnit ubicuitar în organism, atât la nivelul țesutului adipos brun, cât și în cel alb. Identificarea factorilor care duc la recrutarea pre-

dipocitelor, la proliferarea, diferențierea și hipertrofia sau apoptoza acestora poate oferi informații importante asupra etiologiei proceselor dismetabolice implicate în geneza statusului de supraponderare. Ideală ar fi și găsierea unor ținte terapeutice care să „*ghideze*” procesul de diferențiere și proliferare adipocitară în așa fel încât să evite produsul final al adipocitului disfuncțional metabolic și hipertrofiat, care se află în legătură nu doar cu dezvoltarea obezității, ci și cu riscul cardiovascular, rezistența insulinică și diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia și cu recurența excesului ponderal după scăderea în greutate [42].

Statusul cardiovascular al copilului obez

Modificările hemodinamice descrise care apar în legătură cu obezitatea pot apărea cu mult timp înaintea debutului unei patologii cardiovasculare. Copiii obezi par a avea un status circulator hiperdinamic, evidențiat printr-o valoare mai ridicată a presiunii sangvine la nivelul aortei, în comparație cu cei normoponderali, independent de prezența hipertensiunii manifeste clinic, a dislipidemiei sau a sedentarismului [43]. Efectele acestei stări se reflectă și asupra morfologiei și funcției miocardice la copiii obezi. Din punct de vedere morfologic, aceștia pot să prezinte cavități cardiace mai dilatate, pereți ai ventriculului stâng mai îngroșați și o masă miocardică mai mare. Din punct de vedere funcțional, chiar și în absența unei diferențe în fracția de ejecție a ventriculului stâng, față de o populație normoponderală, copiii cu un exces ponderal prezintă diferențe importante ale parametrilor determinați prin ecografie *tissue Doppler* și *speckle-tracking*, precum și o scădere comparativă a funcției diastolice [44].

În concordanță cu prezența alterărilor hemodinamice menționate, hipertensiunea arterială este o patologie care, atunci când apare la pacienți pediatrici, este mai frecventă la copiii cu un exces ponderal [45, 46]. Relația dintre aceste entități este una semnificativă, dovada fiind faptul că intervenția asupra excesului ponderal poate avea efecte substanțiale în controlul valorilor tensionale [3]. Hipertensiunea arterială, ca și obezitatea, dacă sunt prezente în copilărie, urmăresc pacienții frecvent pe parcursul vieții până la vârsta adultă [47, 48]. Acești copii prezintă și un colorit particular al afectării subclinice de organ asociate hipertensiunii arteriale [49]. Excesul ponderal s-a dovedit în anumite studii a se afla în legătură cu afectarea funcției diastolice, cu prezența microalbuminuriei, cu valori mai crescute ale indicelui intimă-medie [50] precum și cu creșterea rigidității vasculare [51, 52]. Pacienții pediatrici obezi hipertensivi reprezintă astfel o populație distinctă care impune o serie de măsuri specifice de diagnostic și tratament al hipertensiunii arteriale [53].

Un alt mecanism cu relevanță deosebită în definirea riscului cardiovascular este cel legat de ateroscleroză. Acest proces debutează încă din copilărie, așa cum s-a demonstrat în studii post-mortem, cu prezența de striuri lipidice la nivelul arterelor coronare încă din prima decadă de viață [54, 55]. Modificările descrise prezintă un caracter progresiv, ajungând în timp să determine formarea de

plăci aterosclerotice, uneori putându-se evidenția leziuni avansate sub forma plăcilor fibroase încă de la vârsta adolescenței [54]. Afectarea vasculară inițial subclinică poate duce în timp la dezvoltarea patologiilor aflate în legătură cu procesul aterosclerotic, precum cardiopatia ischemică în toate formele ei cronice sau acute de prezentare, arteriopatia cronică obliterantă a membrelor inferioare și boala cerebrovasculară [56, 57].

Ateroscleroza se află sub influența a multipli factori de risc care își exercită efectul indiferent de vârstă. Obezitatea este una dintre stările care accelerează procesul aterosclerotic [58]. Prezența acestei stări în copilărie este un indicator fidel, de altfel, al riscului de dezvoltare a patologiilor legate de ateroscleroză la vârstă adultă [59, 60]. Faptul că acest risc scade considerabil însă la pacienții obezi care reușesc să scadă în greutate încurajează dezvoltarea de programe de prevenție a obezității și de acțiune terapeutică asupra acesteia ca **acte de profilaxie** a patologiilor cardiovasculare [61, 62].

Riscurile metabolice ale obezității sunt în strânsă legătură cu cele cardiovasculare. În mod frecvent, asocierile dintre toate aceste entități sunt numeroase și cu puternică influență reciprocă. Creșterea rezistenței la insulină la copiii obezi cunoaște multiple mecanisme, dintre care o parte sunt comune cu cele întâlnite la adult. Insulinorezistența joacă rolul unui element central în patogeneza diabetului zaharat de tip 2, patologie care se atestă în proporție mai mare la pacienții obezi, mai ales când debutul acesteia se regăsește în copilărie sau adolescență [63, 64].

O altă entitate dismetabolică aflată în strânsă legătură cu obezitatea și cu creșterea riscului cardiovascular este dislipidemia. Pacienții obezi prezintă mai frecvent hipertrigliceridemie, hiper-LDL colesterolemie și hipo-HDL colesterolemie. În rândul subpopulației pediatrice se atestă un tipar al hipo-HDL colesterolemiei însoțită de hipertrigliceridemie. Aceasta din urmă prezintă în mod caracteristic o remisiune promptă la reducerea consumului de alimente îndulcite artificial, precum băuturile carbogazoase sau altele asemenea [64, 65].

Trebuie ținut cont de faptul că obezitatea apare frecvent într-un conglomerat de factori de risc care asociază sedentarismul, fumatul, dislipidemia, obiceiurile alimentare nesănătoase [56, 66]. Uneori se poate incrimina chiar și un mediu familial care predispozează, nu doar prin factorii genetici și eredocolaterali, ci și prin cei legați de tabieturile particulare fiecărui astfel de context, la amplificarea coloritului de risc cardiovascular al pacientului pediatric [67].

Concluzii.

Având în vedere cele expuse, se conturează tot mai clar **necesitatea unei acțiuni ferme și timpurii asupra excesului ponderal**, respectiv **încă din copilărie**. Altminteri, riscul major este ca pacienții pediatrici obezi de astăzi să devină bolnavii cardiovasculari de mâine, idee care a mai fost stipulată în literatura de specialitate și care îndeamnă la o sancțiune promptă [66, 68]. Date fiind aceste considerente,

dezvoltarea de noi protocoale pentru definirea mai precisă a riscului cardiovascular asociat obezității la copii ar putea fi o direcție de cercetare productivă [69].

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. Ortega FB, Blair SN, Lavie CJ. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118:1752–1770.
3. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control* 2017;10:33–9.
4. Facts and figures on childhood obesity [Internet]. World Health Org. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>
5. Abdullah A, Stoelwinder JU, Wolfe R, ș.a. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011;40:985–996.
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: Revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107.
7. Poirier P, Bray GA, Giles TD, ș.a. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
8. Mathew B, Francis L, Kaylar A, ș.a. Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008;21:562–8.
9. Schwartz SM. Obesity in children [Internet]. 20 February 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
10. Messerli FH, Reisin E, Ventura HO, ș.a. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1982;66:55–60.
11. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–36.
12. Chakko S, Allison MD, Mayor M, ș.a. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol* 1991;68:95–8.
13. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, ș.a. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2007;100:1460–4.
14. Lavie CJ, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest* 1987;92:1042–6.
15. De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, ș.a. Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. *Eur Heart J* 1987;8:661–3.

16. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;81:1063-1075.
17. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, ș.a. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2008;28:1654-59.
18. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023-33.
19. Jiang C, Matsubara T, Qu A, ș.a. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 2011;60:2484-95.
20. Henegar C, Achard V, Tordjman J, ș.a. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008;9:R14.
21. Heinonen S, Buzkova J, Muniandy M, ș.a. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. *Diabetes* 2015;64:3135-45.
22. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab.* 2008; 34:649-57.
23. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:27-38.
24. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, ș.a. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis.* 2018;17:218.
25. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, ș.a. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR γ activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:2070-5.
26. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, ș.a. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2769-74.
27. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, ș.a. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham heart study. *Eur Heart J.* 2009;30:850-6.
28. Corradi D, Maestri R, Callegari S, ș.a. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:313-6.
29. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, ș.a. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:211-7.
30. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, ș.a. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol.* 2009;70:876-82.
31. Rittig K, Machann J, Staib K, ș.a. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2008;51:2093-9.
32. 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.
33. Ashwell M. Obesity risk: importance of the waist-to-height ratio. *Nurs Stand.* 2009;23:49-54.
34. Anderson PJ, Chan JC, Chan YL, ș.a. Visceral fat and cardiovascular risk factors in Chinese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1854-8.
35. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update. *Circulation.* 2012;126:1301-13.
36. Sironi AM, De Marchi D, Petz R, ș.a. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med.* 2012;29:622-7.
37. St St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, ș.a. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:369-73.
38. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1925-32.
39. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15:277-87.
40. Guglielmi V, Sbraccia P (2018). Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord.* 2017;23(1):3-14.
41. Bays Aronne, LJ Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002;10:105S-115S
42. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):871-95.
43. Castro J, García-Espinosa V, Curcio S, ș.a. Childhood obesity associates haemodynamic and vascular changes that result in increased central aortic pressure with augmented incident and reflected wave components, without changes in peripheral amplification. *International Journal of Vascular Medicine.* 2016;2016:8.
44. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, ș.a. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1198-1205
45. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, ș.a. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:1563-70.
46. Faulkner, B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension* 2015;65:926-31.

47. Zhao Y, Wang L, Xue B, Wang Y. Associations between general and central obesity and hypertension among children: the childhood obesity study in China megacities. *Sci Rep.* 2017;7(1):16895.
48. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117:3171–80.
49. Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical Organ Damage in Children and Adolescents with Hypertension: Current Guidelines and Beyond. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(5):361–373.
50. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics.* 2006;118:2334–2340.
51. Weberruß H, Böhm B, Pirzer R, ș.a. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes.* 2016; 3(2).
52. Nunez F, Martinez-Costa C, Sanchez-Zahonero J, ș.a. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1253–1260.
53. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, ș.a. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887–920.
54. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, ș.a. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656
55. Milei J, Lavezzi AM, Ottaviani G, ș.a. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* 2008;24:137–41.
56. Celermajer DS, Ayer JGJ. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* 2006;92:1701–1706
57. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, ș.a. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation.* 2006;114(23):2517–2527.
58. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can. J. Cardiol.* 2015;31(2):177–183.
59. Baker, J. L., Olsen, L. W. & Sorensen, T. I. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329–2337.
60. Daniels SR. Diet and primordial prevention of cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2007;116(9):973-974.
61. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, ș.a. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37:2315–81.
62. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, ș.a. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019; 26(3):191–197.
63. Tirosh A, Afek A, Shai I, ș.a. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1315-25.
64. National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Service, National Institutes of Health. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular health and Risk Reduction in Children and Adolescents, Summary Report (2012).
65. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1363–73.
66. Abrignani MG, Favilli S, Lucà F, ș.a. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40:1113–1125.
67. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Front Pediatr.* 2019;23(6):431.
68. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric markers of adult cardiovascular disease. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(4):255–259
69. Negrea MO, Neamțu ML. Can we improve the evaluation of cardiovascular risk in obese children? A possible study protocol. *Acta Medica Transilvanica* 2020;25(1):14-19.

INA PALII^{1,2}, VERONICA EȘANU^{1,2}, NENEL REVENCO^{1,2}, LORINA VUDU³, VALERIU EȘANU^{1,2} REMODELAREA CARDIACĂ LA COPIII CU SINDROM METABOLIC

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Catedra Endocrinologie

SUMMARY

CARDIAC REMODELATION IN CHILDREN WITH METABOLIC SYNDROME

Key words: metabolic syndrome, children, International Diabetes Federation, remodeling.

Aim. Tostudy myocardial remodeling in children with metabolic syndrome.

Material and methods. Structural conditions of the myocardium were studied with echocardiography, and determination of left ventricular remodeling type was made in 145 patients aged 10-18 years.

Results. According to the International Diabetes Federation criteria, metabolic syndrome was confirmed in 36,55%, non-metabolic syndrome – 63,45%. In the left ventricle: normal stare – 62,1%, concentric hypertrophy – 27,6%, concentric remodeling – 5,5%, eccentric hypertrophy – 4,8%. *Conclusion.* In children, metabolic syndrome is the key factor further influencing left ventricular geometry.

РЕЗЮМЕ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, Международная Федерация Диабета, ремоделирование.

Цель исследования. Изучить характер ремоделирования миокарда у детей с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 145 больных, в возрасте от 10 до 18 лет. Структурно состояние миокарда оценено методом эхокардиографии. Произведено определение типа ремоделирования левого желудочка.

Результаты. По критериям Международной Федерации Диабета метаболический синдром подтвержден в 36,55%, неметаболический синдром - 63,45%. В левом желудочке: нормальное состояние - 62,1%, концентрическая гипертрофия - 27,6%, концентрическое ремоделирование - 5,5%, эксцентрическая гипертрофия - 4,8%. *Заключение.* У детей метаболический синдром является ключевым фактором, влияющим на геометрию левого желудочка.

Introducere.

În ultimul timp, se acumulează tot mai multe date conform cărora sindromul metabolic (SM) include un grup de factori de risc cardiovascular și metabolic, dar și că per ansamblu acesta este, el însuși un factor de risc cu potențial cardiometabolic global [17]. Studiile observaționale, prospective raportează că subiecții cu SM au un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare (BCV), decât cei fără SM [5], iar componentele sale acționează sinergic și cresc riscul evenimentelor adverse, asociate cu o morbiditate și mortalitate înalte [3], respectiv rata mortalității cauzată de patologia coronariană crește de 2,9-4,2 ori, iar asociată BCV – de 2,6-3,0 ori [15].

Ipoieza conform căreia riscul evenimentelor cardiovasculare la subiecții cu SM este mai mare decât suma simplă a componentelor individuale este confirmată parțial, cu unele precizări. Astfel, un studiu recent, multietnic (IN-

TERHEART), a arătat că prezența SM este asociată cu o creștere de 2,5 ori a riscului de IMA și că acest risc este mai mare dacă sunt prezente mai multe criteria pozitive ale SM. Totuși, riscul la subiecții cu SM pare să nu fie mai mare decât riscul unor componente individuale majore, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2) și hipertensiunea arterială (HTA) [12]. Într-un alt studiu prospectiv, observațional (CONFIRM), ce a inclus peste 27 000 de subiecți, care au fost supuși angio-TC, s-a observat că prevalența și severitatea patologiei coronariene erau semnificativ mai înalte la cei cu SM, comparativ cu cei cu o singură componentă a SM, dar nu și pentru două, trei, patru și cinci component respectiv [1].

Într-o altă cercetare, publicată în „Journal of Diabetes and Complications”, au fost analizate trei definiții ale SM, propuse de OMS, NCEP și FID, în predicția riscului cardiovascular. S-a demonstrat că criteriile Federației Interna-

ționale de Diabet sunt adecvate pentru precizarea riscului cardiovascular la persoanele de gen feminin, în timp ce cele propuse de NCEP III sunt mai potrivite pentru genul masculin. Pentru componentele HTA și obezitate abdominală ($CA \geq 90^{\text{th}}$), la sexul feminin, și trigliceridele, la cel masculin, predictibile rămân a fi criteriile FID [22]. Anterior se considera că copiii cu SM nu dezvoltă complicații cardiovasculare până la vârsta adultă. În prezent, există dovezi tot mai concludente care demonstrează că în populația pediatrică, SM este asociat cu riscuri cardiovasculare atât pe termen scurt (risc de 10 ani), cât și pe termen lung (pe toată durata vieții), care includ modificări hemodinamice, structural și funcționale la nivel de cord și vase sangvine [13].

Hipertrofia ventriculului stâng (HVS) este una dintre complicațiile SM, care la rândul ei, determină ischemie subendocardică, fenomen accentuat de prezența depozitului de țesut adipos epicardic. Acesta prin dimensiunile lui, împiedică mecanica normală a cordului [11], fiind un factor important de risc pentru aritmii supraventriculare și ventriculare, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral și moartea subită [8], constituind și un factor de risc independent și al morbidității și mortalității cardiace, dar și al tuturor cauzelor de mortalitate [25].

La nivelul cordului, VS este cel mai frecvent afectat, iar compensarea cardiac pentru excesul de lucru impus de componentele SM se caracterizează prin modificarea geometriei ventriculare stângi. Totodată efectul sinergic al factorilor din componența sa are drept consecință instalarea formelor de remodelare a miocardului VS – remodelarea concentrică, hipertrofia concentrică, hipertrofia excentrică [120], fenomene întâlnite destul de frecvent și în cadrul populației pediatrice.

Scopul studiului.

Studierea tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng la copiii cu sindrom metabolic.

Material și metode.

Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul IMSP IM-șiC, Departamentul Pediatrie, Clinica de cardiologie pediatrică. Pentru a realiza scopul propus a fost planificat un studiu analitic, observațional, de cohortă. Iar, aplicând criteriile de includere/excludere, au fost selectați 145 de copii (din 161 participanți, 16 fiind neeligibili), care au constituit lotul general de cercetare, respectând următoarele **criterii**: vârsta de 10 – 17 ani 11 luni și 29 de zile (inclusiv); subiecți cu obezitate abdominală ($CA \geq 90^{\text{th}}$); acordul părinților sau al tutorei legitim și asentimentul copiilor (cu vârsta ≥ 14 ani) de participare în studiu; cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și asentimentul în scris.

Au fost **exclși din cercetare** subiecții cu următoarele caracteristici: obezitatea secundară – de cauză endocrină, genetică, neurologică, având examen clinic sugestiv,

confirmat prin examene de specialitate; HTA secundară – renală, endocrină, neurogenă, medicamentos indusă, etc., având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; afecțiuni acute, însoțite sau nu de febră, aflate sau nu sub tratament; afecțiuni cornice respiratorii, cardiovasculare, gastro-intestinale, renale, neurologice, endocrine etc., aflate sau nu sub tratament; dezacordul părinților sau reprezentanților legali, precum și al copilului de a participa în cercetare, cei cu fereastră ecografică dificilă, cu compliantă redusă, refuzarea includerii în studiu.

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiind explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și a documentului despre asentimentul copiilor cu vârsta ≥ 14 ani. Aceștia nu au fost remunerați și nu au suportat niciun cost financiar aferent participării.

Considerații etice.

Studiul a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Cercetarea a fost aprobată de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 59 din 03.06.2016). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în niciun alt scop.

Evaluarea ecocardiografică transtoracică.

Ecocardiografia transtoracică s-a efectuat la momentul includerii în studio, cu ajutorul aparatului cu ultrasunete Toshiba Aplio 300, MODEL TUS-A300, conform metodologiei general acceptate și recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie (ASE, 2013) [6], cu aprecierea caracteristicilor anatomice și funcționale cardiace. *Evaluarea ecocardiografică a VS* a inclus măsurarea diametrelor VS telediastolic, telesistolic (mod 2D), dimensiunea septului interventricular și a peretelui posterior al VS (mod 2D), volumele VS telesistolic, telediastolic, fracția de ejeție și de scurtare a VS.

Masa miocardului ventriculului stâng ($MMVS(g) = 0,8 [1,04 X (DTD VS+SIV+PPVS)^3 - (DTD VS)^3] + 0,6$; propusă de Devereux et al., 1986) și indicele masei miocardului VS în funcție de înălțime, specific populației pediatrice ($IMMVS(g/m^{2,7}) = MMVS(g)/h(m^{2,7})$) (propusă de Lurbe E.) au fost calculate accesând link-ul <http://1-dot-lv-mass-parameterz-hrd.appspot.com/>, fiind prezentate rezultate și valoarea percentilică pentru MMVS și IMMVS, scorul Z al MMVS specific vârstei pediatrice ($[(MMVS/M)^L - 1]/(L X S)$, L - lambda; M - mu; S - sigma; propusă de Cole T., 1990) s-a calculat accesând link-ul <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/lv-mass-z-scores.html> [9].

În funcție de valorile IMMVS și GRPP VS (2xPPVS/DTD VS), s-au determinat formele de remodelare a miocardului VS - remodelare concentrică (IMMVS ≤ percentila 95 și GRPP VS > 0,44), hipertrofie concentrică (IMMVS > percentila 95 și GRPP VS ≤ 0,44), hipertrofie excentrică (IMMVS > percentila 95 și GRPP VS > 0,44) și un VS cu aspect normal (IMMVS ≤ percentila 95 și GRPP VS ≤ 0,4) [14].

Metode de prelucrare și analiză a rezultatelor obținute.

Datele obținute au fost introduse în tabele de codificare și transferate în baza electronică de date, iar prelucrarea statistică a fost realizată aplicând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 20 și folosind diferite metode de analiză statistică. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile loturilor de cercetare, copii cu SM versus non-SM, s-a utilizat criteriul Student. Testarea egalității a trei și mai multe medii, în studiu conform numărului de componente, clustere s-a efectuat prin analiza dispersională (procedeele ANOVA).

la expuși, riscul bolii la neexpuși, riscul relativ, frecvența celor expuși la factorul de risc, riscul atribuibil în populație, % din efectul nedorit prezent la expuși, interval de încredere etc.) cu interpretarea rezultatelor obținute.

Rezultatele cercetării. Caracteristica tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng. Repartiția pe tipuri de remodelare a miocardului VS (RMVS) s-a efectuat conform recomandărilor Societății Americane și Europene de Ecocardiografie, evaluări care s-au bazat pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și a indicelui grosimii relative a pereților VS (GrPPVS).

Tipurile de remodelare patologică (figura 1) s-au repartizat în felul următor: 62,1% (n=90) participanți au prezentat aspect geometric normal, 27,6% (n=40) - hipertrofie concentrică, 5,5% (n=8) - remodelare concentrică, iar 4,8% (n=7) - hipertrofie excentrică a VS.

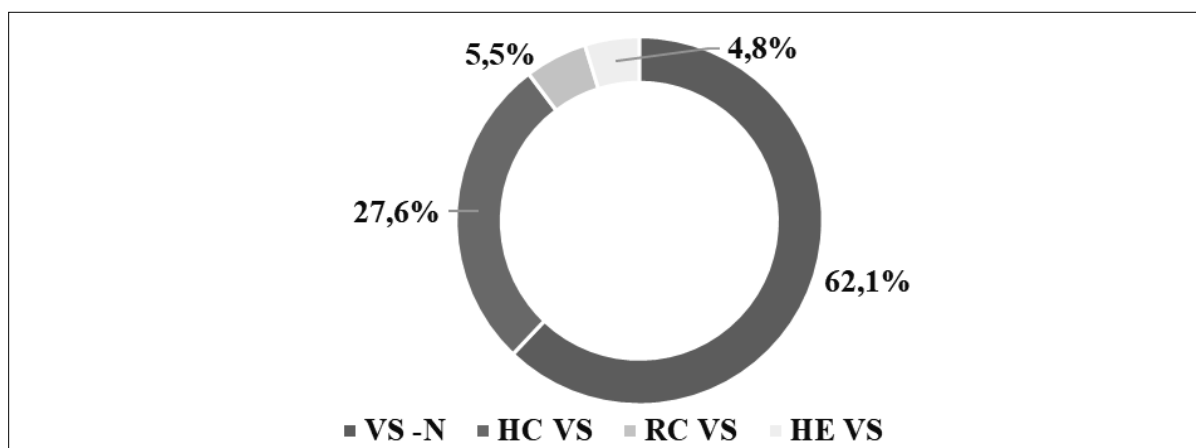


Fig. 1. Tipurile de remodelare a miocardului VS

Notă: VS-N = VS cu aspect normal, HC VS = hipertrofie concentrică a VS, RC VS = remodelare concentrică a VS, HE VS = hipertrofie excentrică a VS.

S-a efectuat calculul riscului relativ, în cazul dat riscul de dezvoltare a remodelării miocardului VS la copiii cu sindrom metabolic vs nonsindrom metabolic, elaborând tabelul 2x2, calcularea indicatorilor necesari (riscul bolii

În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, în lotul de bază au fost obținute următoarele date: 54,7% (n=29) participanți au prezentat aspect geometric normal, la 32,1% (n=17) s-a atestat hipertrofie centri-

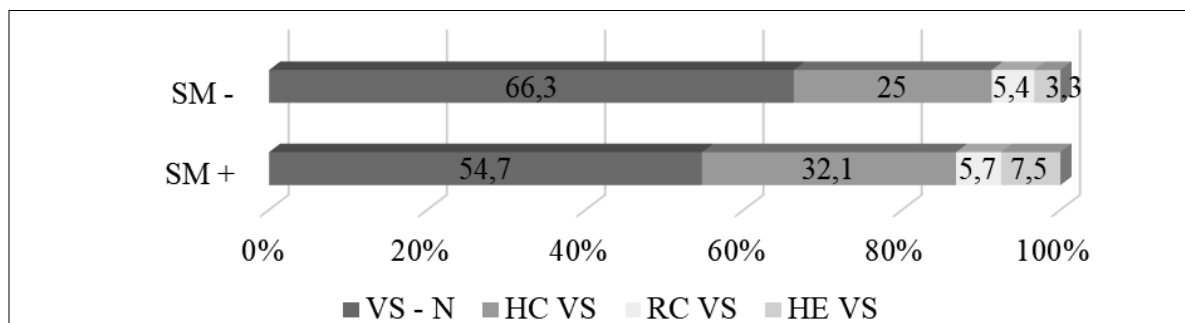


Fig. 2. Modelele de remodelare a miocardului VS, în funcție de prezența/absența sindromului metabolic (p>0,05)

Notă: VS-N = VS cu aspect normal, HC VS = hipertrofie concentrică a VS, RC VS = remodelare concentrică a VS, HE VS = hipertrofie excentrică a VS.

că, la 5,7% (n=3) – remodelare concentrică, iar la 7,5% (n=4) – hipertrofie excentrică a VS. În lotul de control parametrul în cauză aveau valorile: 66,3% (n=61) participanți – aspect geometric normal, 25% (n=23) – hipertrofie concentrică, 5,4% (n=5) – remodelare concentrică, iar 3,3% (n=3) – hipertrofie excentrică a VS ($\chi^2=0,52$; $p>0,05$; figura 2).

Repartizarea după sexe. La băieți, 63,4% (n=52) participanți au prezentat aspect geometric normal, 24,4% (n=20) – hipertrofie concentrică, 4,9% (n=4) – remodelare concentrică și 7,3% (n=6) – hipertrofie excentrică a VS, iar la fete 60,3% (n=38) au prezentat aspect geometric normal, 31,7% (n=20) – hipertrofie concentrică, 6,3% (n=4) – remodelare concentrică și 1,6% (n=1) – hipertrofie excentrică a VS ($\chi^2=0,34$; $p>0,05$; figura 3).

centrică a VS s-a înregistrat la 15,2% (n=8) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 27,3% (n=15) cu 2 criterii pozitive, la 32,6% (n=11) cu 3 criterii și la 24,9% (n=6) cu 4-5 criterii pozitive. Hipertrofie excentrică a VS s-a notat la 11,7% (n=1) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 19,1% (n=2) cu 2 criterii pozitive, la 27,9% (n=1) cu 3 criterii și la 41,3% (n=3) cu 4-5 criterii ($\chi^2=3,58$; $p>0,05$; figura 4).

În cadrul **clusterelor SM**, remodelarea concentrică a VS s-a constatat la 15,0% (n=1) dintre subiecții cu clusterul CA+TG+HTA, CA+HDLc+HTA și CA+HDLc+TG+HTA; hipertrofia excentrică s-a înregistrat la 14,7% (n=1) dintre participanții cu forma clinic CA+HDLc+HTA, CA+HDLc+TG+HTA+Glu și la 27,9% (n=2) dintre subiecții cu clusterul CA+HDLc+TG+HTA; hipertrofia concentrică s-a atestat la 18,7% (n=6) dintre participanții cu

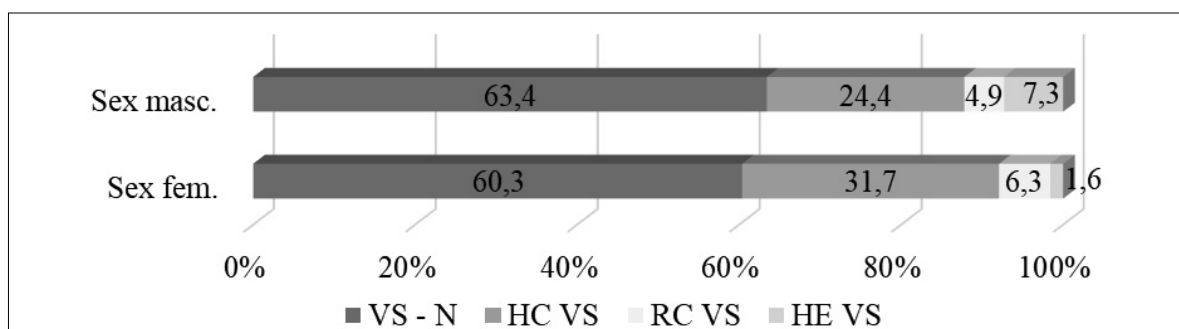


Fig. 3. Modelele de remodelare a miocardului VS după sexe ($p>0,05$)

Notă: VS-N = VS cu aspect normal, HC VS = hipertrofie concentrică a VS, RC VS = remodelare concentrică a VS, HE VS = hipertrofie excentrică a VS

În funcție de **numărul de criterii ale SM**, s-a notat un aspect normal al geometriei VS la 25,8% (n=24) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 38,7% (n=37) - 2 criterii

forma clinică CA+HDLc+HTA, la 6,1% (n=4) din cei cu clusterul CA+TG+HTA și CA+TG+HDLc+HTA, iar în 1,6% (n=1) – la cei cu clusterul CA+TG+HDLc, CA+T-

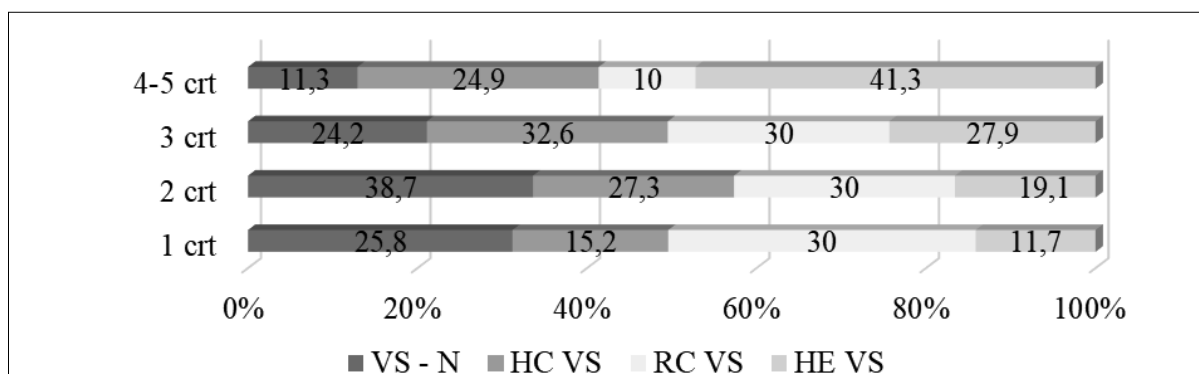


Fig. 4. Modelele de remodelare a miocardului VS, în funcție de numărul de criterii pozitive ale SM, conform Consensului FID, adaptat la copil ($p>0,05$)

Notă: VS-N = VS cu aspect normal, HC VS = hipertrofie concentrică a VS, RC VS = remodelare concentrică a VS, HE VS = hipertrofie excentrică a VS;

pozitive, la 24,2% (n=21) - 3 criterii și la 11,3% (n=8) - 4-5 criterii. Remodelarea concentrică a VS a fost notată la 10,0% (n=1) subiecți cu 4-5 criterii pozitive ale SM și 30,0% (n=2) la cei cu 1, 2 și 3 criterii pozitive. Hipertrofie con-

G+Glu+HTA, CA+TG+HDLc+Glu. Ventriculul stâng cu aspect geometric normal a prezentat o pondere diferită per total, fiind înregistrat în cadrul tuturor formelor clinice ($\chi^2=11,96$; $p>0,05$; tabelul 1).

Tabelul 1. Modelele de remodelare a miocardului VS în cadrul clusterelor sindromului metabolic

SM, elemente	VS – N	RC VS	HE VS	HC VS
	(nr., %)			
CA	24 (25,8%)	2 (27,5%)	1 (14,7%)	8 (25,3%)
CA+HTA	22 (16,9%)	2 (27,5%)	2 (27,9%)	7 (21,4%)
CA+Glu	4 (3,2%)			
CA+HDLc	22 (16,9%)			3 (6,1%)
CA+Tr	2 (1,6%)			5 (11,5%)
CA+Glu+HTA	1 (0,8%)			
CA+Tr+HTA	5 (4,0%)	1 (15,0%)		4 (6,1%)
CA+Tr+HDLc	11 (8,9%)			1 (1,6%)
CA+HDLc+HTA	13 (10,5%)	1 (15,0%)	1 (14,7%)	6 (18,7%)
CA+HDLc+Glu+HTA	2 (1,6%)			1 (1,6%)
CA+Tr+HTA+Glu	1 (0,8%)			
CA+Tr+HDLc+HTA	8 (6,6%)	1 (15,0%)	2 (27,9%)	4 (6,1%)
CA+Tr+HDLc+Glu	2 (1,6%)			1 (1,6%)
CA+Tr+HDLc+Glu+HTA	1 (0,8%)		1 (14,7%)	

$\chi^2=11,96$; NS;

Notă: Indicii sunt prezentați ca valoare absolută și relativă (%), NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$), CA – circumferința abdominală, TG – trigliceride, HTA – hipertensiune arterială, Glu – glucoză, HDLc – colesterol cu densitate înaltă, VS-N – VS cu aspect normal, RC VS – remodelare concentrică a VS, HC VS – hipertrofie concentrică a VS, HE VS – hipertrofie excentrică a VS

Riscul instalării remodelării miocardului ventriculului stâng. În cadrul cercetării s-a efectuat, de asemenea, estimarea riscului de instalare a remodelării miocardului VS la copiii cu SM. Formând "Tabelul 2x2" au fost calculați indicatorii necesari cu interpretarea rezultatelor obținute.

Un studiu realizat de Căldăraru și colab. a stabilit că un număr mai mare de criterii pozitive pentru SM (dar și vârsta, disfuncția renală și dimensiunile atriului stâng) reprezintă factor predictor al fibrilației atriale la subiecții cu acest sindrom, singurii factori predictivi independenți

	RM VS +	RM VS -	Total
SM+	24 (a)	29 (b)	53 (m1)
SM-	31 (c)	61 (d)	92 (m0)
Total	55 (n1)	90 (n0)	145 (t)

Au fost calculați următorii indicatori: riscul bolii la expuși: $P_1=0,5$; riscul bolii la neexpuși: $P_0=0,3$; riscul relativ: $RR=1,7$ ($RR\ 1,7-2,5$ = risc moderat); riscul în populație (frecvența celor expuși la factorul de risc): $R_p=0,4$; excesul riscului în populație (risc atribuibil în populație): $R_{ap}=R_p-P_0=0,1$; fracția atribuibilă: $FA_e=40\%$; $Ilim_{sup}=4,2$; $Ilim_{inf}=1,3$.

Conform rezultatelor studiului de față, s-a obținut un risc relativ egal cu 1,7, fiind încadrat în intervalul 1,7-2,5, considerat risc moderat, deci sindromul metabolic este un factor de risc pentru dezvoltarea remodelării miocardului VS, iar având în vedere faptul că intervalul de încredere nu include valoarea 1 ($I\hat{I}$ este între 1,3 și 4,2), concluzionăm că există o asociere pozitivă între sindromul metabolic și remodelarea miocardului VS.

Discuții. Sindromul metabolic este cunoscut ca fiind un factor de risc independent pentru remodelarea și disfuncția ventriculară, patologia coronariană, aritmia cardiacă, insuficiența cardiacă (IC) etc. [16].

identificați de către autori fiind vârsta și remodelarea atrială, cu absența unei corelații cu gradul HTA, cu dislipidemia și controlul DZ [10].

Modificările cardiace sunt prezente la subiecții cu SM, dar și la diabetici, hipertensivi, iar normotensivii și nediabeticii cu SM au nivel similar de afectare, confirmând efectele sinergice ale componentelor acestuia asupra structurii și funcției inimii. Cercetările arată că alterarea funcției și structurii cardiace sunt mai accentuate la persoanele cu patru, cinci componente ale SM, prin urmare, valorile crescute ale TA, ale CA, dislipidemia și hiperglicemia au efecte sinergice asupra HVS, amplificând consecințele SM. Controlul optim al TA, împreună cu pierderea în greutate, normalizarea metabolismului lipidic și glucidic contribuie la regresia HVS [23].

S-a constatat că, pe lângă HVS, disfuncția sistolică/diastolică și insuficiența cardiacă sunt următoarele cele mai frecvent întâlnite anomalii [4]. SM este considerat o afecțiune predominantă la subiecții cu IC, multe dintre

componentele sale contribuind la creșterea incidenței și severității acesteia. [20]. Subiecții cu SM hipertensivi au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta dilatarea cavității VS, chiar și după ajustarea altor factori [21]. Relația dintre SM și IC, la fel, a fost studiată, iar conform opiniei lui Alakkas et al., IC este un diagnostic de admitere mai frecvent în rândul celor cu SM prezent vs absent (28,9% vs 15,1%, $p < 0,05$) [2].

O metaanaliză a 14 studii ecocardiografice, incluzând 5994 de normotensivi și hipertensivi cu și fără SM, a demonstrat că fenotipul metabolic reprezintă un factor de risc semnificativ pentru hipertrofia și disfuncția diastolică a VS [18]. Disfuncția diastolică subclinică se dezvoltă autonom de HVS în SM și are loc prin mecanisme independente. Incidența HVS este mai mare la hipertensivi cu SM, decât la cei fără SM. Acest sindrom pare să amplifice modificările cardiace legate de HTA care, combinată cu celelalte componente ce agravează HVS, afectează și funcția diastolică a VS [21]. Gupta și colab. au demonstrat că subiecții cu SM prezintă valori medii ale masei miocardului ventriculului stâng (MMVS) și ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) semnificativ mai mari ($188,40 \pm 87,59$ g, $49,60 \pm 21,23$ g/m^{2.7}), decât hipertensivii fără SM ($171,64 \pm 62,52$ g, $40,48 \pm 14,13$ g/m^{2.7}) ($p < 0,05$) [105]. La copiii cu SM, IMMVS este mai mare decât la obezi, fără această patologie, atestându-se creșterea liniară directă a IMMVS în concordanță cu creșterea numărului de componente ale SM [8].

Conform regresiei logistice, HTA este cel mai puternic determinant pentru schimbările produse de la nivelul organului-țintă - cordului, în cadrul SM, fiind asociată cu HVS, indiferent de vârstă și sex. De fapt, HTA crește riscul, în timp ce SM severitatea HVS, cu alterarea funcției cardiace (preponderentă fracției de ejeție a VS) [7]. Subiecții cu SM au o grosime relativă a peretelui posterior al VS (GrPPVS), o MMVS și un IMMVS mai mari chiar și în absența componentului hipertensiv. Nivelul glucozei, al hemoglobinei glicate și al trigliceridelor corelează pozitiv cu IMMVS, obezitatea este asociată la ei cu HVS, independent de HTA, iar nivelul insulinei influențează preponderent asupra tipajelor concentric și excentric de remodelare a inimii. SM este asociat cu reducerea funcției sistolice și diastolice a VS, chiar și la cei cu IMC normal, prezentând și o scădere a capacității de efort, comparativ cu non-SM (zero-două componente) [15].

Există și o influență de gen asupra parametrilor morfo-funcționali cardiaci în SM. Analiza multivariată a componentelor sale arată că singurul predictor independent pentru HVS la sexul masculin este HTA, în timp ce la cel feminin se asociază și alterarea metabolismului glucidic. Clusterul alterarea metabolismului lipidic plus alterarea metabolismului glucidic și obezitatea abdominală este asociat cu HVS numai la sexul feminin. Valorile ridicate ale TA, plus metabolismul glucidic alterat și nivelul crescut al trigliceridelor sunt asociate independent cu disfuncția diastolică a VS la sexul feminin, în timp ce valo-

rile crescute ale TA sunt singurul predictor independent la cel masculin [24].

Studiul caz-control efectuat de către Nicolini și colab. confirmă impactul semnificativ al genului asupra modificărilor la nivel de cord în cadrul SM, respectiv genul feminin prezintă o GrPPVS mai mare, o rată mai mare a hipertrofiei/remodelării concentrice a VS și indici diastolici mai scăzuți, iar, în opinia lui Gori și colab., și o prevalență mai mare a insuficienței cardiace cu fracția de ejeție a VS păstrată [19].

În lucrarea actuală s-au abordat detaliat și tipurile de remodelare a miocardului VS, fiind înregistrate toate tipurile, dar cu o pondere diferită, respectiv în 62,1% din cazuri - aspect geometric normal, în 27,6% cazuri - hipertrofie concentrică (cu prevalență în rândul participanților cu non-SM; rezultat similar la ambele sexe; cu prevalența a 2 și 3 criterii; în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA), în 5,5% - remodelare concentrică (rezultat similar în ambele loturi, la ambele sexe, cu prevalența a 2 și 3 criterii, în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA), iar în 4,8% - hipertrofie excentrică a VS (cu prevalență în rândul participanților cu SM; cu dominanță în rândul băieților; cu prevalența a 2 și 3 criterii; în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA).

Concluzii.

S-a constatat prezența celor trei subtipuri de remodelare patologică (hipertrofie excentrică, hipertrofie concentrică și remodelare concentrică) cu o rată a prevalenței diferită, în funcție de sex, număr de criterii pozitive, cluster etc. Putem conclud că sindromul metabolic reprezintă unul din factorii-cheie care influențează geometria ventriculară stângă la copii, respectiv se recomandă implementarea în practica clinică a evaluării spectrului ultrasonografic cardiac de tipul remodelare al miocardului ventriculului stâng în baza măsurătorilor lineare (SIV, PPVS, DTD VS), urmată de calculul valorilor indicelui masei miocardului VS și grosimii relative a peretelui posterior al VS.

Bibliografie.

1. Ahmadi A, Leipsic J, Feuchtner G, Gransar H, Kalra D, Heo R, et al. Is Metabolic Syndrome Predictive of Prevalence, Extent, and Risk of Coronary Artery Disease beyond Its Components? Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcome: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *PLoS ONE*. 2015 10(3): e0118998.
2. Alakkas Z, Alswat KA, Otaibi M Al, Althobaiti T, Alzaidi N, Khalek EA, et al. The prevalence and the clinical characteristics the cardiac care unit. *Journal of the Saudi Heart Association* 2016;1-8. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsha.2015.12.001> [accesat la 26.02.2020].

3. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Poli S, Sparacino L, Cosei I, Ravasel A, et al. "Obesity, Cardiac Remodeling, and Metabolic Profile: Validation of a New Simple Index beyond Body Mass Index." *Journal of cardiovascular echography*. 2018;28(1):18-25. Disponibil la: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_63_17[accesat la 26.02.2020].
4. Civilibal M, Duru NS, Elevli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014 Nov 1;29(11):2197-204. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2836-1>[accesat la 26.02.2020].
5. Cuspidi C, Sala C, Provenzano F, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, et al. Metabolic syndrome and subclinical carotid damage: a meta-analysis from population-based studies. *Journal of hypertension*. 2018 Jan 1;36(1):23-30. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001575>[accesat la 26.02.2020].
6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. - 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013; 31: 1925-38.
7. Genoni G, Menegon V, Secco GG, Sonzini M, Martelli M, Castagno M, et al. Insulin resistance, serum uric acid and metabolic syndrome are linked to cardiovascular dysfunction in pediatric obesity. *International journal of cardiology*. 2017 Dec 15;249:366-71. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.031> [accesat la 27.02.2020].
8. Gupta RK, Gupta R, Makar N, Chaudhary S, Bhatheja H, Pathak P. The association of left ventricular mass index with metabolic syndrome in comparison to hypertensive patients. *Journal of cardiovascular echography*. 2016 Apr;26(2):42-47. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.015> [accesat la 27.02.2020].
9. Guzzetti E, Annabi M, Ong G, Zenses A, Dagenais F, Tastet L, et al. Impact of Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus on Left Ventricular Mass and Remodeling in Patients With Aortic Stenosis Before and After Aortic Valve Replacement. *The American journal of cardiology*. 2019 Jan 1;123(1):123-31. Disponibil la: <https://doi.org/10.4103/2211-4122.18-3748> [accesat la 27.02.2020].
10. Hemati Z, Mozafarian N, Heshmat R, Ahadi Z, Motlagh ME, Ziaodini H, et al. Association of sleep duration with metabolic syndrome and its components in children and adolescents; a propensity score-matched analysis: the CASPIAN-V study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2018 Dec;10(1):78. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0381-y> [accesat la 27.02.2020].
11. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Asl LN, Motlagh ME, Ziaodini H, et al. Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2018;10(4):214. Disponibil la: <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.37> [accesat la 27.02.2020].
12. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9:48. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>[accesat la 03.03.2020].
13. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *International journal of hypertension* 2011;2011:495349. Disponibil la: <https://doi.org/10.4061/2011/495349>[accesat la 03.03.2020].
14. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 Jun 1;22(6):709-14. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.003>[accesat la 28.02.2020].
15. Kim D, Kim J. Dairy consumption is associated with a lower incidence of the metabolic syndrome in middle-aged and older Korean adults: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *British Journal of Nutrition*. 2017 Jan;117(1):148-60. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S000711451600444X>. [accesat la 05.03.2020].
16. La Carrubba S, Todaro MC, Zito C, Antonini-Canterin F, Monte IP, Caso P, et al. Asymptomatic left ventricular dysfunction and metabolic syndrome: Results from an Italian multicenter study. *Journal of cardiovascular echography*. 2013; 23(4): 96-101. Disponibil la: <https://doi.org/10.4103/2211-4122.12-7410>[accesat la 28.02.2020].
17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709 [accesat la 27.02.2020].
18. Li NY, Zhang ZW, Wang SX, Chang P, Ding Q, Ma RX, et al. Features of left ventricular hypertrophy in patients with metabolic syndrome with or without comparable blood pressure: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013; 43:548-563. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9883-4>[accesat la 28.02.2020].
19. Nicolini E, Martegani G, Maresca AM, Marchesi C, Dentali F, Lazzarini A, et al. Left ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome: Influence of gender. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013 Aug 1;23(8):771-5. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.009>[accesat la 28.02.2020].
20. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European heart journal*.

- 2015 Aug 4;36(39):2630-4. Disponibil la: <https://doi.org/10.2174/1570161115666170621075619> [accesat la 28.02.2020].
21. Ratto E, Viazzi F, Verzola D, Bonibo B, Gonnella A, Parodi EL et al. Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2015;6:1-6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.67> [accesat la 28.02.2020].
22. Shi P, Goodson JM, Hartman M-L, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, et al. Continuous metabolic syndrome scores for children using salivary biomarkers. *PLoS One*. 2015;10:e0138979. Disponibilla: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138979> [accesat la 28.02.2020].
23. Tadic M, Ivanovic B, Celic V, Koca bay G. The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014 Aug 1;36(5):295-301. Disponibil la: <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.810235> [accesat la 28.02.2020].
24. Tadic MV, Ivanovic BA, Petrovic M, Celic V, Neskovic A. Gender influence on left ventricular structure and function in metabolic syndrome. Are women at greater risk? *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013 Nov;41(9):538-45. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/jcu.22016> [accesat la 28.02.2020].
25. Wang S, Song K, Guo X, Xue H, Wang N, Chen J, et al. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015 Oct;20(10):963. Disponibilla: <https://doi.org/10.4103/1735-1995.172785> [accesat la 28.02.2020].

© Ina Palii^{1,2}, Natalia Gavriluc¹, Anatolie Ciubotaru³, Ninel Revenco^{1,2},
Eșanu Veronica¹, Lucia Pîrțu^{1,2}

INA PALII^{1,2}, NATALIA GAVRILIUC¹, ANATOLIE CIUBOTARU³, NINEL REVENCO^{1,2},
EȘANU VERONICA¹, LUCIA PÎRȚU^{1,2}

STUDIUL MORFOMETRIC AL ARCULUI AORTIC LA COPIII CU AORTOPATII CONGENITALE

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie,
²IMSP Institutul Mamei și Copilului,
³Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"

SUMMARY

MORPHOMETRIC STUDY OF AORTIC ARCH IN CHILDREN WITH CONGENITAL AORTOPATHIES

Key words: morphometry, aortic arch, children.

Background. Progress in the field of color EcoCG Doppler and the application of this method in investigating the morphology of the aortic arch, allow to determine the risk of development and / or the diameter changes already occurring at the level of the aorta in children with congenital aortopathies.

Purpose of the study. Aortic mofometry assessment in order to prevent aortic dilatation with risk of aneurysm, dissection or aortic rupture.

Materials and methods. 150 children with four types of congenital aorthopaties were evaluated: aortic stenosis-38,2%, aortic coarctation-33,7%, bicuspid aortic valve-23,6% and genetic syndromes involving aorta-4,5%. These values were interpreted in terms of body surface area and echocardiographic dimensions (Z-Detroit Data Score).

Results. The Z score <2 SD value at the valve of aorta level was recorded at 61 (68,5%), and ≥ 2 SD - at 28 (31,5%) participants ($\chi^2=23,5$; $p=0$). The Z score <2 SD value of the sinus Valsalva was attested in 66 (74,2%), and ≥ 2 SD- in 23 (25,8%) children ($\chi^2=18,6$; $p=0$). The score Z <2 SD of the sino-tubular junction was present in 82 (92,1%), and ≥ 2 SD- in 7 (7,9%) subjects ($\chi^2=5,03$; $p<0,05$). The value of the score Z <2 SD of ascending aorta was recorded in 44 (49,4%), and ≥ 2 - in 45 (50,6%) participants ($\chi^2=44,06$; $p=0$). The value of the score Z <2 SD of the arc of the aorta was present in 76 (85,4%), and ≥ 2 SD- in 13 (14,6%) subjects ($\chi^2=9,7$; $p<0,01$). The Z score <2 SD of the descending aorta was noted in 51 (57,3%), and ≥ 2 SD- in 38 (42,7%) children ($\chi^2=34,8$; $p=0$). A strong correlation between the diameters of the evaluated aortic segments demonstrates a dilation to at least a portion of the investigated ones, becoming also a risk factor for growth and other aortic segments.

Conclusions. The possibility of early identification by echocardiography of the risk and/or presence of a complication is very important in both pediatric and adult cardiology practice.

Note. SD- Standart deviation

РЕЗЮМЕ

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДУГИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АОРТОПАТИЯМИ

Ключевые слова: морфометрия, дуга аорты, дети.

Введение. Прогресс в области цветной эхоКГ-доплерографии и применение этого метода при исследовании морфологии дуги аорты позволяют определить риск развития и/или изменения диаметра, уже происходящего на уровне аорты у детей с врожденными аортопатиями.

Цель исследования. Оценка аортальной морфометрия, чтобы предотвратить расширение аорты с риском аневризмы, расслоения или разрыва аорты.

Материалы и методы. Обследовано 150 детей с четырьмя типами врожденных аортопатий: стеноз аорты-38,2%, коарктация аорты-33,7%, двустворчатый аортальный клапан-23,6% и генетические синдромы с участием аорты-4,5%. Эти значения были интерпретированы с точки зрения площади поверхности тела и эхокардиографических измерений (Z-Detroit Data Score).

Результаты. Значение Z-балла на уровне клапана аорты <2 СД было зарегистрировано у 61 (68,5%) и ≥ 2 СД - у 28 (31,5%) участников ($\chi^2=23,5$; $p=0$). Значение Z-оценки синусового Вальсальвы <2 СД было подтверждено у 66 (74,2%) и ≥ 2 СД у 23 (25,8%) детей ($\chi^2=18,6$; $p=0$). Z - оценки синотубулярный переход <2 СД присутствовал у 82 (92,1%) и ≥ 2 СД - у 7 (7,9%) субъектов ($\chi^2 = 5,03$; $p < 0,05$). Значение Z-балла восходящего аорты <2 СД было зарегистрировано у 44 (49,4%) и ≥ 2 СД - у 45 (50,6%) участников ($\chi^2 = 44,06$; $p=0$). Значение Z-балла дуги аорты <2 СД присутствовало у 76 (85,4%) и ≥ 2 СД - у 13 (14,6%) субъектов ($\chi^2=9,7$; $p < 0,01$), Z-показатель

нисходящего аорты <2 СД отмечен у 51 (57,3%) и ≥2 СД - у 38 (42,7%) детей ($\chi^2=34,8$; $p=0$). Сильная корреляция между диаметрами оцениваемых сегментов аорты демонстрирует расширение, по крайней мере, до части исследованных сегментов, становясь также фактором риска роста и других сегментов аорты.

Выводы. Z-скор, диаметра аорты - это метод оценки факторов риска, которые ускоряют осложнения при врожденных аортопатий у детей. Ранние интервенционные меры необходимы для предотвращения их развития в детстве и в зрелом возрасте.

Примечания. СД - стандартное девиация

Actualitate.

Aortopatiile congenitale /genetice (AoC/G) includ: stenozele de aortă (SAo), coarctăția de aortă (CAo), valva aortică bicuspidă (VAB), precum și maladiile genetice cu implicarea aortei [1,2,7]. Morfometria aortei constă în determinarea unor măsurători bine definite, poziționarea lor față de anumite repere clare și stabilirea în limite precise a unor parametri cu valori esențiale în apariția unor complicații (lungime unghiuri, diametre). Supraviețuirea pacienților cu AoC/G este influențată de predispunerea la complicațiile pe care le dezvoltă aceste patologii [2,3]. Una dintre aceste predispuneri spre complicații este dilatarea aortică, care poate fi depistată prin morfometrie ultrasonografică sau tomografică. Progresele din domeniul EcoCG Doppler color și aplicarea acestei metode în investigarea morfometriei arcului aortic permit determinarea riscului de dezvoltare și/sau a schimbărilor de diametru deja survenite la nivelul aortei [4,5]. Posibilitatea identificării timpurii prin ecocardiografie a riscului și/sau a prezenței unei complicații este foarte importantă atât în practica cardiologiei pediatrice, cât și în cea a adultului.

Scopul cercetării.

Aprecierea morfometriei aortei în scopul identificării unei dilatări aortice cu risc de anevrism, disecție sau ruptură aortică.

Material și metode.

În studiul de față au fost luați în cercetare 150 de copii cu aortopatii congenitale/ genetice de patru tipuri. Copiii incluși în studiu aveau vârsta medie de $110 \pm 5,19$ luni (9,2 ani), o suprafață corporală medie de $1,029 \pm 0,03$ m², fiind diagnosticați conform criteriilor clinice și celor paraclinice ale unei malformații congenitale cardiace la copil ținând cont de prevederile PCN *Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil* (2018), [8], obiectivate prin examen ecocardiografic bidimensional al aortei – metodă cu grad înalt de sensibilitate în AoC/G la copii.

La etapa inițială, cei 150 de copii cu AoC/G selectați au fost supuși unei examinări clinico-paraclinice, iar în baza datelor obținute (ecocardiografie bidimensională) și a parametrilor antropometrici s-au calculat scorurile Z (*Detroit Data*) pentru fiecare diametru al aortei, criteriu care ne-a permis divizarea copiilor cu AoC/G în copii cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scor $Z > 2DS$) și copii fără schimbări de diametru la nivelul aortei (scor $Z \leq 2DS$).

Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea aortei, fiind o tehnică neinvazivă, neiradiantă și ușor de aplicat. Examenul ecocardiografic 2D a fost efectuat cu aparatul *Toshiba Aplio 300*, MODEL TUS-A300, cu care s-au măsurat diametrele aortei începând de la rădăcina aortei, inclusiv: diametrul inelului valvular, diametrul sinusului Valsalva și cel al joncțiunii sinotubulare. S-a măsurat apoi aorta ascendentă, după care s-au determinat diametrul arcului aortic transvers și diametrul aortei descendente în regiunea istmică. Acești parametri au fost stabiliți prin tehnica recomandată de *Pettersen*.

Criteriile de includere au fost: copiii cu vârsta între 1 lună și 17 ani, 11 luni și 29 de zile cu AoC (criteriu implicit); diagnostic confirmat de SAo cu GP >30 mmHg, CAo operați/neoperați; pacienții cu VAB și sindroame genetice care implică afectarea aortei: Marfan, Turner etc.; prezența acordului de participare în studiu din partea tutorelui și a asentimentului din partea copiilor cu vârsta ≥14 ani. Criterii de excludere: copii (părinți sau îngrijitori) ce refuză să participe în studiu; pacienți cu patologii concomitente grave (insuficiență renală, hepatică, stadiu terminal, cu patologii neurologice grave); copii cu valvulopatii dobândite (reumatismale).

Rezultate.

Aortopatiile congenitale prezente la copiii din studiu, determinate ecocardiografic, au fost de patru tipuri: SAo – 38,0%, CAo – 32,0%, VAB – 26,0% și sindroame genetice cu implicarea aortei – 4,0%.

Diametrele aortice și scorul Z. Diametrele au fost măsurate la nivelul a șase segmente ale aortei, fiind raportate la aria suprafeței corporale a copilului. Calcularea scorului Z – metodă de evidențiere a deviației valorii unui anumit parametru evaluat din media populației specifice mării sau vârstei, utilizat atât în cardiologie, cât și în ecocardiografia pediatrică – a fost efectuată la subiecții cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei. O valoare crescută a scorului Z a fost considerată informativă pentru suspectarea și depistarea unei dilatări progresive a diametrelor aortice la un copil cu AoC/G, avertizând clinicianul de riscul instalării unei complicații chiar și în timpul unei dezvoltări fizice armonioase.

Diametrul inelului valvular al aortei. Valoarea scorului Z <2 DS s-a înregistrat la 61 (68,5%), iar ≥2 DS – la 28 (31,5%) participanți ($\chi^2=23,5$; $p=0$).

Diametrul sinusului Valsalva. Valoarea scorului Z <2 DS s-a atestat la 66 (74,2%), iar ≥2 DS – la 23 (25,8%) copii ($\chi^2=18,6$; $p=0$).

Diametrul joncțiunii sinotubulare. Valoarea scorului Z <2 DS era prezentă la 82 (92,1%), iar ≥2 DS – la 7 (7,9%) subiecți ($\chi^2=5,03$; $p<0,05$).

Diametrul aortei ascendente. Valoarea scorului Z <2 DS s-a înregistrat la 44 (49,4%), iar ≥2 DS – la 45 (50,6%) participanți ($\chi^2=44,06$; $p=0$).

Diametrul arcului aortic. Valoarea scorului Z <2 DS era prezentă la 76 (85,4%), iar ≥2 DS – la 13 (14,6%) subiecți ($\chi^2=9,7$; $p<0,01$).

Diametrul aortei descendente. Valoarea scorului Z <2 DS s-a notat la 51 (57,3%), iar ≥2 DS – la 38 (42,7%) copii ($\chi^2=34,8$; $p=0$), (figura 1).

II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI), fiind înregistrate următoarele corelații.

Diametrul inelului valvular aortic. În cercetarea efectuată, diametrul inelului aortic a prezentat o corelație pozitivă puternică cu diametrul sinusului Valsalva ($r=0,8^{**}$, $p<0,001$), III ($r=0,8^{**}$, $p<0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$) și o corelație pozitivă medie cu V ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), ceea ce se poate observa în figura 2.

Diametrul sinusului Valsalva. În studiul realizat, diametrul sinusului Valsalva a prezentat o corelație pozitivă puternică cu I ($r=0,8^{**}$, $p<0,001$), III ($r=0,9^{**}$, $p<0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$) și o corelație pozitivă de intensitate medie cu V ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), rezultate prezentate în figura 3.

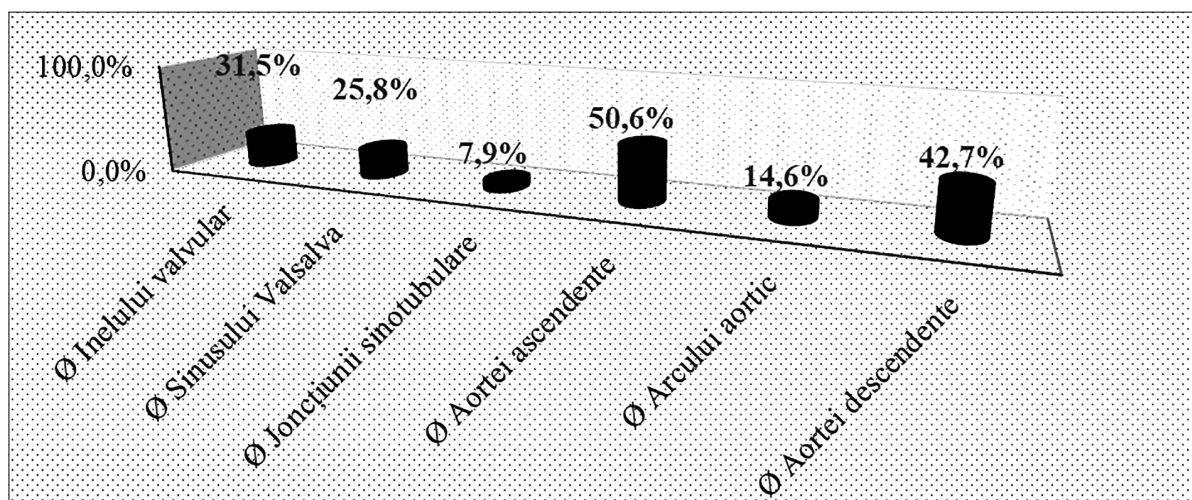


Fig. 1. Valori de diametru aortic >2 DS la copii cu AoC/G din lotul de cercetare

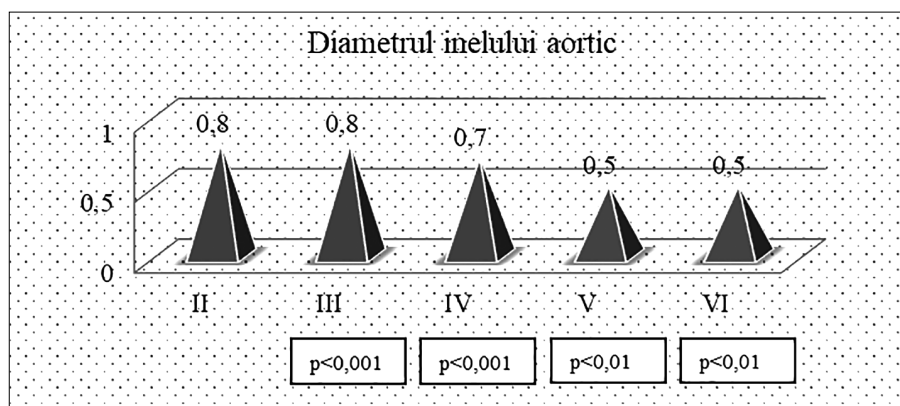


Fig. 2. Corelația dintre diametrul inelului valvular și celelalte cinci diametre aortice

Analiza coeficientului de corelație a diametrelor aortice la nivelul celor șase segmente ale aortei. O corelație puternică între diametrele segmentelor aortice evaluate demonstrează dilatarea a cel puțin unei porțiuni din cele cercetate, devenind și un factor de risc pentru creșterea și a celorlalte segmente aortice. Prin prisma scorului Z a fost studiată corelația a două sau mai multe diametre aortice (codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva –

Diametrul joncțiunii sinotubulare. Diametrul dat, fiind parte componentă a rădăcinii aortei, a prezentat o corelație puternică pozitivă cu I ($r=0,8^{**}$, $p<0,001$), II ($r=0,9^{**}$, $p<0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), V ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$) și VI ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$), ceea ce este reprezentat în figura 4.

Diametrul aortei ascendente. Diametrul aortei ascendente a demonstrat o corelație semnificativă statistic cu aproape toate diametrele aortice, probabil datorită suprafeței

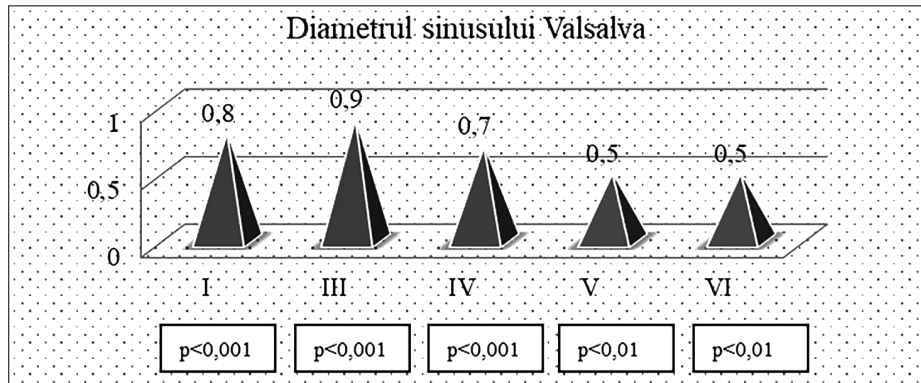


Fig. 3. Corelația dintre diametrul sinusului Valsalva și celelalte cinci diametre aortice

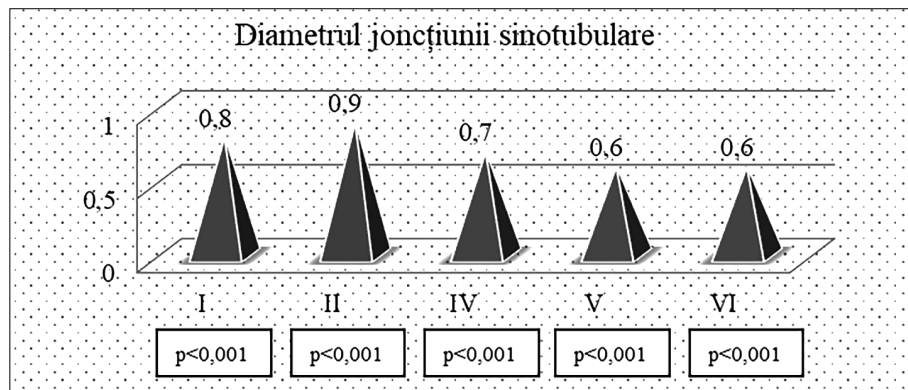


Fig. 4. Corelația dintre diametrul joncțiunii sinotubulare și celelalte cinci diametre aortice

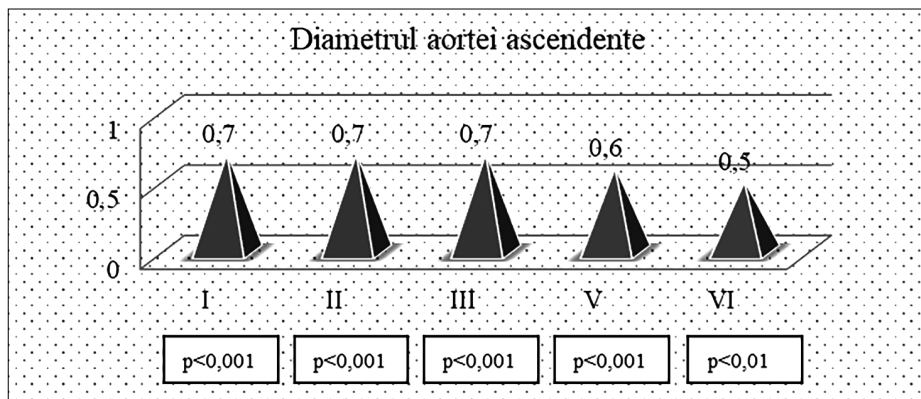


Fig. 5. Corelația dintre diametrul aortei ascendente și celelalte cinci diametre aortice

mari pe care o ocupă și acțiunii directe pe care o exercită asupra celorlalte diametre, respectiv: I ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), II ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), III ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), V ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$), VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$). Corelațiile sunt prezentate în figura 5.

Diametrul arcului aortic transvers. Diametrul arcului aortic a înregistrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu I ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$), II ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), III ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), ceea ce se observă din figura 6.

Diametrul aortei descendente. Diametrul aortei descendente a demonstrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu celelalte cinci: I ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), II ($r=0,5^{**}$,

$p<0,01$), III ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$), IV ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), V ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), corelații prezentate în figura 7.

Există o corelație puternică între cele șase diametre aortice apreciate în cadrul studiului cu impact direct asupra expansiunii aortice de la un segment la altul, factor de risc pentru dezvoltarea unei complicații în cadrul AoC/G la copii. Analiza corelațională dintre diametrele aortice pentru fiecare segment aortic a demonstrat prezența unor corelații puternice ($r=0,6-0,8$, $p<0,001$).

Discuții.

Descrierile anatomice clasice nu abordează detaliile morfometrice ale arcului aortic. Chirurgia vasculară, noile

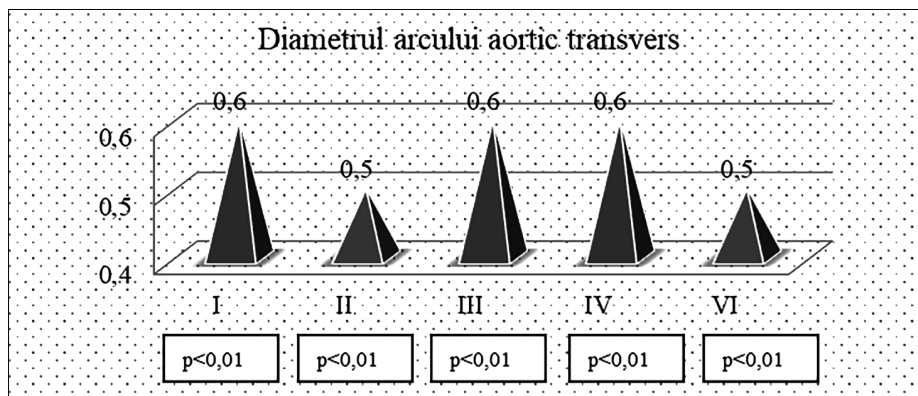


Fig. 6. Corelația dintre diametrul arcului aortic transvers și celelalte cinci diametre aortice

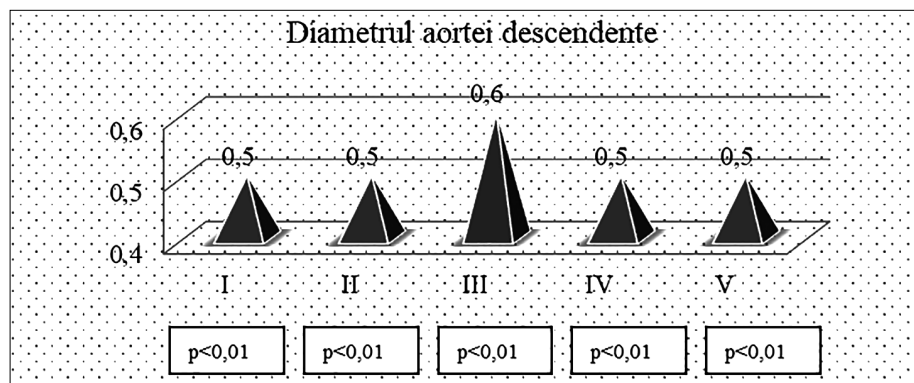


Fig. 7. Corelația dintre diametrul aortei descendente și celelalte cinci diametre aortice

tehnici de imagistică medicală și imagistică intervențională abundă în prezent în interpretări și puncte de vedere în ceea ce privește arcul aortic și ramurile sale. Cercetătorii caută să soluționeze diferit problemele cu care se confruntă medicina modernă, una dintre ele fiind cum putem preveni dezvoltarea complicațiilor posibile ce includ arcul aortic. Cert este că necesitatea cunoașterii unei anatomii detaliate a arcului aortic cu morfometria lui, își găsește aplicabilitatea în chirurgia endovasculară, angiografie, examinări de ecografie Doppler etc [4].

Studiile morfometrice publicate nu sunt numeroase și prezintă metode diferite de abordare, cu rezultate diferite, chiar contradictorii uneori. Metodele de studiu sunt fie cele imagistice, fie cele directe. Metoda abordată în studiul nostru ne dă posibilitatea de a preveni o complicație de tip dilatativ a aortei combinând morfometria aortei cu calcularea scorului Z, fiind o metodă convenabilă ca instrument pentru diagnosticarea și monitorizarea patologiilor cardiovasculare. În plus, aceste investigații sunt utilizate pe scară largă pentru a determina eficacitatea tratamentului în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii. Ecocardiografia, considerată metoda de elecție (standardul de aur) în aprecierea aortopatiilor congenitale la copii, este tehnica care permite o evaluare completă multidimensională a aortei.

Actualmente, mecanismele responsabile de simptomatologia unei aortopatii congenitale nu sunt suficient elucidate, ceea ce face dificilă recunoașterea tabloului clinic al acestei patologii la copii, respectiv diagnosticul nu este

stabilit la timp și nu este elaborată tactica de tratament medicamentos, intervențional sau chirurgical pentru prevenirea dezvoltării unor complicații severe. Deși aortopatiile congenitale la copii pot fi asimptomatice, deseori o paletă largă de simptome pot fi legate de debutul unor complicații severe așa ca anevrismul, disecția sau ruptura de aortă.

Studiul de față a demonstrat că dilatări de aortă erau prezente la cel puțin unul din cele 6 segmente aortice măsurate ecocardiografic la 89 (59,3%) de copii cu aortopatii congenitale, din cei 150 de copii investigați. Subiecții cu aortopatii congenitale severe, așa ca coarctăția de aortă și sindroamele genetice ce implică afectarea aortei, dezvoltă mai frecvent dilatare de aortă, la fel cu potențial de survenire a complicațiilor [6]. O corelație puternică între diametrele segmentelor aortice evaluate, demonstrează dilatarea a cel puțin unei porțiuni din segmentele aortice, aceasta devenind un factor de risc pentru creșterea și a celorlalte segmente aortice cu instalarea în timp a unui anevrism, care este o complicație gravă soldată cu ruptură de aortă.

Concluzii.

1. Aortopatiile congenitale la copii sunt malformații cardiace depistate frecvent și în Republica Moldova. Aceste patologii dezvoltă complicații severe ce se pot transfera și în etapa de adult, necesitând o abordare medicală complexă și multidisciplinară pentru a îmbunătăți calitatea vieții și durata de supraviețuire a pacienților.

2. În lumina bazei de dovezi, morfometria aortei este un instrument convenabil pentru diagnosticarea și monitorizarea patologiilor cardiovasculare, inclusiv a celor aortice. Totodată, ele sunt utilizate pe larg în practica pediatrică pentru a diagnostica și a preîntâmpina complicațiile AoC/G la copii.
3. Prin analiza repartizării conform tipului de AoC/G s-a demonstrat prevalarea în lotul de studiu a stenozei de aortă (38,0%), urmată de corcetația de aortă(32,0%), valva aortică bicuspidă (26,0%) și sindroamele genetice cu afectare de aortă (4,0%), ($p < 0,05$).
4. Există o corelație puternică între cele șase diametre aortice apreciate la ambele loturi de studiu, cu impact direct asupra expansiunii aortice de la un segment la altul, favorizând dezvoltarea unei complicații în cadrul aortopatiilor congenitale la copii. Analiza corelațională dintre diametrele aortice pentru fiecare segment aortic a demonstrat prezența unor corelații puternice ($r=0,6-0,8$, $p < 0,001$).

Bibliografie

1. Authors/Task Force members, Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Aug 29;35(41):2873-926. Disponibil la : 10.1093/eurheartj/ehu281 [accesat la 04.03.2020]
2. Beaton AZ, Nguyen T, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):266-70. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2008.09.062 [accesat la 04.03.2020]
3. Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NM, Bachet JE, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec 6;58(24):2455-74. Disponibil la : 10.1016/j.jacc.2011.06.067 [accesat la 04.03.2020]
4. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, et al. Reviewers:, Pepi M. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 2010 Sep 1;11(8):645-58. Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq056> [accesat la 04.03.2020]
5. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2010 Mar 15;105(6):888-94. Disponibil la : 10.1007/s00246-018-2025-2 [accesat la 04.03.2020]
6. Katrien Francois. Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review. Department of Cardiac Surgery, University Hospital Gent, De Pintelaan, Gent. *Belgium Annals of Pediatric Cardiology 2015, Vol. 8, Issue, p. 25*. Disponibil la : 10.4103/0974-2069.149515 [accesat la 04.03.2020]
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016 Aug;18(8):891-975. Disponibil la : 10.1093/eurheartj/ehw128 [accesat la 04.03.2020]
8. Protocol clinic național ”Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil”, nr. 146, 2018, p. 8.

CAZ CLINIC

© Svetlana Hadjiu^{1,2}, Mariana Sprincean^{1,2}, B.M.L. Neamtsu³, M.L. Neamtsu³,
Svetlana Benish¹, V. Egorov², Cornelia Călcii^{1,2}, Ioana Mătăcuță-Bogdan³,
Corina Cazan³, Ninel Revenco^{1,2}

SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRINCEAN^{1,2}, B.M.L. NEAMTSU³, M.L. NEAMTSU³,
SVETLANA BENISH¹, V. EGOROV², CORNELIA CĂLCII^{1,2}, IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN³,
CORINA CAZAN³, NINEL REVENCO^{1,2}

LOWE SYNDROME OR OCULOCEREBRORENAL SYNDROME: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT (THE SYNTHESIS). A CLINICAL CASE.

¹ Department of Pediatrics, PI SMPU "Nicolae Testemitsanu",

² MIPH Institute of Mother and Child

³ University of Sibiu, Faculty of Medicine

SUMMARY

Lowe syndrome, also called oculocerebrorenal syndrome, OCRL, is a multisystemic condition characterized by various abnormalities affecting the eye, nervous system (NS) and kidneys. This syndrome (Sm) is a rare disease, with an estimated prevalence in the general population of about 1 in 500000. The syndrome is caused by mutations in the *OCRL* gene mapped on the Xq25-26 locus, and encodes a inositol polyphosphate-5-phosphatase which metabolize phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) in the Golgi apparatus, and, having the X-linked recessive type of inheritance, develops mostly in men. Symptoms suggestive of the disease are bilateral congenital cataract, glaucoma, severe psychomotor retardation and proximal renal Fanconi-type tubulopathy. Enzymatic and molecular tests are used to confirm the diagnosis. Tests for the diagnosing of the disease in the prenatal period may also be available. The treatment is complex, and includes therapeutics as well as interventional approaches. Surgical treatment is applied to correct of ocular problems, e. g., glaucoma, simultaneously with the control of tubular acidosis and administering the drugs which are given to maintain bone function and relieve behavioral problems; as well, physical and speech therapy is indicated. The prognosis is complicated. In this study we present a clinical case of a boy of small age, diagnosed with Lowe Sm, based on congenital cataracts, renal tubular dysfunction and neurological disorders. Genetic analysis found a mutation that causes an amino acid substitution in exon 9 of the *OCRL* gene.

REZUMAT

SINDROMUL LOWE SAU SINDROMUL OCULOCEREBRORENAL: ETIOPATOGENEZA, MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI TRATAMENTUL (SINTEZĂ). CAZ CLINIC.

Sindromul (Sm) Lowe, sau Sm oculocerebrorenal (OCRL), este o afecțiune multisistemică caracterizată prin diverse anomalii care afectează ochiul, sistemul nervos (SN) și rinichii. Acest Sm face parte din bolile rare, cu o prevalență estimată în populația generală de aproximativ 1 la 500.000. Sindromul reflectă mutațiile în gena *OCRL* localizată pe cromozomul Xq25-26, și codifică polyphosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 5-phosphatase (PIP₂) în aparatul Golgi, fiind expresia unei patologii X-lincate recesive. Se întâlnește doar la băieții. Simptomele sugestive bolii sunt: cataracta congenitală bilaterală, glaucom, retardare psihomotorie severă și tubulopatie renală proximală (de tip Fanconi). Pentru confirmarea diagnosticului se aplică testele enzimatic și cele moleculare. La fel, pot fi disponibile și teste pentru depistarea bolii în perioada prenatală. Tratamentul este complex: medicamentos și chirurgical. Tratamentul chirurgical se aplică pentru corectarea problemelor oculare, iar cel sindromologic pentru controlul glaucomului și corijarea acidozei tubulare. De asemenea, se dau preparate pentru menținerea funcției osoase și ameliorarea problemelor de comportament; este indicată terapia fizică și logopedică. Prognosticul este rezervat. În lucrare vom prezenta cazul clinic al unui băiețel, diagnosticat cu Sm Lowe, pe baza cataractei congenitale, a disfuncției tubulare renale și a tulburărilor neurologice. Prin analiza genetică s-a constatat o mutație care determină o substituție de aminoacizi în exonul 9 al genei *OCRL*.

РЕЗЮММЕ

LOWE СИНДРОМ ИЛИ ОКУЛОЦЕРЕБРОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ЛЕЧЕНИЕ (СИНТЕЗ). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Lowe синдром (См) или окулоцереброренальный (OCRL) См, является мультисистемным расстройством, характеризующимся различными нарушениями, неврологическими, глазными, почечными. Этот См является одним из редких заболеваний с предполагаемой распространенностью в общей популяции от 1 до 500 000 человек. См отражает мутации в гене OCRL, расположенной на Xq25-26хромосоме, и кодирует полифосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу (PIP2) в аппарате Гольджи, являясь выражением рецессивной X-сцепленной патологии, встречающейся только у мальчиков. Симптомами этого заболевания являются: двусторонняя врожденная катаракта, глаукома, тяжелая психомоторная отсталость и проксимальная почечная тубулопатия (тип Фанкони). Для подтверждения диагноза применяются ферментные и молекулярные тесты. Кроме того, могут быть доступны тесты для выявления заболевания в течение дородового периода. Лечение комплексное: лекарственное и хирургическое. Хирургическое лечение применяется для коррекции глазных проблем, а синдромологическое - для лечения глаукомы и коррекции тубулярного ацидоза, а также назначены препараты для поддержания функции костей и улучшения поведенческих проблем, также, физическая и логопедическая терапия. Прогноз неблагоприятный. В статье мы представили клинический случай мальчика с диагнозом Lowe См на основании врожденной катаракты, дисфункции почечных канальцев и неврологических расстройств. Генетический анализ обнаружил генную мутацию OCRL, которая подтверждает аминокислотную замену в 9-ом экзоне.

Introduction.

Lowe Sm, also called oculocerebrorenal syndrome, OCRLS, is a multisystemic condition characterized by various abnormalities affecting the eyes, NS and kidneys [1, 2, 3, 4]. For the first time, it was described in its classical form by Lowe U, Terry M and Lachlan E in 1952 [3]. Then, in 1954, another Sm, i. e., Fanconi renal Sm, associated with Lowe Sm [5] was revealed. Later, in 1965, a recessive X-linked type of inheritance was determined characteristic for this disease [6], develops mostly in men. The classical form of the syndrome is characterized by symptomatic triad, i. e., congenital cataracts, severe intellectual deficiency and renal tubular dysfunction with slow progressive renal failure [1, 2, 4]. This rare disease develops as a result of a mutation in the *OCRL1* gene which encodes a inositol polyphosphate-5-phosphatase with phosphatidylinositol activity, the protein 105-kD in weight, which catalyses in Golgi apparatus the formation of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, also called PIP₂ or PI(4,5)P₂, a minor phospholipid component of cell membranes. PIP₂ enriches the plasma membrane, forming a substrate for a number of important protein signaling pathways, being involved in modulating protein function. In Lowe disease, a deficiency of PIP₂ develops in the Golgi apparatus.

Lowe Sm is manifested from the age of the newborn by clinical symptoms caused by congenital neurological, ocular and renal malformations [7]. The patients are born with both eyes severely affected by congenital cataract. Other ocular problems may be present, including glaucoma, found approximately in 1/2 of infants, characterized by increased intraocular pressure [8]. Most

newborns have decreased muscle tone from birth, i. e., display severe neonatal hypotonia, as well as impaired tendon reflexes (TR), which can compromise breathing and nutrition, leading to respiratory problems and feeding difficulties in the first period of life. The development of motor skills, such as sitting, getting up and walking, is delayed. Autonomous walking occurs after the third year of life [9]. Seizures and behavioral problems have also been reported in affected children. There was a delay in neuropsychic development, and intellectual capacity varies from normal to severely impaired. Psychomotor retardation is evident in childhood, while behavioral problems and kidney complications occur in adolescence [10]. Both enzymatic and molecular tests are available for diagnosis confirmation and prenatal diagnosis [11]. Treatment includes interventional treatment of cataract, treatment of glaucoma and using the drugs to correct tubular acidosis, bone disease and to address behavioral problems, is indicated also physical and speech therapy [1]. The prognosis depends on the degree of damage of NS and kidneys.

Scope of the study.

Analysis of literature data on ethiopathogenesis, clinical manifestation and treatment of Lowe Sm. Description of a clinical case of a male child with Lowe Sm.

Material and methods.

Analysis the data from the literature on Lowe Sm (34 sources from specialized literature Library of PubMed). Description of a clinical case diagnosed with Lowe Sm in the Neurology Clinic, Department of Pediatrics, confirmed by molecular genetic testing.

Clinical case.

Boy aged 4.5 months, presented to neurology clinic, in 2016, with myoclonic seizures, generalized hypotonia, peripheral edema. Anamnesis of life: child born from the 4th pregnancy, physiological course, 4th birth without pathological peculiarities, at 40 weeks of pregnancy, weighing 2800 g, from birth the presence of hypotonia and bilateral cataract. At the age of 1.5 months the child underwent surgical intervention for cataract with insufficient effect. Family history has been complicated by presence of eye and kidney problems in a maternal uncle, namely, congenital cataract, developmental delay, renal failure and scoliosis. Examination showed peripheral edema, inability to fix or track objects visually, marked hypotonia, delaying in physiological motor abilities, i. e., the child does not hold the head, the movements of the limbs are slow, the child does not catch the toy, diminished TR, horizontal nystagmus, macrocrania, low-set ears, asymmetric in form and position, weight deficiency, i. e., 4100 g. Ophthalmological examination revealed bilateral central nuclear cataract, increased intraocular pressure and corneal edema. Laboratory examinations established tubular metabolic acidosis with hypocalcemia type II (pH – 6,9; pO₂ – 68,32 mm Hg, pCO₂ – 30,13 mm Hg, SO₂ – 92,11%; HCO₃ – 16,88 mmol/L, BE_{ef} – 7,8 mmol/L, BE_{eef} – 8,05 mmol/L, as well as hypokalemia. Serum levels of Ca – 2,0 mmol/L, Ca⁺ – 1,12 mmol/L, P – 3,7 mmol/L, Na – 120 mmol/L, Cl – 96 mmol/L, creatinine – 0,08 mg/dL, BUN – 64 mg/dL, lactate dehydrogenase (LDH) – 1200 U/L, creatine kinase (CK) – 680 U/L. Also, the urine examination found phosphaturia (28,89 mg/kg/d), Ca excretion (7,8 mg/kg/d), proteinuria (1,86 g/24 h). These data were suggestive for the disturbance of renal tubular reabsorption of phosphates and the increase in the index of fractional excretion of phosphate (FeP). On X-ray, abnormalities of radial and ulnar epiphyses were found, that proved of rickets. USG examination and renal scan revealed data suggestive for congenital generalized proximal tubulopathy. Neurological examination showed delay in motor and cognitive functions. Cerebral MRI revealed volume retrocerebellar cystic formation and hypoplasia of corpus callosum. Electromyography - normal appearance. Using molecular genetic analysis one month after initial admission a mutation was detected in exon 9 of the *OCRL1* gene, type c.741G>T p.(Trp247Cys), suggestive of Lowe Sm. Thus, the diagnosis was confirmed as follows: Oculocerebrorenal (Lowe) syndrome, mutation in exon 9 of the *OCRL1* gene. Flaccid tetraplegia. Nephrotic syndrome. Congenital cataract. Renal tubular dysfunction, i. e., congenital tubulopathy. Hypophosphatemic rickets. Delay in physical and neuropsychic development. Large retrocerebellar cyst, hypoplasia of the corpus callosum. For the treatment was recommended to correct tubular acidosis and maintaining bone function, as well as supportive treatment for rickets. The child's condition has improved. Surgery for cataract has been recommended. However, at the age of 9 months, on the background of an acute respiratory disease, the child developed acute renal failure, cerebral edema and pulmonary edema, which

could not be controlled, and as a result the patient died. On the morphopathological examination, the diagnosis was confirmed as follows: Oculocerebrorenal syndrome. Renal failure. Cerebral edema. Pulmonary edema. Bilateral congenital nuclear cataract. Congenital generalized proximal tubulopathy. Cortical atrophy, large retrocerebellar cyst, hypoplasia of the corpus callosum.

Discussions.

According to the literature data, there are many synonyms of Lowe Sm, namely, (1) oculocerebrorenal Sm (OCR); (2) Oculocerebrorenal Lowe disease / Sm (OCRL); (3) Lowe disease; (4) Oculocerebrorenal dystrophy [1].

Lowe Sm refers to rare diseases. According to American and Italian associations of Lowe Sm, the prevalence to be approximately 1 to 500000 [7, 12, 13]. In general, the estimated prevalence is between 1 to 10 men per 1000000 [7].

Causes.

Lowe Sm is single gene disease, caused by decreasing of the PIP₂ level. PIP₂ is a minor phospholipid component of cell membranes, which is a substrate of many cell signaling pathways, especially for a number of proteins. The disorder of synthesis processes lead to the imbalance of phosphatides which plays a central role in the reshaping of the cytoskeleton and in the membrane transport, causing of clinical manifestations at birth and possibly late complications. Lowe Sm and other variants of the disease occur as a result of mutations in the *OCRL* gene mapped on the long arm of the X chromosome, namely, Xq 25 – q26, which comprises 24 exons. The *OCRL* gene encodes protein 105 PIP₂. In classic Lowe Sm mutations occurs more often in exons 8 – 23, and in Dent-2 variant of Sm, more light form, only in the first seven exons. Mode of inheritance is X-linked recessive.

Lowe Sm is a multisystem pathology, mainly involving the eyes, CNS and kidneys. Clinical symptoms of the disease are evolutionary and change over time (Table 1). In all children with this Sm is present at birth bilateral congenital cataract, muscular hypotonia and areflexia, and the kidneys initially can be spared. Renal Sm, described as a Fanconi Sm, can manifest in the first months of life and may be different in severity between subjects. In some cases, it may be asymptomatic or clinical presentation may be unusual. As the disease develops, most often in adolescence, appears and symptoms of NS damage, e. g., delay in neuropsychic and motor development, behavioral disorders with stereotypes, disorders of temperament and aggression. Facial dysmorphisms are often present, i. e., ear positioning abnormalities, protruding forehead, enophthalmos, chubby cheeks, etc. [1, 14].

Characteristic clinical symptoms of Lowe Sm are those described below.

(1) *Ocular symptoms.* Was described bilateral congenital cataract which is typical of the disease, present from

Table 1. The appearance of symptoms or complications of Lowe syndrome according to age [2].

No	Age of onset	Simptome
1.	Prenatal	Cataract Increasing of the level of alpha-fetoprotein
2.	Neonatal	Cataract Muscular hypotonia Missing deep TR Increasing CK/LDH Proteinuria of small molecular weight proteins
3.	1 – 3 months	Fanconi syndrom
4.	Infants and toddlers	Glaucoma Growth deficiency Retardation of development
5.	Children	Behavioral problems Corneal scars, keloid Tubulointerstitial fibrosis / glomerular sclerosis
6.	Adolescents	Scoliosis
7.	Adults	Arthropathy Final stage of kidney disease
8.	Without specific age of onset (in any age)	Seizures Platelet dysfunction

birth. Usually, cataract develop in utero, in the early embryonic period, as a consequence of migration changes of the embryonic crystalline epithelium [1, 2, 15] and are diagnosed in 90 – 100% of cases [7]. Another ocular symptom is glaucoma, present in less than 50% of patients, frequently occurs in the first year of life, but can occur later in life. Also, during life in 25% of individuals, often after 5 years, develop the scars and keloids of non-traumatic origin, responsible for primary retinal dysfunction [2, 14, 16, 17]. Other ocular symptoms noted are strabismus, horizontal nystagmus, micro- or exophthalmos, blue sclera, pupil constriction, intraocular pressure may be high or normal. Ocular problems often lead to blindness [7].

(2) *Nervous system.* Major cardinal symptom, the first suggestive sign, related to pathology of the NS is severe neonatal muscular hypotonia, often with the absence of TR and periostal reflexes [1, 2] which may be of different degree of severity, frequently severe. Hypotonia compromises respiration and can cause serious respiratory problems in the first period of life. Often, hypotonia have an impact caused by retardation in the development of motor skills. Affected children acquire independent skills after the age of 6 – 13 years [2, 17], sometimes autonomous walking occurs after the age of 3 years [1]. Intellectual disability is a common symptom in patients with Lowe Sm. Mental retardation can be of any degree, most often of moderate or severe [9], and about 10% of cases present with a mild mental delay [1]. Some children with Lowe Sm may be with normal neuropsychic development and a normal intellect [2]. However, these children may have behavioral disorders throughout their lives [7]. Another common symptom which occurs in 1/2 of cases are seizures, that are not

related to a particular type [2, 14], and some patients – less than 9% – can manifest febrile seizures [18]. From the point of view of psychological development, the course of patients with Lowe Sm evolves with a characteristic pattern of behavioral abnormalities, characterized by disorders of conduct with self- and heteroaggression, irritability, tantrums, obsessive-compulsive behavior, complex repetitive aimless movements etc. [2, 18]. Causes of neuropsychic disorders are demyelination of nerve fibers, gliosis, abnormalities in stratification of the cortex, substantial changes in white substance, cystic brain damage, and deficiency of amino acids. In this Sm it is often possible to detect hypoplasia of the corpus callosum, subarachnoid cysts and hydrocephalus [7].

(3) *Kidneys.* The main syndrome that characterizes renal disease is Fanconi Sm determined by proximal tubular dysfunction, i. e., generalized proximal tubulopathy [4] and slow progressive renal insufficiency which lead to renal failure to the second or third decade of life [2]. Renal tubular dysfunction may not be present at birth but it may appear in the first weeks to months of life. The severity of kidney disease can vary significantly between patients and tends to worsen with age. Most patients will develop chronic renal insufficiency in the second decade of life, and in the final stage of the disease will require dialysis. Kidney transplantation may be a chance for these patients [1, 2, 4]. Common symptoms of Fanconi Sm include (1) low molecular weight proteinuria, present in all patients what can be used for perinatal diagnosis; (2) generalized hyperaminoaciduria which is occurs in less than 80% of patients with classic Lowe Sm, but only in 1/2 of patients with Dent-2 disease; (3) increased levels of lysosomal enzyme in urine which is suggests impaired absorption of proteins and can cause of tissue damage;

(4) hyperchloremic proximal renal tubular acidosis type II, i. e., decreasing in ammonia production, which differentiates Lowe Sm from other forms of Fanconi Sm; (5) phosphaturia, i. e., loss of renal phosphate, which leads to the development of hypophosphatemic rickets, osteomalacia and pathological fractures; (6) hypercalciuria, which leads to nephrocalcinosis and nephrolithiasis; (7) glucosuria; (8) hypokalemia, commonly related to secondary hyperaldosteronism; (9) defective renal accumulation of ^{99m}Tc -Technetium-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA), which allow to detect of proximal tubular lesions and focal scars [2, 7, 10]. Have been established also other syndromes, namely, bilateral urethrohydronephrosis, obstructive nephropathy, pyelonephritis, and incomplete nephrotic syndrome [7]. Progressive slow renal insufficiency is a hallmark of Lowe Sm that occurs as a result of impaired glomerular filtration rate (GFR) [1, 2, 7]. Progressive renal tubular lesions lead to decreased renal function, glomerulosclerosis and, consequently, to tubulointerstitial fibrosis [2].

(4) *Complications* of Lowe Sm are described below. *Muscle and skeletal abnormalities* are common manifestations. Muscle hypotonia leads to joint hypermobility, while limiting of movements contributes to the development of contractures and osteopenia [1, 2]. *Osteopenia* is present in almost all patients with Lowe Sm and may worsen as a result of untreated acidosis and loss of renal phosphate [19]. Other complications of the disease are *rickets* and *pathological fractures*. Over the course of life, half of patients develop *scoliosis* with progression after puberty. Other symptoms described include *cryptorchidism*, which should be treated with hormones or, if necessary, surgically [1, 2, 14, 17]. Are noted also *tenosinovitis*, *arthritis* and *arthropathy* [20], more often reported in patients over 20 years of age [17]. The following clinical manifestations are also described, namely, *palmar* and *plantar fibrosis*, *focal nodules*, *edema of the joints*, *ankles* and *interphalangeal* and *metacarpal* joints, subsequently with flexion *contractures* and, ultimately, *bone fractures* [2]. A characteristic symptom is *severe retardation of growth* in the postnatal period [2], so these children have an average height below the third percentile until the age of 3 years, and further delay in the development of puberty [21]. *Oral* and *dental* manifestations include enamel hypoplasia, dysplastic dentin and delayed teething, associated with eruptive cysts [22]. *Benign cystic lesions* in the skin and large epidermal cysts located on the scalp, possibly related to increased extracellular concentrations of lysosome enzymes [23] have been reported in several patients.

For **confirmation of the diagnosis** of Lowe Sm is important the presence of clinical signs (Table 1), confirmed by molecular-genetic analysis. Cardinal symptoms are (1) ocular signs, i. e., congenital bilateral cataract present at birth; (2) symptoms of NS disorders, i. e., hypotonia and neonatal areflexia, delaying in psychomotor development and stereotypical behavior

in adolescence and (3) kidney involvement, i. e., Fanconi Sm, which may occur in the first months of life and varying in severity between individuals.

Molecular-genetic analysis can confirm diagnosis. The *OCRL* gene is mapped on Xq25-26 and comprises 24 exons 52 kb in length. The encoding region includes exons 1 to 23. More than 200 mutation have been described in the *OCRL* gene, but in some patients suspected for Lowe Sm (10 – 20%) no mutations were found. In classical Lowe syndrome mutations are more common in exons 8 – 23 [24]. There is a genotype-phenotype correlation in Lowe Sm (classic phenotype) / Dent-2 disease (milder phenotype), which correlates with the clinical severity of the disease. Recently was reported a patient with p.Asp523Asn mutation who presented with cerebral and renal manifestations of Lowe Sm, while cataracts were first observed at the age of 10 [25]. Mutations de novo are reported in 30% of affected men. Thus, in female carriers there are mutations of *OCRL* gene what fact confirms the need for genetic counseling of pregnant women suspected of such a problem, in particular, in families with a known cases of *OCRL* gene mutations [2]. Studies confirms that carrier mothers in 25% have the possibility to give birth to an affected boy, in 25% – a carrier daughter, in 25% – an unaffected boy and in 25% – a non-carrier girl. Mothers of boys with Lowe Sm should undergo prenatal testing for possible germinal mosaicism. If necessary, the prenatal diagnosis, i. e., prenatal screening, is recommended using amniocentesis and evaluation of PIP_2 activity in cell culture of amniocytes [11]. Another marker that can be determined in maternal serum and amniotic fluid is alpha-fetoprotein [2, 26], or detecting of fetal cataract using ultrasonography [27]. Prenatal diagnosis should be ensured for all affected families, determining enzyme activity in amniotic fluid at 9 – 11 weeks of pregnancy and direct molecular testing for *OCRL1* gene mutations at 15 – 20 weeks of pregnancy.

Differential diagnosis of Lowe Sm is possible from the age of newborn with congenital infections, especially rubella, peroxisomal disorders, i. e., Zellweger-related disorders, mitochondrial diseases, congenital myotonic dystrophies or congenital myopathy (muscular – ocular – cerebral pathology), Nance-Horan Sm, Smith-Lemli-Opitz Sm; all of the above syndromes may be associated with ocular problems and hypotonia from birth. To review all these diagnoses it is important to exclude renal involvement [1]. Congenital rubella in fetuses exposed from the mother who contracted the virus during pregnancy is characterized by abnormalities of the heart, NS, eyes and ears. Zellweger-related disorders are characterized by hypotonia, feeding difficulties and abnormal facial characteristics, as well as impaired vision and hearing, seizures and liver dysfunction. Nance-Horan Sm, i. e., cataract-dental Sm, is characterized by tooth abnormalities and congenital cataract. Smith-Lemli-Opitz Sm is characterized by growth retardation before and after birth, microcephaly, developmental disability,

multiple anomalies, including facial dysmorphism, occasional congenital cataract, heart anomalies, defects of fingers, i. e., polydactyly, and malformations of genital organs, i. e., genital hypoplasia in men.

Therapy of the patients with Lowe Sm is directly related to the clinical and investigational data present from birth (Table 2).

vitamin D as it may increase renal calcium excretion. Treatment should be geared towards maintaining serum calcium and parathormon levels [1]. The diet is designed to ensure restriction of sodium chloride and galactose, but without restrictions in fluid intake [7]. Sometimes intravenous infusions may be needed [1, 7]. Surgical treatment for cataract removal should be early, to ensure prophylaxis of amblyopia and, rarely, goniotomy for

Table 2. Basic clinical and investigational data suggestive for Lowe Sm

Affected organ	Symptoms
Eyes	Single- or bilateral congenital cataract, congenital glaucoma, bilateral buphthalmos, nystagmus, divergent strabismus, increased intraocular pressure, corneal opacity, chorioretinal foci, decreased retinal photosensitivity, lack of photoreaction, exophthalmos, blindness. Prenatal USG – degeneration of the primary fibers in posterior lens. Visit of ophthalmologist and ophthalmoscopy are indicated. Surgery.
Central nervous system (CNS)	Progressive retardation in psychomotor development, hydrocephalus, generalized hypotonia, flaccid tetraplegia, psychological developmental disorders. Brain MRI: ventriculomegaly, lesions in periventricular and deep white matter, hypogenesis of the corpus callosum, cerebral atrophy, cerebellar hypoplasia, pachygyria, polymicrogyria, aberrant neuronal migration, subependymal cysts, localized in the white matter and periventricular. Increasing serum levels of LDH, CK and aminotransferases.
Kidneys	Hypophosphatemic rickets, metabolic acidosis with phosphaturia and hypokalemia type II, glucosuria, hyperaminoaciduria. Obstructive nephropathy, pyelonephritis, uterohydronephrosis, incomplete nephrotic syndrome, renal failure. Serum and urinary ion levels Ca, Ca+, alkaline phosphatase, K, Na, Cl, P, Mg, creatinine and BUN, P and Ca excretion, calciuria, are evaluated. Renal USG is indicated to evaluate the size of kidneys bilaterally.

Molecular-genetic analysis is essential for the confirmation of Lowe Sm [28, 29]. The authors of one study conducted a genotype-phenotype analysis of mutations resulting in congenital glaucoma, i. e., the ocular phenotype of Lowe Sm. The authors presented two models of mutation analysis in 2 patients with Lowe Sm, i. e., sequence of *OCRL1* gene using DNA from keratinocytes. In the first patient, a new mutation located in exon 8 (c.739-742delAAAG, p. Lys192Lys fsX8) was found, revealing the change in the translation size of the OCRL protein from 901 to 200 amino acids. In the second patient, the sequencing revealed mutation at the tail of exon 14 of the *OCRL* (c. 1595-1631del, p. Tyr477Leu fsX), which caused a change in protein length to 506 amino acids [8].

Treatment of patients with Lowe Sm is complex. Hypotonia can lead to feeding problems, for which the application of nasogastric tube and standard procedures for gastroesophageal reflux are necessary. To ensure optimal vision correction, cataract should be removed early. Glaucoma required medication or surgery. Fanconi tubular dysfunction is treated with oral supplements of sodium bicarbonate, potassium, or citrate. Dosages must be calculated individually. Often, it is necessary to correct metabolic acidosis and hypophosphatemic rickets with calciuria and phosphaturia using calcium formulations, active metabolites and formulations of Vitamin D [2]. In infants and children of smaller age group oral supplements should be adjusted promptly. Infant rickets should be treated using oral supplements of phosphate, calcitriol and vitamin D, avoiding excessive amounts of

glaucoma. Sometimes cataract relapses are possible [2, 16]. The ophthalmological examination should be performed frequently to detect glaucoma on early stage. Glasses are recommended in older children who have acquired visual abilities to improve visual function and psychosocial skills [1, 2, 7, 17]. Symptomatic therapy aims to stimulate metabolic processes in the CNS, to normalize indicators of physical development, to improve the status of the cardiovascular and muscular systems. Courses of Nootropil, Encefabol, Pantogam, B-group vitamins and antioxidants [7] are recommended. Renal tubular acidosis should be recognized and treated promptly in the child. Correction is required according to the bicarbonate/citrate scheme, i. e., sodium and/or potassium citrate and sodium bicarbonate in variable doses and combinations, calcium formulations, phosphate complex, active vitamin D metabolites, prescribed under the control of calcium levels and phosphates in serum and urine [7]. Similarly, serum bicarbonate levels should be kept below 20 mEq/l, doses may vary between 1 – 8 mEqKg/day, being divided into at least three separate doses. Potassium citrate helps prevent nephrocalcinosis, while it tends to reduce renal calcium excretion. Sodium intake should be adjusted according to the degree of salt loss by renal way. Additional fluids are given to patients with polyuria. Peritoneal dialysis or considering kidney transplant are indicated in chronic renal insufficiency [1]. Areflexia is a particular condition that does not require treatment. Seizures require treatment with specific drugs. Behavioral problems and obsessive-compulsive disorder can be treated with drugs such as neuroleptics,

antidepressants, stimulants and benzodiazepines, which are only partially effective. Promising results with Clomipramin, Paroxetine and Risperidone [1, 2, 17] have been reported. To improve growth is indicated growth hormone therapy [30]. Rickets should be treated correctly to maintain joint mobility, aiming of prophylaxis of osteopenia, pathological fractures and contractures. To prevent scoliosis are required standardized therapies, including wearing a corset and, if necessary, surgery [1]. To correct orthodontic complications, orthodontic therapy is required [31]. Hormone treatment is indicated in cryptorchidism, and surgery is rarely necessary [1]. There are no data in the literature on the treatment of nephrocalcinosis in Lowe Sm. Thiazide diuretics can be used to reduce calcium excretion in patients with Dent-1 [32]. Using of diuretics in renal potassium losses should be harnessed contrary to the risk of hypokalemia and hypovolemia. Potassium citrate may be useful as it corrects both hypokalemia and metabolic acidosis and has been shown to delay nephrocalcinosis in an animal model with Dent-1 disease [33]. Rehabilitation therapy is necessary for the treatment of hypotonia and its complications. Appropriate psychological, pedagogical and occupational programmes foster learning capacity and preventing behavioral crises during adolescence [1, 2, 17]. Early intervention programs are recommended that include physical therapy, occupational therapy, speech and language therapy, special education services and services for vision impaired people, which should start from childhood. Patients with Lowe Sm need to be monitored for life by a team of medical professionals, including nephrologist, ophthalmologist, pediatric neurologist, pediatrician, nephrologist, geneticist, orthopedic, dentist, dermatologist, imagist, nutritionist, endocrinologist, child development specialist, etc.

Prognosis and quality of life.

Patients may die in the first years of life as a result of kidney disease, hypotonia or increased susceptibility to infectious diseases. The most common causes of death are: respiratory diseases, seizures and sudden death. Most often, death occurs between the end of the second decade and the beginning of the fourth decade of life. The most remote cause of death is renal tubulopathy, progressively evolving into renal failure [1]. The risk of death in children who do not receive treatment is caused by cerebral and pulmonary edema, infectious complications, and progression to terminal uremia [7]. The quality of life depends on the duration of mental and renal manifestations, being related to blindness, mental retardation, severe rickets and muscular hypotonia, which limit mobility of the child [1, 2, 7, 17, 33].

In this study we presented a clinical observation on a boy of small age who was diagnosed with Lowe Sm. He presented congenital cataracts, severe muscular hypotonia, delay in neuropsychic and physical development. Renal failure develops on the very early stage of disease manifested with

peripheral edema, metabolic acidosis and proteinuria, phosphaturia, hypercalciuria, hypokalemia, which is suggestive for the disorder of renal tubular reabsorption of phosphates and the increase of the FeP index. These clinical and laboratory findings were suggestive of Lowe syndrome. Sequencing revealed a mutation c.741G>T in exon 9 of the *OCRL1* gene, resulting in an amino acid substitution p.(Trp247Cys). Such mutations are described in the literature and represent a known pathogenic variant [34]. The patient was treated according to the treatment guide. The disease evolved progressively with renal failure, neurological complications and pulmonary edema, against the background of respiratory infection, which caused death at a young age.

Conclusions.

In this study presented a clinical case of Lowe syndrome in a boy of small age who had an unfavorable prognosis with single-gene X-linked recessive pathology, who has been diagnosed mutation in exon 9 of the *OCRL1* gene c.741G>T p.(Trp247Cys), which caused a multiorganic pathology involving the eyes, nervous system and kidneys. Congenital generalized proximal tubulopathy or Fanconi Sm progressed to the development of renal failure, cerebral edema, pulmonary edema and seizures, on whose background the child died. By presenting this case we demonstrated the existence of a variant of Lowe Sm which was characterized by a severe form of oculocerebrorenal syndrome. Over the years, much progress has been made in understanding the functions and role of the *OCRL-1* gene in cellular metabolism and understanding manifestations from many organs and systems. Possibly, the factors that determine the severity of the disease are related to the specifics of the mutation, age, concomitant diseases and complications. Clinical breakthroughs and identification of mutations in the *OCRL* gene can help genetic counseling and improve patient therapy.

Bibliography

1. Loi Mario. Lowe syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1: 16. doi: 10.1186/1750-1172-1-16.
2. Bökenkamp Arend, Ludwig Michael. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(12): 2201–2212.
3. Lowe CU, Terrey M, Mac LE. Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity. *AMA Am J Dis Child.* 1952; 83:164–184.
4. Bockenbauer D, Bökenkamp A, van't Hoff W, Levchenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, Ludwig M. Renal phenotype in Lowe Syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1430–1436.
5. Bickel H, Thursby-Pelnam DC. Hyper-aminoaciduria in Lignac Fanconi disease, in galactosemia and in an Obscure Syndrome. *Arch Dis Child.* 1954; 29:224–231.

6. Richards W, Donnel GN, Wilson WA, Stowens D, Perry T. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Dis Child.* 1965; 109:185–203.
7. Leviashvili JG, Savenkova ND, Anichkova IV. RENAL PATHOLOGY FEATURES IN CHILDREN WITH LOWE SYNDROME. Saint-Petersburg, Russia. *Nephrology.* 2015. V. 19, no 6: 53-60.
8. Song E., Luo Na, Alvarado JA, et al. Ocular Pathology of Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe: Novel Mutations and Genotype-Phenotype Analysis. *Scientific Reports,* 2017, V. 7, Article number: 1442 (2017).
9. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioural profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet.* 1993; 46:297–303. doi: 10.1002/ajmg.1320460312.
10. Ramirez IB, Pietka G, Jones DR, et al. Impaired neural development in a zebrafish model for Lowe syndrome. *Hum Mol Genet.* 2012; 21, 1744–1759, doi:10.1093/hmg/ddr608 (2012).
11. Sethi SK, Lunardi J, Kabra M, Deka D, Bagga A. Antenatal diagnosis of Lowe syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14:296–297. doi: 10.1007/s10157-010-0267-2.
12. Coca SG, Relly RF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. ed. *Genetic diseases of the kidney.* ELSEVIER, 2009; 587-596.
13. Zhang YQ, Wang F, Ding J, Yan H, YangYL. Novel OCRL mutations in Chinese children with Lowe syndrome. *World J Pediatr* 2013; 9 (1): 53–57 12.
14. Nussbaum RL, Suchy SF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (Lowe syndrome) In: Scriver CR, Beadet AL, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8. Ch 252. McGraw Hill, New York; 2001. pp. 6257–6266.
15. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. Pathogenesis of cataracts in patients with Lowe's syndrome. *Ophthalmology.* 1986; 93:1046–1051. doi: 10.1016/S0161-6420(86)33622-4.
16. Walton DS, Katsavounidou G, Lowe CU. Glaucoma with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *J Glaucoma.* 2005; 14:181–185. doi: 10.1097/01.jgg.0000158850.07732.05.
17. McSpadden K (2010) *Living with Lowe Syndrome: A guide for families, friends and professionals.* Lowe Syndrome Association Inc., Chicago Ridge, 2010.
18. Kenworthy L, Charnas L. Evidence for a discrete behavioral phenotype in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet.* 1995; 59:283–290. doi: 10.1002/ajmg.1320590304.
19. Charnas LR, Gahl WA. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Adv Pediatr.* 1991; 38:75–107.
20. Elliman D, Woodley A. Tenosynovitis in Lowe syndrome. *J Pediatr.* 1983; 103:1011. doi: 10.1016/S0022-3476(83)80759-8.
21. Bokenkamp A, Bockenhauer D, Cheong HI, Hoppe B, Tasic V, Unwin R, Ludwig M. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr.* 2009; 155:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.049.
22. Rodrigues Santos MT, Watanabe MM, Manzano FS, Lopes CH, Masiero D. Oculocerebrorenal Lowe syndrome: a literature review and two case reports. *Spec Care Dentist.* 2007; 27:108–111.
23. Nandedkar MA, Minus H, Nandedkar MA. Eruptive vellus hair cysts in a patient with Lowe syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21:54–57.
24. Hichri H, Rendu J, Monnier N, Coutton C, Dorseuil O, Poussou RV, Baujat G, Blanchard A, Nobili F, Ranchin B, Remesy M, Salomon R, Satre V, Lunardi J. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat.* 2011; 32:379–388.
25. Recker F, Zaniew M, Bockenhauer D, et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30:931–943.
26. Miller RC, Wolf EJ, Gould M, Macri CJ, Charnas LR. Fetal oculocerebrorenal syndrome of Lowe associated with elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:77–80.
27. Daskalakis G, Anastasakis E, Lyberopoulos E, Antsaklis A. Prenatal detection of congenital cataract in a fetus with Lowe syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30:409–410.
28. Recker F, Zaniew M, Böckenhauer D et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (6): 931–943.
29. Liu T, Yue Z, Wang H et al. Novel Mutation of OCRL1 in Lowe Syndrome. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1):89-92.
30. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108:730–735. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60397-1.
31. Ruellas AC, Pithon MM, dos Santos RL, de Oliveira DD, de Oliveira AM, de Oliveira MM. Orthodontic treatment of a patient with Lowe syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2011; 140:562–568. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.12.039.
32. Raja KA, Schurman S, D'Mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2938–2944.
33. Cebotaru V, Kaul S, Devuyst O, et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease. *Kidney Int.* 2005; 68:642–652.
34. Suarez-Artiles L, Perdomo-Ramirez A, Ramos-Trujillo E, Claverie-Martin F. Splicing Analysis of Exonic OCRL Mutations Causing Lowe Syndrome or Dent-2 Disease. *Genes (Basel).* 2018; 9(1). pii: E15. doi: 10.3390/genes9010015.

A. CIUNTU, V. GAVRILUȚA, J. BERNIC, A. GRUZINSCHI, A-M. BALANUȚA

THE ROLE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE – CLINICAL CASE

*Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Department of Pediatrics,
IMSP Mother and Child Institute*

SUMMARY

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, renal recovery, hemodialysis.

Acute kidney injury (AKI) is described as a spectrum of abruptly compromised renal functions that result in impaired balance of fluid, electrolytes, and waste products. It is recognized as an increasingly common cause of morbidity, mortality and long-term renal sequelae in children. Studies report that survivors of pediatric AKI are at risk for chronic kidney disease (CKD) including hypertension and end stage renal disease (ESRD).

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, восстановление почечной функции, гемодиализ.

Острое повреждение почек (ОПП) описывается как внезапное снижение почечной функции, приводящее к водно-электролитному дисбалансу и накоплению токсических продуктов обмена в крови. У детей ОПП признана частой причиной заболеваемости, смертности и долговременных почечных осложнений. Исследования показывают, что выжившие дети после ОПП подвергаются риску развития хронической болезни почек (ХБП), включая артериальную гипертензию и терминальную ХБП.

REZUMAT

ROLUL LEZIUNII RENALE ACUTE ÎN BOALA RENALĂ CRONICĂ – CAZ CLINIC

Cuvinte-cheie: leziune renală acută, boală cronică renală, recuperarea funcției renale, hemodializă.

Leziunea renală acută (LRA) este descrisă ca scăderea bruscă a funcției renale, rezultând dezechilibrul hidroelectrolitic și acumularea produselor reziduale. La copii, LRA este recunoscută drept cauză frecventă de morbiditate, mortalitate și sechele renale pe termen lung. Studiile raportează că copiii supraviețuitori ai LRA prezintă risc de boală cronică renală (BCR), inclusiv, hipertensiune arterială și BCR terminală.

Introduction.

Acute renal injury (AKI) represents an abrupt decrease in renal function, resulting in reduced glomerular filtration rate, syndrome of nitrogen retention, and hydroelectrolytic disorders [2]. Acute renal dysfunction has been defined differently in various studies.

According to Grandham J. is a syndrome characterized by a relative decline of renal function, with water, crystalloid solutions and nitrogenous metabolites retention in the body. Blantz C. R. defined it as a clinical syndrome marked by a relatively abrupt reduction of the glomerular filtration rate (GFR)[1]. The experimental data complete the metabolic and molecular processes, as from the renal

tubular cells and their glomerular consequences. In acute renal dysfunction, two concepts are developed: the toxic genesis and ischemia-reperfusion injury. Ischemic factor is claimed to be decisive in the genesis of the renal injury. The incidence of AKI in children is constantly increasing. In the AWARE study, the incidence of AKI was 26.9%, and the incidence of severe AKI (KDIGO stage 2 or 3) - 11.6% [6]. In children, AKI is associated with high mortality or long-term sequelae. In severe cases, mortality constitutes 30-50% of cases [2,3]. Over 47 - 60% of survivors present signs of progression to chronic kidney disease (CKD): renal fibrosis, high blood pressure, proteinuria or decreased GFR, and 5-9% develop the ESRD [2,3]

The aim of this study is to present a clinical case characterized by the evolution of AKI to CKD with the subsequent recovery of the renal function after the chronic hemodialysis therapy individually adapted to the given case.

Materials and methods.

We present the case of a 9-year-old boy from the rural area, who is transferred to a tertiary pediatric clinic with: pronounced edematous syndrome, rare voiding, quantitatively reduced, accompanied by regurgitation, nausea, repeated vomiting (7- 8 times / 24 hours), abdominal pain, moderate headache, irritability, emotional lability.

From the history of present illness we note that 9 days earlier, the child had dyspeptic digestive syndrome with repeated vomiting, abdominal pain, diarrhoea stools. The child was treated at home with oral rehydration solution and the enterosorbents.

On examination, the patient is miserable, fussy, toxic, with oedema, and high blood pressure up to 142/80 mmHg. The skin is pale-grey, dry, with generalized pastosity, with pronounced periorbital oedema, cold lower extremities with soft oedema. On auscultation, there are no crackles or wheezes, but the pulmonary respiration is attenuated in the right basal segments. Urine output - 0.28 ml/min/h.

Results.

CBC showed anemia (Hb - 103 g/l, RBC - $3.1 \times 10^{12}/l$), leucocytosis ($16.7 \times 10^9/l$) with left shift (bands - 11%), elevated ESR (26 mm/h).

Blood biochemical examination highlighted the syndrome of nitrogen retention (serum creatinine - 353 $\mu\text{mol} / l$, BUN - 16.5 mmol/l, eGFR - 18.2 ml/min/1.73 m²), hyponatremia (125 mmol/l), hypocalcemia - 1.9 mmol/l, also syndrome of hepatic cytolysis (ALT - 135 IU/l, AST -176 IU/l). The urinalysis revealed proteinuria (4 g/l), hematuria (8-13 hpf). Kidney ultrasound exam showed normal-sized kidneys with increased echogenicity and blurred outline. Kidney pelvis are not dilated. Empty bladder. Abdominal ultrasound: moderate hepatomegaly. Ultrasound of the pleural and abdominal cavities: paravesical - a liquid collection about 30 cm³; free fluid in the right pleural cavity. Negative stool tests.

Considering the complaints, the history of illness, the clinical and laboratory examination was established the diagnosis: Acute tubulointerstitial nephritis. Acute renal injury, stage III. Anuria. Ascites. Pleurisy on the right. Hypertension, stage II. Toxic hepatitis.

Due to persistence of repeated vomiting, refractory hypertension to treatment, syndrome of nitrogen retention and anuria we started supportive treatment with antihypertensive, vasoprotective and antiaggregant therapy, and the therapy for renal function replacement by hemodialysis.

During the hospitalization, about a month and a half, the child supported 18 hemodialysis sessions, with the improvement of the general state, but with a weak positive dynamic in clinical and paraclinical parameters: blood pressure - 128/90 mmHg, diuresis - 0.8 - 0.91 ml/kg/h, serum creatinine - 535 $\mu\text{mol}/l$, BUN - 16.5 mmol/l, eGFR - 12 ml/min/1.73 m². We decided to continue the renal replacement therapy by hemodialysis in outpatient settings.

The patient underwent renal replacement therapy by intermittent hemodialysis, 2 sessions per week, supported by antihypertensive, vasoprotective and antiaggregant treatment, with recombinant human erythropoietin, calcium preparations and vitamin D3, antioxidants with a periodical evaluation of renal function.

At 6th month of intermittent hemodialysis, the child was re-evaluated with the following clinical and paraclinical indices: blood pressure - 110/70 mmHg, diuresis - 1.26 ml/kg / h, serum creatinine - 105 $\mu\text{mol}/l$, urea - 8.5 mmol/l, eRFG - 61.6 ml/min/1.73 m². Considering the normal diuresis and the effective control of blood pressure, renal replacement therapy by intermittent hemodialysis was stopped, but the patient continued the renoprotective and antioxidant treatment, .

Over 1 year and 8 months after the onset of the disease the blood pressure is about 105/70 mmHg, diuresis - 1.75 ml/kg/hour, serum creatinine -72 $\mu\text{mol}/l$, urea - 5.2 mmol/l, and eGFR - 92 ml/min/1.73 m². The child is under the pediatric nephrologist's surveillance, with monitoring of renal function.

Discussions.

AKI is defined as persistence of renal dysfunction for up to 7 days after renal injury. Traditional, AKI is classified into three distinct categories depending on the level of injuring factor. Thus, are defined pre-renal, renal or intrinsic and postrenal AKI [5]. At the same time, AKI is preceded and followed by a series of events that define acute renal disease, lasting between 7 and 90 days from acute renal injury. Actually, AKI is a self-limiting process with subsequent morphofunctional restoration. However, in severe cases, pronounced ischemia and reperfusion injury can lead to interstitial fibrosis, tubular atrophy and long-term renal dysfunction, respectively.

The persistence of renal dysfunction over a longer period determines the progression to CKD of different degrees [4,7,9]. Numerous studies and observations show that a single episode of AKI is not sufficient for progression to CKD, and two scenarios are possible: 1. repeated episodes of AKI, which cumulatively lead to CKD or 2. the overlap of an episode of AKI with CKD in the initial stages and its progression [8].

In our case, given the lack of information about the initial levels of serum creatinine and about a renal impairment, is difficult to highlight one of the scenarios. Renal

function can be fully restored, with GFR > 90 ml / min and RFR > 30 ml / min, or partially - GFR > 90 ml / min and RFR < 30 ml / min. The third option is progression to CKD with GFR < 60 ml/min [10].

Following the history of our patient's disease, we can see a complete recovery of renal function, including normal levels of serum creatinine with RFG of 92 ml/min/1,73 m² and restoration of adequate diuresis [6].

Another important moment to mention is the effective blood pressure control, as high blood pressure is an independent factor for CKD progression.

Theoretically, the recovery of renal function can occur at any time interval from the occurrence of acute renal injury. However, it is considered that its absence for a period of more than 90 days, during renal replacement therapy, is an independent prognostic factor for progression to CKD [4,9]. Therefore, cases with recovery of renal function after long-term hemodialysis require careful monitoring from the perspective of long-term sequelae [4,11].

Thus, the patient follows a permanent follow-up by the pediatric nephrologist with the assessment of blood pressure, urinalysis and serum creatinine levels, GFR, as well as the assessment of risk factors for CKD recurrence and progression.

Conclusions.

The association between AKI and CKD is complex and multidirectional, because CKD can evolve after undergoing unrecovered AKI, it can also appear again after recovery from AKI or can be a progression of pre-existing CKD. Thus, we reiterate the necessity of careful monitoring after recovery of renal function following intermittent hemodialysis from the perspective of long-term sequelae.

Bibliography

1. Blatz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. In: *Kidney Int.* 1998; 53(2):512-523.
2. Ciccica E., Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. In: *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10:77-84.
3. Coca SG., Singanamala S., Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. In: *Kidney Int.* 2011;81(5): 442-448.
4. Devarajan P. Prevention and management of acute kidney injury (acute renal failure) in children. www.uptodate.com, 2020.
5. Forni LG., Darmon M., Osterman M., et al. Renal recovery after acute kidney injury. In: *Intensive Care Med.* 2017; 43(6):855-866.
6. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. In: *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1-138.
7. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. In: *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.
8. Manjeri A., Venkatachalam P. et al. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. In: *JASN.* 2015, 26 (8) 1765-1776.
9. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. In: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2013; 22(3):351-356.
10. Ronco C., Ferrari F., Ricci Z. Recovery after Acute Kidney Injury: A New Prognostic Dimension of the Syndrome. In: *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 15; 195(6):711-714.
11. Selewski D, Hyatt D, Bennett K, Charlton J. Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Current Opinion in Pediatrics.* 2018; 30(2):236-240.

¹ANGELA CRACEA, ^{1,2}MARIANA SPRÎNCEAN, ^{1,2}SILVIA FOCA, ^{1,2}NINEL REVENCO

SINDROMUL ANGELMAN: CONSIDERAȚII ÎN BAZA UNUI CAZ CLINIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ANGELMAN SYNDROM: CONSIDERATIONS BASED ON A CLINICAL CASE

Key- words: child, Angelman syndrom

Angelman's Syndrome is a rare complex genetic disorder that affects the nervous system.

Material and methods. In the Department of Rheumatology of the Institute of Mother and Child was admitted the patient V. with the following complaints: headache, unmotivated smiles, unproductive verbal contact, she does not understand simple instructions and questions, she is inattentive, she has not the sense of danger, she does not communicate with other children, lowered memory, underdeveloped speech, quiet sleep, extensions in the fingers IV-V of both hands are limited, swelling of the joints is absent, arthralgia – it is difficult to appreciate, fast tired, complete punches, low appetite.

Results. The child was clinically and paraclinically examined (laboratory and instrumental investigations). Consultation of the geneticist was performed – The child presents mental retardation, physical retardation, behavioral disorders, laughter. Mother gave birth at the age of 34 years. Phenotypic: cranio-facial dysmorphism, small eyes, narrow eyes, thick eyebrows, unmotivated laughter, mental retardation, symmetrical palpebral gaps, full-volume eyeball movements, she does not follow after hammering, symmetrical face, retained swallowing, palmar hypertrichosis. Diagnosis – Angelman syndrome. Severe mental retardation. Physical retardation. Behavioral disorders. Raynaud's syndrome.

Conclusions. Due to the fact that Angelman syndrome is a rare neuro-genetic disorder, early detection of these patients will improve the quality of their lives and their families.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА: РАССМОТРЕНИЕ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключевые слова: ребёнок, синдром Ангельмана

Синдром Ангельмана – редкое комплексное генетическое расстройство, которое поражает нервную систему. *Материал и метод.* В отделение Ревматологии Института Матери и Ребёнка поступил больной В. со следующими жалобами: головные боли, немотивированная улыбка, непродуктивный словесный контакт, не понимает простые вопросы и инструкции, невнимательно, не имеет чувства опасности, не общается с другими детьми, низкая память, неупорядоченное мышление, неразвитая речь, спокойный сон, растягивающие движения IV-V пальцах обеих рук ограничены, опухание суставов отсутствует, артралгия, быстрая усталость, делает полный кулак, сниженный аппетит.

Результаты. Ребенок проходил клинический и параклинический осмотр (лабораторные и инструментальные исследования). Проводилась консультация генетика – Ребенок представляет умственную отсталость, физическую отсталость, поведенческие расстройства, смех. Возраст матери при рождении – 34 года. Фенотипически: кранио-фациальный дисморфизм, глаза маленькие, узкие, густые брови, немотивированный смех, умственная отсталость, движение глазного яблока в полном объеме, симметричное лицо, гипертрихоз ладони. Диагноз – Синдром Ангельмана. Тяжелая умственная отсталость. Физическая отсталость. Поведенческие расстройства. Синдром Рейно.

Заключение. Из-за того, что синдром Ангельмана является редким нейрогенетическим заболеванием, раннее выявление этих пациентов улучшит качество их жизни и их семей.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: copil, sindrom Angelman.

Sindromul Angelman este o afecțiune genetică complexă rară care afectează sistemul nervos. *Material și metode.* În secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului s-a internat pacienta V. cu simptomele: cefalee periodică, zâmbet nemotivat, contact verbal neproductiv, nu înțelege instrucțiuni și întrebări simple, neatentă, nu are simțul pe-

ricolului, nu comunică cu alți copii, memoria scăzută, gândirea dereglată, vorbirea nedezvoltată, mișcările de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini limitate, fatigabilitate, apetit scăzut. **Rezultate.** Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Consultul medicului neurogenetician denotă: copilul prezintă retard mental, retard fizic, tulburări de comportament, râs nemotivat. Vârsta mamei la nașterea copilului – 34 ani. Fenotipic: dismorfism cranio-facial, ochi mici, înguști, sprâncene groase, râs nemotivat, retard mental, fantele palpebrale simetrice, mișcările globilor oculari în volum deplin, după ciocănaș nu urmărește, fața simetrică, deglutiția păstrată, hipertrihoză palmară. Diagnostic – Sindromul Angelman. Retard mental sever. Retard fizic gradul I. Tulburări de comportament. Sindrom Raynaud. **Concluzii.** Dat fiind faptul că sindromul Angelman reprezintă o afecțiune neurogenetică rară, depistarea precoce a acestor pacienți va îmbunătăți calitatea vieții lor și a familiilor lor.

Introducere.

Medicul englez Harry Angelman, în anul 1965, a descris 3 cazuri ale unor copii cu trăsături atât fizice, cât și comportamentale asemănătoare. După ce a vizitat muzeul Castelvecchio din Italia, unde a admirat un tablou intitulat "A boy with a puppet", a scris un articol numit Puppet Children în care a prezentat cele 3 cazuri. Mai târziu, aceste manifestări clinice au fost reunite sub denumirea de sindrom Angelman.

Sindromul Angelman este o afecțiune genetică complexă rară care afectează sistemul nervos (afecțiune neurogenetică) cu o incidență de 1:15000-1:20000 de nou-născuți.

Aspecte genetice. În sindromul Angelman este afectat cromozomul 15. Gena implicată este de origine maternă. În majoritatea cazurilor (60%) are loc deleția *de novo*, în 7% cazuri – disomia uniparentală paternă (ambii cromozomi 15 de origine paternă), în 2–5% cazuri – mutații în centrul de amprentare, în 10% cazuri – mutații ale genei UBE3A. Are loc pierderea contribuției materne din regiunea amprentată 15q11-q13 și este atribuit lipsei de expresie sau funcție a alelei materne UBE3A (*ubiquitin protein ligase E3A*). Rearanjamente cromozomiale care implică regiunea critică (translocație, inversie) se pot identifica la 1% din acești pacienți.

Criteriile de diagnostic ale sindromului Angelman (conform Consensus Criteria, 2005)

Manifestări prezente la toți pacienții cu sindrom Angelman:

- întârziere în dezvoltarea psihomotorie severă;
- tulburări de mers și echilibru (ataxie), tremor al membrului;
- comportament specific cu zâmbet/râs frecvent, personalitate excitabilă, aparent veselă, hiperactivitate;
- absența limbajului (maxim 2-3 cuvinte).

Manifestări frecvent întâlnite în sindromul Angelman (80%):

- microcefalie (cap mic) – crize convulsive cu debut sub 3 ani;
- anomalii pe electroencefalogramă – model caracteristic.

Manifestări asociate sindromului Angelman (20-80%):

- occiput plat, scolioză;
- protruzia limbii, dificultăți de alimentare;
- prognatism;
- strabism;
- piele hipopigmentată;
- constipație.

Pacienții cu deleții au afectarea cea mai severă (microcefalie, crize convulsive, ataxie, hipotonie, retard mental im-

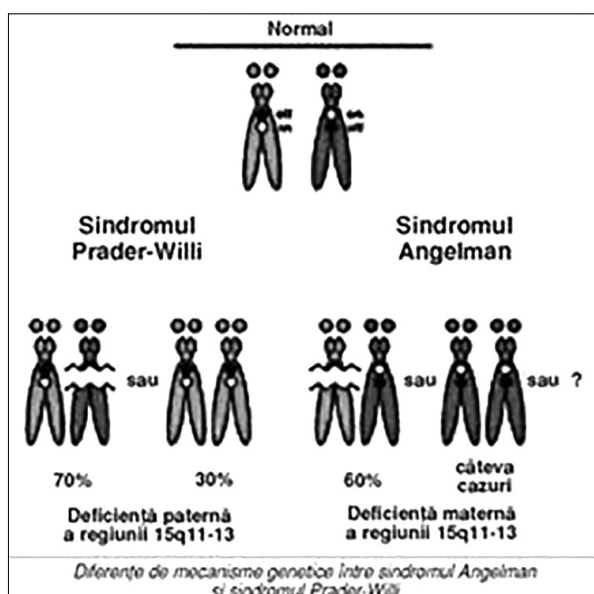


Fig. 1. Diferențe de mecanisme genetice între sindromul Angelman și sindromul Prader-Willi.



Fig. 2. Aspectul fenotipic al unui copil cu sindrom Angelman

portant), cei cu disomie uniparentală sau mutații în centrul de amprentare au o dezvoltare fizică mai bună, tulburări motorii mai puțin severe și o prevalență mai mică a crizelor convulsive. În cazul copiilor cu mutații în centrul de amprentare se determină prezența abilităților cognitive și de limbaj mai bune (un vocabular de ~ 50-60 de cuvinte, pot folosi propoziții simple). Pacienții cu mutații în gena UBE3A prezintă un grad de afectare intermediar.

În cazul delețiilor cromozomului 15 matern sau disomiei uniparentale, modificările genetice apar accidental în timpul formării gameților sau în etapa embrionară precoce. În cazul mutațiilor în gena UBE3A sau în regiuni ale AND-ului care controlează activarea acestei gene, modificările genetice pot fi moștenite.

Semne clinice. La sugar. Nou-născuții cu sindrom Angelman pot avea dificultăți în alimentarea la sân sau cu biberonul (dificultăți de supt, refluxul gastroesofagian), manifestă hipotonie musculară. Întârzie mersul și limbajul. Unii sugari au dispoziție afectivă fericită cu chicotit excesiv și crize paroxistice de râs, comportament hiperkinetic cu spectrul atenției scăzut. Până la vârsta de 12 luni, 50% dintre copii dezvoltă microcefalie. Pacienții au limba protruzionată, cu tendința de salivare excesivă. Prezintă strabism, mișcări cu reflexe osteotendinoase exagerate.

La copilul mic (1-3 ani). Crizele convulsive pot fi tonico-clonice, convulsii mioclonice, crize de absență, status epilepticus și status mioclonic major, precum și crize minore. Mersul este realizat între 2,5 și 6 ani, este sacadat, cu membrele superioare în flexie și pronație. 10% din copii nu merg niciodată. Afectarea limbajului este severă (limbajul receptiv este mai dezvoltat decât cel expresiv).

Copiii de vârstă mai mare. Comunică prin arătarea obiectelor sau gesticulând și folosind cartonașe de comunicare. Instalarea pubertății are loc în mod fiziologic. Fertilitatea este normală.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu următoarele afecțiuni:

- suferința perinatală, encefalopatia idiopatică, paralizia cerebrală, sindromul Lennox-Gastaut sau sindromul West (caracteristici comune: retardul psihomotor și paraplegia spastică);
- Sindromul Rett (evoluție neurodegradantă și pierderea îndemânării);
- Sindromul Mowat-Wilson;
- Sindromul alfa-talasemie/retard mental X-linkat și sindromul Phelan-McDermid (trăsături comune: retard mental sever, absența limbajului și convulsii);
- Sindromul Prader-Willi (caracteristici comune: hipotonia, masa musculară redusă).

Evoluție și prognostic. Durata de viață este în limite normale, dar pacienții nu vor fi capabili să se întrețină singuri. Nu există tratament pentru sindromul Angelman. În cazul crizelor convulsive se administrează medicație anticonvulsivantă. Strabismul poate fi corectat chirurgical. Pentru managementul constipației se recomandă medicație laxativă. Se indică terapie comportamentală, terapie fizică, ocupațională și logopedia. La necesitate se indică

tratament ortopedic, utilizarea ortezelor. Școlarizarea trebuie să fie particularizată și flexibilă.

Material și metode.

Fetiță, 11 ani, din mediu rural prezentată pentru diagnostic și tratament în secția Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu suspiciune la Artrită reactivă. La internare pacienta prezenta simptomele: cefalee periodică, zămbet nemotivat, contact verbal neproductiv, nu înțelege instrucțiuni și întrebări simple, neatentă, nu are simțul pericolului, nu comunică cu alți copii, memoria scăzută, gândirea dereglată, vorbirea nedevelopată, mișcările de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini limitate, fatigabilitate, apetit scăzut. **Istoricul bolii.** Din spusele mamei, timp de 1 an a observat limitarea mișcărilor de extensie în degetele IV-V ale ambelor mâini. Din XI-2010 se află în evidența medicului psihiatru cu Retard psihomotor. În V-2011 este primar internată în IMSP IP Bălți cu Tulburare organică de personalitate în urma disfuncției cerebrale cu reținere în dezvoltarea psihică, Retard verbal gradul I-II, Sindrom hiperdinamic. În IV-2015 – Fractură închisă a corpului sternului. În XI-2016 se internează a II-a oară în IMSP IP Bălți cu Retard mental sever pe fond rezidual organic, Sindrom cerebroastenic pronunțat. În VI-2017 a fost internată ultima dată în IMSP IP Bălți cu Retard mental sever pe fond organic, Sindrom cerebroastenic.

Anamneza familială: fratele mai mare a fetei are patologie neurologică și reumatologică (mama nu cunoaște diagnosticul), mama este cu patologie cardiacă.

Istoricul vieții bolnavei. Evoluția sarcinii la mamă: mama suferă de Cardiopatie dismetabolică, la 4 luni de sarcină mama s-a aflat în staționar, la 7 luni de sarcină – risc de pierdere a sarcinii. Sarcina IV, Nașterea III, la termenul de 38-39 săptămâni, cu masa 3300 g, talia 50 cm, circulară de cordon ombilical în jurul gâtului o dată, strâns, copilul s-a născut cu anemie.

Dezvoltarea fizică – Retard motor (a stat greu pe șezute, a mers la 1,2 ani). Dezvoltarea psihică – Retard psihoverbal (la 4 ani nu vorbea).

Rezultate.

Copilul a fost examinat complex (teste biochimice de degradare musculară, reactanții de fază acută a inflamației, biomarkerii maladiilor de sistem, radiografia palmară). Starea generală grav-medie. Conștiința clară. Atitudinea neadecvată, dispoziția bună. Reflexele osteotendinoase sunt scăzute. Sindromul meningeal negativ. Dezvoltare fizică întârziată. Masa 29 kg (P=10-25%), talia 142 cm (P=25-50%), Indicele ponderal=0,85 (malnutriție gradul I), Indicele statural=0,97 (în limite normale), IMC=14,5 (P=5). Conștiința astenică. Tegumentele palide, uscate, țesutul adipos subcutanat slab dezvoltat. Mucoasele roze, umede, curate. Sistemul limfatic – ganglionii limfatici submandibulari 0,8 cm, mobili, indolori. Forma craniului obișnuită. Cutia toracică cilindrică. Extremitățile: mâinile reci, cianotice, umede – sindrom Raynaud. Coloana vertebrală – dereglări de ținută. Sistemul muscular – mialgii greu de apreciat. Statica

și mișcarea obișnuită, repede obosește. Organele senzitive: Ochii – conjunctiva roză. Auzul intact. Nasul – respirație liberă. Sistemul respirator: frecvența respirației – 20 respirații/min. Tuse nu prezintă. Pulmonii – auscultativ respirație aspră, raluri nu se auscultă. Sistemul cardiovascular: frecvența contracțiilor cardiace – 80 bătăi/min. Șocul apexian amplasat în spațiul V intercostal stâng pe linia medioclaviculară. Tensiunea arterială 90/55 mmHg la ambele mâini. Limitele cordului nu sunt deplasate. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Sistemul digestiv: vestibulul faringian imposibil de examinat din cauza necompliancei. Limba saburală. Abdomenul moale, indolor, ficatul +0,5 cm de la rebordul costal drept, elastic, indolor, splina nu se palpează. Scaunul o dată în 3 zile. Sistemul renourinar: micțiunile libere. Sm Pasternatchi negativ bilateral.

Date paraclinice.

Examenul biochimic al sângelui – fără modificări patologice. *Radiografia mâinii în două incidențe în regim digital*: Indicele radiocarpal=0,54. Eroziuni osoase și spații articulare îngustate nu se determină. Indicele osteoporotic=0,43. Se atestă o ușoară flexie în articulațiile interfalangiene proximale IV, V bilateral.

Radiografia plantei în două incidențe în regim digital: Structura osoasă osteopenică. Eroziuni sau pensări ale suprafețelor articulare nu se atestă. Ușoară tumefiere periarticulară la nivelul art. metatarsofalangiene I pe stânga. *Ultrasonografia abdominală și a tractului urinar* – fără modificări patologice. *Ultrasonografia cardiacă M-mode și bidimensională în timp real*: Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng în limitele normei. Frația de ejeție a ventriculului stâng 71%. Frația de scurtare a ventriculului stâng 39%. Cordaj fals în cavitatea ventriculului stâng. Valva mitrală ușor indurată. Prolaps valvular mitral gradul I (4 mm). Insuficiența valvei tricuspide gradul I. Presiunea în artera pulmonară 25 mmHg.

Consultația medicului neurolog: Diagnosticul – Sindromul Angelman, Retard mental sever, Retard fizic.

Examenul clinic, anamneza bolii, studiul paraclinic a înfirmat o maladie reumatică. A fost suspectată o maladie neuromusculară genetică. Consultul medicului neurogenetician denotă: retard mental, retard fizic, tulburări de comportament, râs nemotivat. Fenotipic: dismorfism cranio-facial, ochi mici, înguști, sprâncene groase, râs nemotivat, retard mental, fantele palpebrale simetrice, mișcările globilor oculari în volum deplin, după ciocănaș nu urmărește, fața simetrică, deglutiția păstrată, hipertrihoză palmară. Suspectat: Sindromul Angelman, retard mental sever, retard fizic gradul I, tulburări de comportament,

tulburare de dezvoltare a vorbirii și limbajului, sindrom Raynaud, dereglarea mineralizării osoase. S-a recomandat studiul genetic planificat.

Discuții.

Cazul clinic descris mai sus s-ar putea include în sindromul Angelman prin prezența criteriilor de diagnostic: debut pediatric; întârziere în dezvoltarea psiho-motorie severă; comportament specific cu zâmbet/râs frecvent, personalitate excitabilă, aparent veselă, hiperactivitate; tulburare de vorbire și limbaj; scolioză; constipație.

Concluzie.

La un copil cu retard psihomotor, verbal, fizic în prezența artralgiilor se recomandă consultul medicului genetician pentru diagnosticul diferențial cu o patologie neuromusculară ereditară.

Bibliografie

1. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2010, 154C(3), pp. 365-76. doi: 10.1002/ajmg.c.30273. Review.
2. Gentile J. K., Tan W. H., Horowitz L. T., Bacino C. A., Skinner S. A., Barbieri-Welge R., Bauer-Carlin A., Beaudet A. L., Bichell T. J., Lee H. S., Sahoo T., Waisbren S. E., Bird L. M., Peters S. U. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations. *J Dev Behav Pediatr.*, 2010, 31(7), pp. 592-601. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ee408e.
3. Tan W. H., Bacino C. A., Skinner S. A., Anselm I., Barbieri-Welge R., Bauer-Carlin A., Beaudet A. L., Bichell T. J., Gentile J. K., Glaze D. G., Horowitz L. T., Kothare S. V., Lee H. S., Nespeca M. P., Peters S. U., Sahoo T., Sarco D., Waisbren S. E., Bird L. M. Angelman syndrome: mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A.*, 2011, 155A(1), pp. 81-90. doi: 10.1002/ajmg.a.33775.
4. Williams C. A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2010, 154C(4), pp. 432-7. doi: 10.1002/ajmg.c.30278. Review.
5. Dagli A., Buiting K., Williams C. A. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol.*, 2012, 2(3-5), pp. 100-112.
6. Williams C. A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, 2012, 154C(4), pp. 432-7.
7. Williams C. A., Driscoll D. J., Dagli A. I. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med.*, 2010, 12(7), pp. 385-95.

REVIUL LITERATURII

© Ina Palii^{1,2}, Eva Gudumac^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Tatiana Raba², Angela Ciuntu^{1,2},
Lucia Pîrțu^{1,2}, Iulia Rodoman^{1,2}, Adrian Chiriac¹, Ilona Cucu³, Dina Bujor^{1,2}.

**INA PALII^{1,2}, EVA GUDUMAC^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}, TATIANA RABA², ANGELA CIUNTU^{1,2},
LUCIA PÎRȚU^{1,2}, IULIA RODOMAN^{1,2}, ADRIAN CHIRIAC¹, ILONA CUCU³, DINA BUJOR^{1,2},**

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, secția Malformații cardiace congenitale

SUMMARY

CARDIAC AND RENAL IMPAIRMENT IN OCCULT VIRAL HEPATITIS B, SEROPOSITIVE FORM. DIAGNOSTIC CONFUSION. CASE PRESENTATION AND LITERATURE REVIEW

Key words: nephritic syndrome, hypertension, viral hepatitis B.

Hepatitis B virus infection is a major public health problem worldwide, affecting about 400 million people around the world [1,7,9,18]. About 20% of patients with HBV infection have a wide range of extrahepatic damages that include systemic, renal, cardiovascular, cutaneous, cerebral, hematological, immunological abnormalities, etc [2,9,12,13,14,19,20]. The authors review data from the literature and present the clinical case of a 1-year-old patient diagnosed with renoparenchymal malignant hypertension possibly induced by reactivated occult viral hepatitis B, with high viremia and extrahepatic impairment (cardiovascular, renal and brain). The patient is hospitalized with clinical manifestations of toxic and infectious syndrome, intestinal transit disorders, abdominal colic, blood pressure values up to 200/120 mmHg, nephritic syndrome, iron deficiency anemia gr. II. The selective aortography excluded the renovascular cause of hypertension. MRI reveals suspicious imaging signs for inflammatory changes in the bilateral renal parenchyma, more pronounced on the right and diffuse abdominal lymphadenopathy. The laboratory examination shows marked hepatocytolysis syndrome and high viremia expressed by quantitative HBV DNA with extremely high values. In evolution, against the background of antihypertensive, nephro- and hepatoprotective treatment, the BP values and renal function are normalized, the hepatocytolysis syndrome and HBV viremia persist. The multidisciplinary approach allowed the identification of the possible cause of hypertension and inflammatory changes in the bilateral renal parenchyma, permise for starting antiviral therapy.

REZUMAT

AFECTAREA CARDIACĂ ȘI RENALĂ ÎN HEPATITA VIRALĂ B OCULTĂ, FORMA SEROPOZITIVĂ. CONFUZIE DIAGNOSTICĂ. PREZENTARE DE CAZ ȘI REVISTA LITERATURII

Cuvinte-cheie: sindrom nefritic, hipertensiune arterială, hepatită virală B.

Infecția cu virusul hepatitic B reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, afectând circa 400 milioane locuitori de pe întreg mapamondul [1,7,9,18]. Aproximativ 20% din pacienții cu infecția VHB prezintă un spectru larg de leziuni extrahepatice care include patologia sistemică, renală, cardiovasculară, cutanată, neurologică, hematologică, anomalii imunologice etc. [2,9,12,13,14,19,20]. Autorii efectuează o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate și prezintă cazul clinic al unei paciente în vârstă de 1 an diagnosticată cu hipertensiune arterială malignă renoparenchimatoasă posibil indusă de hepatită virală B ocultă reactivată, cu viremie înaltă și afectarea extrahepatică (cardiovasculară, renală și cerebrală). Pacienta a fost internată pentru manifestări clinice ale sindromului toxic și infecțios, dereglări de tranzit intestinal, colici abdominale, valori tensionale de până la 200/120 mmHg, sindrom nefritic, anemie fierodeficitară gr. II. La aortografia selectivă a fost exclusă cauza renovasculară a HTA. RMN a relevat semne imagistice suspecte pentru schimbări inflamatorii la nivelul parenchimului renal bilateral, mai accentuat pe dreapta și limfadenopatie abdominală difuză. La examenul de laborator s-a atestat sindromul de hepatocitoliză pronunțată și viremie înaltă exprimată prin ADN VHB cantitativ cu valori extrem de mari. În evoluție, pe fundal de tratament antihipertensiv, nefro- și hepatoprotector s-au normalizat valorile TA și funcția renală, persistând sindromul de hepatocitoliză și viremie VHB. Abordarea multidisciplinară a permis identificarea cauzei posibile a HTA și depistarea schimbărilor inflamatorii la nivelul parenchimului renal bilateral, deciderea inițierii terapiei antivirale.

Introducere.

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, afectând circa 400 milioane de locuitori de pe întreg mapamondul, cu aproximativ 600.000 decese anual [1,7,9,18]. Actualmente, datorită perfectării tehnologiilor de diagnostic, elaborării și implementării unor noi programe eficiente de vaccinare, în multe țări s-a obținut o scădere semnificativă a incidenței cazurilor noi de infectare. Cu toate acestea, infecția cu VHB rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel mondial [1,2,7,10,15]. Studiile recente din domeniu arată că una din 4 persoane cu statut de purtător cronic al VHB va dezvolta complicații severe pe parcursul vieții [1,2]. Conform datelor din literatura de specialitate, anual numărul de cazuri noi raportate în rândurile populației pediatrice este în continuă scădere, fapt cauzat, posibil, de evoluția latentă sau asimptomatică a bolii la această vârstă [1,2,18].

Mai multe studii recente au raportat că circa 20% din pacienții cu infecția VHB prezintă un spectru larg de manifestări extrahepatice cu impact negativ în durata și calitatea vieții bolnavilor. Printre acestea se enumeră patologia cutanată, renală (glomerulonefrită), cardiacă (miocardită), cerebrală (encefalopatie, neuropatie), maladii de sistem (poliartralgi, artrite polimiozită, vasculită), anemie aplastică [2,9,12,13,14,19,20]. Virusul are rezervoare extinse de replicare extrahepatică. Proteine și acizi nucleici ai VHB se depistează în mai multe țesuturi extrahepatice, inclusiv în ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, rinichi, colon, stomac, piele, glanda tiroidă, pancreas, testicule, ovare, creier, inimă, țesut pulmonar etc. Replicarea VHB a fost identificată în țesutul endotelial lezat la pacienții cu afectare extrahepatică, fapt care indică că acesta poate fi unul dintre țesuturile față de care VHB manifestă tropism în afectarea extrahepatică [7,9-13,21]. Afectarea renală reprezintă o importantă manifestare extrahepatică a infecției cu VHB, fiind raportată la circa 3-20% din pacienții cu infecție cronică HBV [2,10,12,13,15,17]. Există studii și dovezi științifice care demonstrează că VHB ar putea afecta și sistemul cardiovascular, fiind implicat în dezvoltarea miocarditei, cardiomiopatiei și a sindromului de insuficiență cardiacă, deși aceste mecanisme patofiziologice nu sunt complet elucidate. Wang și colab. au raportat niveluri mai ridicate ale NT-proBNP, care creșteau în paralel cu progresarea sindromului de insuficiență cardiacă la pacienții cu VHB/VHC și care nu prezentau simptomatologie de insuficiență hepatică [6,9].

Material și metode.

Prezentăm cazul clinic al pacientei X, cu vârsta de 1 an, internată în Clinica de Cardiologie a IMSP IMșiC cu hipertensiune arterială malignă pentru evaluare clinico-paraclinică, inclusiv prin tehnici imagistice și de laborator pentru estimarea cauzei HTA și stabilirea unui management terapeutic adecvat.

Scopul.

Scoaterea în evidență a cauzei HTA la o pacientă cu hepatită virală B ocultă reactivată, cu afectare multiorganică: cardiacă, renală, cerebrală, elucidarea problemelor legate de acest diagnostic.

Rezultate.

Pacienta în vârstă de 1 an, a fost internată în Clinica de Cardiologie a IMSP IM și C, cu manifestări clinice specifice sindromului dispeptic și toxiinfecțios pronunțate, exprimate prin vome repetate, anorexie, hiporexie, fatigabilitate, somnolență accentuată, irascibilitate, dereglări de tranzit intestinal și colici abdominale. În antecedente, pe perioada ultimei luni, pacienta a fost diagnosticată cu Nefrită tubulo-interstițială de tip mixt, dar cu funcția renală păstrată, sindrom hipertensiv și miocardită acută manifestată prin afectarea funcției de pompă a miocardului ventriculului stâng (fracția de ejeție a VS prăbușită - 47%), dar fără dereglări de ritm. Datele anamnestice: copilul s-a născut de la a II-a sarcină, a II-a naștere. Sarcina, pe tot parcursul ei, a evoluat pe fundal de anemie fierodeficitară, mama fiind diagnosticată cu Ag HBs pozitiv cu 4 ani în urmă. Nașterea a avut loc la termenul de 36-37 s.g., per vias naturalis, fătul cu circulară de cordon în jurul gâtului, mâinii și piciorului pe dreapta. Greutatea la naștere - 3145 g, talia - 51 cm. Copilul a fost alimentat la sân până la vârsta de 1 an. Vaccinat la termenul prevăzut de calendarul național, inclusiv cu anti-VHB1 în primele 24 de ore, ulterior i-au fost administrate încă 3 doze, conform schemelor prevăzute. Prima sarcină la mamă a evoluat pe fundalul portajului de AgHBs diagnosticat ocazional, soldată cu nașterea unui copil la care recent, la vârsta de 4 ani, a fost confirmată primar hepatita virală B cronică, forma AgHBe pozitivă. Tatăl copilului se consideră sănătos. Episoade de hepatită acută la membrii familiei nu au fost constatate anterior.

La examenul clinic și paraclinic s-au depistat edeme suborbitale, paloare accentuată a tegumentelor și desen marmorat al extremităților, turgor cutanat diminuat, țesutul adipos slab dezvoltat, deficit ponderal gr. I, valori crescute ale TA în diapazonul 160-220/100-120 mm Hg, zgomotele cordului ritmice, tahicardice, ușor atenuate și suflu sistolic la baza cordului gr. II (VI), zgomotul II accentuat în focarul aortei. Ficatul +1,5 cm mai jos de marginea rebordului costal, de consistență elastică, suprafața netedă, marginea rotunjită.

Copilul a fost investigat conform standardului, care prevede: hemoleucograma, sumarul urinei, probele hepatice, testele de coagulare, bilirubinemia, determinarea parametrilor: fosfataza alcalină, proteina C-reactivă, amilaza, ureea, creatinina, ionograma, CK MB, LDH, metanefrine plasmatice și urinare, renina serică, aldosteronul seric și raportul aldosteron/renină, marcherii VHB și VHC, ECG și tehnici imagistice ca ultrasonografia cardiacă în regim Doppler, ecografia organelor abdominale și retroperitoneale, CT a abdomenului cu contrastare dinamică, aortografia selectivă (pulmonară), RMN abdominal.

În urma investigațiilor efectuate s-a estimat că pacienta prezenta anemie fierodeficientă gr. II, leucocitoză cu neutrofilie, trombocitoză, reactanții fazei acute sporțiți, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hipocalciemie, transaminazele ușor crescute; ureea, creatinina, lipidograma, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină și amilaza – fără devieri de la valorile de referință. Marcherii injuriei miocardice la acel moment nu indicau modificări patologice. În urină – leucociturie, cilindruerie, eritrociturie, proteinurie, hipocalciurie, hiponatriurie. La examinarea fundului de ochi, s-a constatat îngustarea segmentară minimă a arterelor și arteriolelor, caracteristică stadiului I al retinopatiei hipertensive. Examenul ecocardiografic a decelat semne concludente de remodelare cardiacă pe un cord idemn – cavitatea VS ușor dilatată, hipokinezia și hipertrofia ușoară a SIV, funcția de pompă a miocardului VS scăzută (FE a VS – 47%). Ecografia organelor abdominale și retroperitoneale a evidențiat parenchimul renal cu ecogenitate nesemnificativ crescută, sistemul colector nedilatată și indurația pereților. Ținând cont de recomandările Ghidurilor internaționale cu privire la managementul și screeningul HTA la copii și adolescenți, au fost examinate cauzele posibile ale HTA secundare depistată la pacientă. Astfel, în cadrul examinărilor paraclinice a fost apreciată concentrația metanefrinelor urinare și plasmatice fracționate care s-au dovedit a fi în limite normale. Reieșind din mecanismele etiopatogenetice ale HTA, s-au apreciat și valorile reninei plasmatiche directe și indicele aldosteronului seric, componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, acestea fiind considerabil sporite, înregistrând valorile >5000 μ UI/mL și respectiv 128 ng/dL. Indicele raportului aldosteron/renină constituia 0,025, fiind sugestiv pentru ischemie renală cu hiperaldosteronism secundar. Având în vedere cauzele hiperaldosteronismului secundar, pentru excluderea certă a cauzei renovasculare de HTA malignă, precum și a coarctației de aortă, s-a recurs la examinarea prin AngioCT cardiac și abdominal. Datele tomografiei computerizate au evidențiat hipoplazia severă a arterei hepatice comune, stenoza moderată difuză a aortei abdominale la nivel renal și infrarenal, stenoza moderată difuză a arterelor renale bilateral, mai pronunțat pe dreapta, modificări atrofile renale bilaterale, calcifierea parietală difuză a vezicii biliare. În scopul precizării diagnosticului, copilul a fost examinat prin **aortografie selectivă**. S-a constatat că aorta este permeabilă pe tot parcursul său, iar stenoza pe arterele renale, trunchiul celiac, artera mezenterică nu se determină, date care au permis excluderea cauzei renovasculare a HTA. Pentru stabilirea cauzei HTA, s-a efectuat RMN abdominal, în cadrul cărui au fost identificate semne pentru arii focale 7x8 mm de restricție a difuziunii la nivelul parenchimului renal bilateral, dar mai accentuat pe dreapta, suspect pentru schimbări inflamatorii și limfadenopatie abdominală difuză.

Indicațiile terapeutice au fost fundamentate pe criterii clinice și paraclinice, inclusiv ecografice, pe monitorizarea

marcherilor de laborator. S-a indicat regim alimentar hiposodat, terapie de detoxicare, antioxidante, antibioterapie cu cefalosporine de generația a III-a (ceftriaxon), tratament nefroprotector și antihipertensiv cu IECA, blocanți ai canalelor de Ca^{2+} și antagoniști ai aldosteronului.

Pe fundal de tratament, valorile TA s-au normalizat, încadrându-se în culouarul percentilic 50-75, dar în dinamică la copil s-a identificat hepatomegalie (ficatul +3,0 cm), ficatul de consistență dur-elastică, cu suprafața netedă, marginea rotunjită, nedureros la palpare. S-au analizat rezultatele testelor de laborator, care au evidențiat persistența anemiei fierodeficientă gr. II, sindrom de hepatocitoliză severă cu transaminaze crescute (de 10-15 ori depășeau valorile normale), marcherii injuriei miocardice ușor crescuți, sindrom hepatopriv manifestat prin hipoproteinemie, hipofibrinogenemie și hipoprotrombinemie, sindrom de colestază absent; lipidograma, ionograma, sumarul urinei și proba Niciporenko – fără devieri de la intervalul valorilor de referință, RFG calculată conform formulei Schwartz – 84 ml/min/1,73m². La examenul ecografic repetat al organelor abdominale s-a evidențiat hepatomegalie și absența semnelor de hipertensiune portală. Ecocardiografia cu Doppler color a relevat o dinamică pozitivă, comparativ cu investigațiile efectuate în cadrul internărilor precedente, cavitățile cordului nu erau dilatate, cu restabilirea funcției de pompă a miocardului. La ECG s-au evidențiat dereglări ale procesului de repolarizare cu tahicardie sinusală.

În baza prezenței sindromului de citoliză severă, a hepatomegaliei evaluate prin examene fizice și imagistice, precum și a limfadenopatiei abdominale difuze, a fost suspectat tabloul clinic al unei hepatite infecțioase și a fost inițiat tratament hepatoprotector și de detoxicare cu scop de reducere a metaboliților toxici. Ca rezultat, evoluția clinico-paraclinică a fost cu dinamică ușor pozitivă (hepatomegalia în regresie cu 2,5 cm, sindromul de citoliză în ușoară regresie). Rezultatele imunologice preventive la marcherii VHB, odată cu constatarea anti-HBc sumar pozitiv pe fundalul AgHBs negativ, precum și datele anamnestice epidemiologice familiale au fost sugestive pentru hepatită virală B. La copil a fost presupusă forma ocultă de infecție cu VHB cu risc de transmitere perinatală. Următoarea investigație a fost examenul ADN VHB cantitativ în plasmă. Rezultatele obținute atestă ADN VHB în timp real pozitiv, cu 1 418 771 300 copii/ml sau 834 571 352 UI/ml, ceea ce a confirmat prezența hepatitei virale B cronice oculte în formă seropozitivă. Aceste criterii constituie o indicație cu grad de recomandare B pentru prescrierea terapiei antivirale cu analogi nucleotidici (lamivudină). Pe baza semnelor clinice, a datelor de laborator, anamnestice și a datelor ADN VHB cantitativ, a fost **confirmat diagnosticul**: Hepatită virală B ocultă (risc de transmitere perinatală), gr. III de activitate, forma seropozitivă, reactivare VHB, viremie înaltă. Insuficiență hepatică absentă (IH₀), cu afectare extrahepatică. Miocardită în cadrul infecției virale, evoluție acută, forma moderată. Hipertensiune arterială malignă stadiu II, secundară,

renoparenchimatoasă. Cardiopatie hipertensivă. Insuficiență cardiacă clasa funcțională II NYHA/Ross cu fracția de ejeție scăzută (FE a VS – 47%), stadiul B conform AHA/ACC. Hiperaldosteronism secundar. Anemie fierodeficientă gr II. Limfadenopatie abdominală difuză. Pacientul a fost consultat repetat multidisciplinar de nefrolog, gastroenterolog-hepatolog, endocrinolog, chirurg.

A fost inițiată terapia sindromală cu dietoterapie, hepatoprotectoare, antioxidante, cu continuarea tratamentului antihipertensiv, nefroprotector și antianemic sub monitorizarea strictă a funcției hepatice, renale și cardiovasculare. Terapia antivirală cu analogi nucleotidici (*lamivudina*) s-a recomandat a fi inițiată în timp, doar în cazul restabilirii funcției renale, al absenței semnelor de insuficiență hepato-celulară și diminuării ALT și AST.

Discuții.

Cazul clinic prezentat a fost unul dificil în plan de diagnostic inițial, deoarece în debutul maladiei nu au fost prezente simptome hepatice, creșterea nesemnificativă și tranzitorie a aspartataminotransferazei fiind atribuită afectării cardiace din cadrul HTA. Modificările la nivelul parenchimului renal pe fundalul HTA diagnosticate primar posibil au evoluat ca o manifestare clinică extrahepatică în cadrul infecției oculte (latente) preexistente cu virusul hepatitic B, transmisă vertical de mama infectată cu VHB și nedagnosticată în primul an de viață. Formarea de complexe imune circulante și depozitarea lor la nivelul membranei glomerulare, fapt ce ar putea fi confirmat histologic prin biopsie renală, au contribuit la dezvoltarea HTA maligne. HTA, la rândul său, a determinat afectarea renală, cardiacă și cerebrală. Afectarea cardiacă era determinată atât de valorile tensionale înalte cât și de prezența infecției virale cu VHB. În sprijinul acestor ipoteze vin datele de literatură prezentate în cadrul revistei literare de mai jos. Afectarea renală a fost prezentă, dar nu atât de exprimată, fiind interpretată inițial drept o afectare a organelor-țintă în cadrul HTA maligne.

Virusul hepatitei B, un virus ADN circular, parțial dublu catenar, face parte din familia Hepadnaviridae care se replică prin revers-transcrierea ARN-ului pregenomic încapsidat cu ajutorul polimerazei virale [18]. Porțiunea interioară a virionului conține antigenul de bază al hepatitei B (AgHBc), nucleocapsidul, care codifică ADN-ul viral și un antigen nestructural, numit antigenul "e" al hepatitei B (AgHBe), un antigen solubil neparticulat derivat din AgHBc prin autoclivare proteolitică. AgHBe servește ca un marker al replicării virale active și, de obicei, se corelează cu nivelul ADN-ului VHB. Replicarea VHB are loc predominant în ficat, dar el apare și în limfocite, splină, rinichi și pancreas. La suprafață virusul este constituit dintr-un înveliș lipoproteic, care conține antigenul de suprafață al VHB (AgHBs), niște formațiuni sferice sau tubulare care, atunci când se produc în exces, se desprind de membrană și circulă liber în serul sangvin. Anticorpul împotriva AgHBs (anti-HBs) apar după eliberarea HBsAg sau după imunizare. Prezența AgHBs mai mult de

6 luni este definită ca infecție cronică cu VHB [1,16,18]. Se estimează că aproximativ două miliarde de persoane din întreaga lume prezintă dovezi despre infecții anterioare sau prezente cu virusul hepatitei B (VHB), iar 400 milioane de persoane sunt purtătoare cronice [1,18]. Prevalența generală a AgHBs este raportată la 3,6%, variind în funcție de zona geografică. Gama largă a prevalenței pacienților cu HVB cronică în diferite părți ale lumii este în mare parte legată de diferențele de vârstă la momentul infectării, ceea ce este direct proporțional cu riscul de cronicizare. Rata de progresie de la infecția cu VHB acută la cronică este de aproximativ 90 la sută pentru infecția dobândită perinatal [1], 20 - 50 la sută pentru infecția dobândită la vârsta între unu și cinci ani și mai puțin de 5 la sută pentru infecția dobândită la vârsta de adult [1].

Transmiterea perinatală a VHB, de la mamă la copil, este cea mai frecventă cale de infectare a copiilor în zonele geografice cu prevalență ridicată [1]. Transmiterea pe cale orizontală, în special în copilăria timpurie, reprezintă majoritatea cazurilor de infecție cronică cu VHB în zonele cu prevalență intermediară, în timp ce în zonele cu prevalență scăzută, actul sexual neprotejat și consumul de droguri injectabile sunt principalele căi de răspândire a infecției la adolescenți și adulți. Privitor la infecția cronică latentă, ocultă, cu VHB la copii, ponderea ei în structura hepatitelor cronice virale B clasice, manifestările clinice, de laborator și particularitățile evolutive pe termen scurt și îndelungat datele sunt limitate, atât în plan național cât și internațional [16].

Evoluția clinică a infecției cu VHB este determinată de interacțiunea statusului de replicare virală și răspunsul imun al gazdei [1,18]. Spectrul manifestărilor clinice ale infecției cu VHB variază atât în cazul formelor acute, cât și în cele cronice. În faza acută, manifestările variază de la hepatită subclinică sau anicterică la hepatită icterică și, în unele cazuri, hepatită fulminantă; în timpul fazei cronice, manifestările variază de la o stare de purtător asimptomatic până la hepatită cronică, ciroză și carcinom hepatocelular [1,18,20]. Aproximativ 70 la sută dintre pacienții cu infecție HVB au hepatită subclinică sau anicterică, în timp ce 30 la sută dezvoltă hepatită icterică. Manifestările extrahepatice pot apărea atât în infecția acută cât și în cea cronică, dezvoltându-se la circa 10-20 la sută dintre pacienții cu infecție cronică cu VHB [1,2,10,14,18,20]. Mai multe studii postulează că dezvoltarea manifestărilor extrahepatice coincide cu seroconversia și replicarea virală masivă din cadrul hepatitei acute cu VHB sau în primele luni de infecție. [2] Mecanismele patogenetice din cadrul afectării extrahepatice nu sunt pe deplin elucidate, însă, conform datelor din literatura de specialitate, există două ipoteze care explică dezvoltarea leziunilor extrahepatice asociate infecției cu VHB. Prima, și cea mai bine argumentată, ipoteză susține că majoritatea manifestărilor sunt mediate imunologic prin producția de autoanticorpi sau formarea de complexe imune circulante sau in situ. Cea de-a doua ipoteză susține că dezvoltarea leziunilor ar fi determinată de replicarea virală la nivel tisular. În sprijinul acestei ipoteze este adus ar-

gumentul că supresia replicării virale, spontană sau indusă de terapia antivirală, este frecvent însoțită de rezoluția manifestărilor extrahepatice [1,2,10,14,15,18,20].

Cele două complicații extrahepatice majore ale HVB cronice sunt poliarterita nodoasă și boala glomerulară, iar într-o proporție mai mică se regăsește afectarea cardiovasculară, poliarticulară, pulmonară, cutanată și altele [2,12,13,15,19-21].

Miocardita reprezintă o maladie inflamatorie a miocardului în absența ischemiei predominant acută sau cronică [3,5,]. După cum am mai menționat, replicarea virusului hepatitic B s-a raportat că ar fi implicată în multe leziuni virale extrahepatice, dar cu toate acestea, mecanismul prin care VHB este trans-infectat în țesuturile extrahepatice și dezvoltarea leziunilor, precum miocardita asociată VHB, rămâne în mare parte necunoscut [24]. Într-un studiu efectuat de către Qifei și colab. s-a demonstrat că celulele progenitoare endoteliale (EPCs) din sângele cordului uman pot fi efectiv infectate in vitro cu VHB, iar transplantarea intravenoasă a acestora la șoareci cu infarct miocardic și ischemie renală acută modelate, rezultă în încorporarea VHB în țesutul cardiac lezat, pulmonii și țesutul endotelial al capilarelor renale [10]. În susținerea acestei ipoteze vine un alt studiu efectuat de către Mason și colab., care demonstrează replicarea virală a VHB la nivelul țesutului endotelial lezat al pacienților cu afectare extrahepatice. Aceste rezultate demonstrează faptul că EPCs servesc drept purtători de virus care mediază infecția cu VHB spre țesutul endotelial lezat, iar țesutul endotelial manifestă tropism pentru VHB, descoperire care ar putea oferi o explicație autentică pentru mecanismul de dezvoltare a miocarditei și a altor leziuni extrahepatice asociate VHB [23].

Afectarea renală.

Infecția cu VHB poate fi asociată cu o varietate de afecțiuni renale [1,2]. Cele mai frecvente trei tipuri de patologii renale rezultate în urma infecției cu VHB sunt: Nefropatia membranoasă; Glomerulonefrita membranoproliferativă și Poliarterita nodoasă [2,20]. Patologia renală asociată infecției cu VHB apare cel mai frecvent în zonele endemice în perioada copilăriei timpurii. Utilizarea pe scară largă a vaccinării împotriva hepatitei B a scăzut incidența nefropatiei membranoase asociate cu VHB și a glomerulonefritei membranoproliferative, oferind dovezi ale rolului patogenetic probabil al VHB [2]. Pacienții cu afecțiune renală legată de VHB, precum nefropatia membranoasă, sunt pozitivi pentru HBsAg, anti-HBc și HbeAg [2,13,15]. Deși o parte dintre acești pacienți au antecedente de hepatită activă, un mare număr dintre ei au doar creșteri ușoare până la moderate ale aminotransferazelor serice [2,17,20].

Nefropatia membranoasă secundară asociată cu VHB, la fel ca în cazul altor forme de nefropatie membranoasă, se prezintă de obicei cu proteinurie, care poate fi încadrată

în gama nefrotică, în timp ce unii pacienți pot prezenta doar proteinurie asimptomatică. Creatinina serică este în general normală sau aproape normală la prezentarea inițială, iar un procent mic dintre pacienți dezvoltă hipertensiune arterială, ca în cazul pacientei noastre. În comparație cu pacienții care au nefropatie membranoasă idiopatică sau primară, pacienții cu nefropatie membranoasă asociată cu VHB sunt mai susceptibili să prezinte hematurie microscopică și niveluri mai mici ale complementului [2,17,20]. Prezența histologică a depozitelor imune mezangiale sau subendoteliale, pe lângă localizarea subepitelială tipică, poate fi un indiciu care să sugereze nefropatie membranoasă secundară, și nu primară. La copii, nefropatia membranoasă asociată VHB se poate rezolva spontan odată cu apariția anticorpilor anti HbeAg liberi în circulație [2,19,21].

Diagnosticul de boală renală asociată cu VHB trebuie luat în considerare la toți pacienții cu statut de VHB necunoscut, care au dovezi de sindrom nefrotic sau glomerulonefrită sau la care biopsia renală depistează dovezi histologice de nefropatie membranoasă, glomerulonefrită membranoproliferativă. Acești pacienți trebuie testați pentru antigenul de suprafață al hepatitei B, ca parte a evaluării lor inițiale. În cazul în care testul este pozitiv, trebuie efectuate examinări suplimentare pentru identificarea antigenului seric al HVB (AgHBe) și a ADN HBV pentru a stabili starea replicativă virală [2,22]. Diagnosticarea corectă și precoce a bolii renale asociate cu VHB este foarte importantă, deoarece terapia cu glucocorticoizi și agenți citotoxici, care sunt terapii comune pentru formele primare ale tulburărilor de mai sus, poate să nu fie benefică la această categorie de pacienți, ci dimpotrivă, poate duce la reactivarea replicării VHB, hepatită fulminantă și insuficiență hepatică dacă se administrează fără terapie antivirală. La pacienții cu suspjecție la boală renală asociată cu HVB și ADN HBV seric detectabil sau AgHBe pozitiv, poate fi recomandată terapia antivirală (**gradul de recomandare 1B**) [2,12,15,22]. Există două opțiuni pentru terapia antivirală: interferon alfa (de obicei interferon pegilat [PegIFN] alfa) și analogii nucleotidici (NA). Un studiu pivot randomizat, care a inclus 288 de copii cu AgHBe (+), a arătat că tratamentul cu lamivudină timp de 52 de săptămâni a fost bine tolerat și a indus un răspuns virusologic în 23% din cazuri, comparativ cu 13% dintre copiii tratați cu placebo. Ghidurile actuale recomandă o abordare conservatoare a managementului și o evaluare atentă a tratamentului antiviral la copiii cu hepatită virală B cronică. INF nu mai este agentul de primă linie, în timp ce NA au recomandare prioritară la copiii cu HVBC. În circumstanțele actuale clare de HVBC clasică, cu AgHBe+, activitate biochimică și viremie înaltă, tratamentul cu NA poate fi administrat timp 5 ani, de asemenea cel puțin, 6-12 luni după seroconversia AgHBe și la nesfârșit, la pacienții care nu ating seroconversia AgHBe [22]. Seroconversia totală cu dispariția AgHBs și apariția în sângele pacientului a anti-HBs este considerată drept un

răspuns antiviral ideal. Durata optimă a tratamentului cu acești agenți rămâne necunoscută, iar efectele antivirale așteptate sunt dependente de toleranța remediului, de posibilele reacții adverse, precum și de nealterarea funcției de filtrare glomerulară a rinichilor [16].

Creșterea valorilor serice ale reninei și aldosteronului, cum este cazul pacientei investigate de noi, reprezintă o altă problemă medicală și poate fi explicată la momentul actual prin prezența sindromului de hiperaldosteronism secundar. Hiperaldosteronismul secundar se caracterizează prin activarea fiziologică a axei renină-angiotensină-aldosteron, ca mecanism homeostatic îndreptat spre menținerea concentrațiilor serice de electroliți sau a volumului de lichid în patul vascular. Hipoperfuzia renală de diferite cauze este factorul declanșator care stimulează sistemul renină-angiotensină, având drept consecință hipersecreția de aldosteron.

În cazul clinic prezentat, pot fi identificați mai mulți factori care explică modificările hormonale depistate. Anomaliile vasculare, chiar și în lipsa datelor certe pentru stenoza arterelor renale, pe fondul sindromului nefritic, cu hipertensiune arterială malignă, au determinat hipoperfuzie renală, inclusiv ca urmare a stenozei funcționale a arterelor renale. La fel, este posibilă și asocierea metabolismului scăzut al aldosteronului, având în vedere afecțiunea hepatică. Tratamentul hiperaldosteronismului secundar, în cazul dat, este cel al cauzei de bază.

Concluzii.

Infecția cronică cu VHB rămâne o entitate patologică importantă cu potențial agresiv chiar și în prezent, deși s-au implementat măsuri profilactice specifice prin vaccinare anti-HVB, s-au perfecționat tehnicile de diagnostic timpuriu prin Programe Naționale și au fost revoluționar revizuite schemele de tratament antiviral la copii. Diagnosticul de patologie renală asociată cu VHB trebuie suspectat clinic, la pacienții cu infecție HBV acută sau cronică, el fiind totodată confirmat imagistic, virusologic prin teste sugestive pentru boala glomerulară (de exemplu, proteinurie și/sau hematurie, leziuni renale acute sau alterarea funcției renale, cu sau fără hipertensiune și/sau edem).

Tratamentul etiopatogenetic în HVBC la copii rămâne în continuare o opțiune de bază în tratarea complexă a afecțiunilor asociate, deși tratamentul antiviral are tot mai mulți susținători. În lucrarea de față am urmărit să evidențiem imperiozitatea recunoașterii în timp util a acestei patologii, ca una dificilă în plan diagnostic și terapeutic, ca factor-cheie în managementul corect multidisciplinar al acestor complicații. Diagnosticul și procedeele farmacologice aplicate în fazele precoce pot să îmbunătățească prognosticul maladiei.

Particularitățile cazului prezentat.

Este un caz ce se remarcă prin evoluția bruscă, fără cauză imediată apreciată, cu simptomatologie foarte zgo-

motoasă și modificări importante multiorganice. Cazul clinic analizat pune în evidență complexitatea și severitatea leziunilor cardiace și renale, care adesea nu corespund cu simptomatologia la momentul internării în staționarul de cardiologie.

Bibliografie

1. Anna SF Lok, MD Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history; This topic last updated: Apr 02, 2018. [UpToDate]
2. Tak-Mao Chan, MD, FRCP; Anna SF Lok, MD Renal disease associated with hepatitis B virus infection; This topic last updated: Jun 07, 2018 [UpToDate]
3. Catherine K Allan, MD; David R Fulton, MD Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in children This topic last updated: Jan 28, 2019 [UpToDate]
4. Catherine K Allan, MD; David R Fulton, MD Treatment and prognosis of myocarditis in children; This topic last updated: Mar 26, 2019 [UpToDate]
5. Hari Tunuguntla, MD, MPH, Aamir Jeewa, MD, Susan W. Denfield, MD; Acute Myocarditis and Pericarditis in Children; January 21, 2019; Pediatrics in Review;
6. Inês Teixeira Farinha and Joana Oliveira Miranda; Myocarditis in Paediatric Patients: Unveiling the Progression to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure; Journal of *Cardiovascular Development and Disease*; Published: 8 November 2016; doi:10.3390/jcdd3040031 www.mdpi.com/journal/jcdd
7. Mehmet Demir; Canan Demir; Effect of hepatitis B virus infection on right and left ventricular functions; PMID: 22936196; Published: 2012.09.01; WWW.MEDSCIMONIT.COM;
8. Gabriel Fung, Honglin Luo, Ye Qiu, Decheng Yang, Bruce McManus; Myocarditis; January 7, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573;
9. MOHAMMAD SAIFULLAH PATWARY, KMHS SIRAJUL HAQUE, NUSRAT SHOAB, Cardiac Involvement of Hepatitis B and C Virus Infection; University Heart Journal, Vol. 8, No. 2, July 2012; [Pub Med];
10. Qifei Rong, Jun Huang, Enben Su, Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells; *Virology Journal* 2007, 4:36 doi:10.1186/1743-422X-4-36; [Pub Med];
11. Narayan Prasad and Manas Ranjan Patel; Infection-Induced Kidney Diseases; Frontiers in Medicine: www.frontiersin.org; November 2018 | Volume 5 | Article 327
12. Nishad Raveendran, Pankaj Beniwal, Amith Vijay Leon D'Souza; Profile of Glomerular Diseases associated with Hepatitis B and C: A Single-center Experience from India; Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2017;28(2):355-361. [Pub Med];

13. Qionghong Xie; Yan Li; Jun Xue; Zuquan Xiong; Renal Phospholipase A 2 Receptor in Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy; American Journal of Nephrology; Published online: June 13, 2015; Am J Nephrol 2015;41:345–353; DOI: 10.1159/000431331 [Pub Med];
14. Saeeda Baig and Mohiuddin Alamgir; The Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B Virus; Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2008, Vol. 18 (7): 451-457 [Pub Med];
15. Johnson RJ, Couser WG; Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. Kidney Int. 1990;37(2):663. [Pub Med];
16. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Chișinău, 2016. 179 p. ISBN 978-9975-57-200-2
17. Rajendra Bhimma Hoosen Mohamed Coovadia; Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy; Am J Nephrol 2004; 24:198–211; DOI: 10.1159/000077065 [Pub Med];
18. NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, TWENTY-FIRST EDITION ISBN: 978-0-323-52950-1; IE ISBN: 978-0-323-56890-6;
19. Fabrizi F, Cerutti R, Donato FM, Messa P; HBV infection is a risk factor for chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis; 2020 Feb 6. PMID: 32037008; DOI:10.1016 / j.rce.2019.10.010; [Pub Med]
20. Cristin Constantin Vere, Ion Rogoveanu, Costin Teodor Streba; Manifestări extrahepatice în hepatita virală B; Practica Medicală – Vol. VI, NR. 2(22), AN 2011
21. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2017 Jan-Feb 2017; 16(1):21-47.doi: 10.5604/16652681.1226813[Pub Med];
22. Evangelos Cholongitas , Konstantinos Tziomalos and Chrysoula Pipili Management of patients with hepatitis B in special populations; World J Gastroenterol. 2015 Feb 14; 21(6): 1738–1748. PMID: 25684938 [Pub Med];
23. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R: Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993, 18:781-9.
24. Ursell PC, Habib A, Sharma P, Mesa-Tejada R, Lefkowitz JH, Fenoglio JJ Jr: Hepatitis B virus and myocarditis. *Hum Pathol* 1984, 15:481-484.

REVENCO ADRIAN

ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR RENO-URINARE LA COPII

Una dintre cele mai importante probleme ale urologiei pediatrice sunt malformațiile sistemului urinar. Malformațiile congenitale reno-urinare la copil, cu predilecție cele renale, reprezintă în continuare un capitol dificil al urologiei și chirurgiei pediatrice. Deși există multe similitudini între malformațiile congenitale și patologii dobândite, totuși etiologia, patogenia, evoluția maladiei, complicațiile asociate, diferă considerabil, fiind o problemă cu un impact economico-social semnificativ pentru majoritatea țărilor lumii, inclusiv și pentru Republica Moldova, stabilirea diagnosticului prenatal constituie un avantaj în aprecierea cât mai precoce a tratamentului.

Conform OMS, în ultimii ani s-a observat o tendință a creșterii frecvenței anomaliilor obstructive congenitale, în special ale ureterelor. Conform autorilor Adamenco O.B. și Lopatchin N.A., malformațiile reno-urinare afectează 1% din numărul nou-născuților, iar 13-20% din decesele antenatale sunt asociate cu malformații ale aparatului reno-urinar. Conform datelor de ultimă oră, malformațiile congenitale reno-urinare sunt cauza dezvoltării Bolii Renale Cronice în 65% din cazuri [26].

Anomaliile de dezvoltare ale sistemului reno-urinar ocupă locul III în structura morbidității. Uropatiile obstructive constituie aproximativ 40% din toate embrio- și fetopatiile. Dereglări ale urodinamicii sunt mai frecvent întâlnite în segmentul pieloureteral, uretero-vezical și vezico-uretral, ce constituie un factor cauzal în asocierea pielonefritei cronice și dezvoltării Bolii Renale Cronice. Este cunoscut faptul, că procesul inflamator la nivelul sistemului urinar poate decurge ca pielonefrita apostematoasă, carbunculul și abcesul renal, fiind apreciate ca forme nozologice separate. Pătrunderea agentului patogen în rinichi poate să se producă atât pe cale hematogenă sau limfogenă, cât și ascendent – infecție urinară joasă (uretro-cistita). Inițiator al acestui proces inflamator este flora grampozitivă (stafilococul, streptococul, enterococul) sau flora gramnegativă (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis). Pielonefrita purulentă (apostematoasă, carbunculul renal, abcesul renal) prezintă o problemă clinică actuală în legătură cu răspândirea patologiei, dificultatea stabilirii diagnosticului în lipsa tabloului clinic specific, alegerea tacticii de tratament optime cu reabilitarea ulterioară a pacienților [30, 44].

Totodată malformațiile congenitale ale sistemului reno-urinar constituie cauza principală a invalidității și mortalității infantile. Morbiditatea constituie 3-6 la 1000 de nou-născuți, mai frecvent sunt prezentate de uropatii-

le obstructive ca: anomalii de dezvoltare a uretrei, joncțiunii pieloureterale, ureterocel [32,41,53,56].

Analiza surselor literaturii de specialitate, consacrate patogeniei malformațiilor congenitale reno-urinare indică cauza apariției hidronefrozei este stenoza segmentului pieloureteral, care se formează la etapa antenatală, ulterior conduc la modificări funcționale și distructive a țesutului renal și este cauza instalării ireversibil a BRC cu invalidizarea copiilor [14,18,29,36]. Conform unor autori, cauza modificărilor locale structurale a pereților ureterului în malformațiile congenitale renourinare constituie displazia țesutului conjunctiv, pe fondalul căruia se dezvoltă schimbări inflamatorii și sclerozante a parenchimului renal. Răspândirea acestor modificări caracterizează afectarea renală în fiecare caz concret și determină evoluția organului după corecția segmentului pieloureteral. De aceea, un rol important în hidronefroza îl are gradul schimbărilor displastice ale rinichiului [34]. Este demonstrată ipoteza „hipoxiei hemice” legată cu dereglarea agregării sistemului sanguin la pacienții cu malformații congenitale a aparatului urinar. La baza acestei ipoteze stă dereglarea utilizării oxigenului din patul sanguin, cu afectarea funcției nefrocitelor [7,40,57]. După părerea multor autori la pierderea completă a funcției renale conduce imaturitatea morfologică a țesutului renal pe fondalul malformației congenitale reno-urinare [43,47,51]. Există păreri, că destrucția parenchimului renal, scleroza rinichiului este condiționată de reflux nefropatia pe fondalul infecției permanente, cronice a urinei [48]. În literatura de specialitate sunt prezentate datele urmăririi pacienților cu megaureter obstructiv. Autorii sunt convinși, că patologia în cauză nu necesită în toate situațiile tratament chirurgical, deoarece deformarea ureterului fiind condiționată de dereglarea urodinamicii, poartă caracter funcțional și cu timpul dispare desinestătător [50,56]. Conform studiilor recente, cauza megaureterului obstructiv o constituie dereglarea activității de contracție a ureterului. Administrarea preparatelor metabolice, patogenice sunt direcționate la activarea alimentării cu energie a musculaturii netede a ureterelor [6,10,54,55].

Conform datelor din literatura de specialitate, la formarea uropatiilor malformative acționează totalitatea factorilor biochimici ca citochinele, factorii de creștere, etc., care contribuie la displazia structurii renale. Este cunoscut faptul, că enzima TGF – s1 este indicator al sclerozei renale în refluxul vezico-ureteral. [27,32,43]. Cercetările denotă că malformațiile congenitale și afecțiunile

reno-urinare la copil reprezintă anomalii structurale și funcționale, ca rezultat a unor interacțiuni a factorilor, care pot genera perturbări în embriogeneză la diferite etape de dezvoltare intrauterină [24,45].

Publicațiile recente din literatura de specialitate atestă date importante din punct de vedere al epidemiologiei, uropatiile malformative la copil se situează pe locul 2-3 în structura morbidității generale [34]. Din toate anomaliile congenitale fetale depistate la autopsie, uropatiilor malformative le revine aproximativ 14,1%, iar rata malformațiilor reno-urinare constituie peste 18% [12,42].

Astfel, anomaliile embriofetale se dezvoltă în decursul evoluției sarcinii.

Anomaliile fetale structurale apar, predominant, în embriogeneză (perioada critică a sarcinii). Restricția de creștere fetală constituie 20-30% simetrică, apare precoce, până în săptămâna a 20-a, 70 – 80% asimetrică, apare tardiv, după săptămâna a 28-a. Anomaliile fetale structurale apar ca urmare a unor tare genetice cu defecte ale dezvoltării unui organ sau a unei părți din organism, a unor condiții de mediu extern teratogen, care induc mutații genetice sau interferează inducțiile intracelulare, mecanismele moleculare de reglare, manifestate prin defecte enzimatic și malformații. Efectul nociv al teratogenelor este influențat de 3 categorii de factori: Primul este momentul expunerii: stadiul embriogenezei; în perioada fetală, sensibilitatea la teratogene scade progresiv; al doilea – manifestările morfopatologice sunt induse prin acțiuni preferențiale pe anumite ținte tisulare – cele mai sensibile tipuri de organe; al treilea – nocivitatea teratogenelor este dependentă de tipul lor, de mecanismul de acțiune particular (inclusiv medicamentos) și de doză [17,20].

Oligohidramniosul este marorul cel mai pertinent al restricției de creștere fetală, având un risc înalt de deformare a fătului. Diabetul matern poate fi asociat, la copil, cu malformații structurale severe – agenezia de sacru sau anomaliile renale (ex. displazia renală multichistică) [13,19,25]. În timp ce retardul de creștere intrauterină este adesea însoțit de diverse anomalii reno-urinare, greutatea mică la naștere corelează cu un număr mic de nefroni funcționali; copiii cu greutate mare la naștere pot suferi de sindromul Beckwith - Wiedermann. Prezența doar a unei artere ombilicale la nou-născut poate fi asociată cu anomalii renale în 30% din cazuri (ex. aplazia/hipoplazia renală sau extrofia de vezică). Greutatea placentei care depășește 25% din greutatea copilului în momentul nașterii este sugestivă pentru un sindrom nefrotic congenital [2].

Conform datelor ultimilor studii, dezvoltarea pieloectaziei este condiționată de: anamneza somatică dificilă – în 67.5% din cazuri, anamneza ginecologică și obstetricală – în 55.6% din cazuri, polihidramnion – în 21.5%, iminență de avort – în 44.3%, toxicoză – în 16%, gestoza – în 18.1%, anemie – în 21.5%, infectarea cu infecție genitală – în 40.9% din cazuri, hipoxie cronică intrauterină a fătului – în 35.6%, insuficiența fetoplacentară – în 41.6% din cazuri, retard intrauterin – în 19%, prematuritate – în 9.5%. [4,5].

Modificările aparatului urogenital pot avea loc la diferite etape de evoluție embriologică (pro-, mezo-, metanefros-). Apariția diverselor anomalii pot fi cauzate de defecte în dezvoltarea metanefrosului, perturbări în dezvoltarea mugurilor ureterali și a vaselor, separarea incompletă a maselor metanefrotice. Este cunoscut faptul, că la baza fibrozei renale se află modificarea țesutului tubulointerstițial, care determină progresarea Bolii Renale Cronice, manifestându-se prin inflamația interstițială bacteriană și abacteriană cu implicarea tubilor renali, vaselor limfatice și sangvine. Consecința acestui proces este reprezentat de fibroza interstițială, atrofia tubilor cu scleroza glomerulilor, care reprezintă baza de dezvoltare a reflux nefropatiei [49].

Cea mai frecventă malformație congenitală a sistemului urogenital diagnosticată prenatal este **hidronefroza** care prezintă o frecvență de 2,8 cazuri la 1000 de nou-născuți, ceea ce constituie aproximativ jumătate din toate anomaliile congenitale ale rinichilor. La sexul feminin, acest defect de sistem urinar este diagnosticat de 1,5 ori mai frecvent decât la sexul masculin. Hidronefroza unilaterală se întâlnește mult mai des, predominant pe stânga decât bilateral [28,33,41]. Conform datelor lui Zorcenco S.N. (2008) - 15-25% dintre cazuri procesul este bilateral.

Hidronefroza se definește ca distensia bazinetului și a calicelor în raport cu un obstacol organic sau funcțional al joncțiunii pielo-ureterale, cu atrofia progresivă a parenchimului renal [11].

Termenul de hidronefroza a fost propus de către Rayner, în 1841. Pentru prima dată Frank Hinman, a efectuat studii științifice pe problema hidronefrozei și a confirmat că obstrucția ureterului duce la dezvoltarea hidronefrozei. Anomaliile joncțiunii pielo-ureterale în 75% din cazuri duc la dezvoltarea hidronefrozei. Veropotvelean N. raportează o frecvență de 21,7 cazuri la copil a pieloectaziei, iar a hidronefrozei de 2,8 cazuri la 1000 de nou-născuți [31].

Este stabilit că printre factorii cauzali ai disfuncției joncțiunii pielo-ureterale sunt cei extrinseci și intrinseci, dar și de caracter funcțional [8,16,46].

Factorii intrinseci sunt: stenoza, atreziile joncțiunii pielo-ureterale și valvele ureterale „Ostling” [10,21].

Factorii extrinseci sunt: inserția înaltă a ureterului în bazinet, vase aberante, sau vase polare anormale „Ekehorn” din artera renală sau din aortă, care încrucișează anterior sau posterior joncțiunea pielo-ureterală; bridele fibroase congenitale sau dobândite, care fixează joncțiunea pielo-ureterală la bazinet sau la polul renal inferior etc. [28]. Displaziile neuromusculare la nivelul joncțiunii pielo-ureterale constituie factorii de risc funcționali [31]. Este demonstrat că musculatura netedă este înlocuită congenital cu fibre de colagen sau lipsesc fibrele musculare, conducând la disfuncția undelor peristaltice prin joncțiunea pielo-ureterală. Astfel, urodinamica din bazinet în ureter se dereglează. Inițial tulburările sunt funcționale, ca mai apoi, ca rezultat al ischemiei se dezvoltă fibroză și stenoza organică.

Studiile raportează trei grade de leziuni anatomopatologice [18]:

- gradul I - bazinetul ușor dilatat cu musculatura hipertrofiată și tendința de tasare a papilelor. În stratul medular renal apar zone de congestie;
- gradul II - puna hidronefrotică este distensiată și comprimă papilele, iar țesutul conjunctiv înlocuiește treptat fibrele musculare hipertrofiate și țesutul elastic, bazinetul devenind scleros și rigid, funcția parenchimului renal restant este alterată;
- gradul III - parenchimul renal este alterat, subțiat cu funcția ireversibil compromisă.

Megaureterul congenital nerefluxant este o anomalie care ocupă una dintre pozițiile primordiale în rândul tuturor bolilor urologice. Rata fiind de 20-40% din totalul patologiei urologice. După opinia diferiților autori la ora actuală incidența Megaureterului la copii constituie 1:10000. Majoritatea cercetătorilor împart megaureterul în 2 forme principale: obstructiv nerefluxant și refluxant. Deasemeni etiologic megaureter primar și secundar.

Conform definiției lui J. Gouk megaureterul reprezintă o anomalie congenitală, reprezentată prin dilatarea ureterului ca rezultat al unei obstrucții funcționale sau organice al segmentului distal al ureterului [11]. Dilatarea poate fi parțială (pelviană, iliacă, lombară) sau completă cu alungirea ureterului și conservarea structurii sale parietale prin ectazia lumenului ureteral și ca urmare lipsa unui peristaltism eficient [15,35,58].

Megaureterul nerefluxant primar la copii se atribuie către una din cele mai grave forme a uropatiilor obstructive, care duce la insuficiență renală cronică sau la hipertensiune arterială. Aceasta explică interesul specialiștilor în domeniu către această patologie [6,9].

În ultimele două decenii s-au efectuat multiple studii în cunoașterea etiologiei și mecanismul de dezvoltare a megaureterului la copii. Majoritatea autorilor consideră cauza primordială în formarea megaureterului sunt anomaliile de dezvoltare a segmentului uretero-vezical [15].

Refluxul vezico-ureteral congenital constă în pasajul retrograd al urinei din vezică spre ureter, implicând frecvent cavitățile renale, ce duc la pielonefrite cu alterarea țesutului renal și la insuficiență renală. Se afectează mai frecvent sexul feminin, având o rată de 4 ori mai mare decât cel masculin. În 25-30% din infecțiile urinare cronice recidivante sunt provocate de refluxului vezico-ureteral.

Incidența RVR la nou-născuți constituie 1:100. În rândul copiilor și adolescenților refluxul ureteral se întâlnește 1% de cazuri. RVR bilateral constituie pînă la 50,9% [59].

Refluxul vezico-ureteral este considerat boala cea mai severă a sistemului urinar la copii, care apare adesea latent și provoacă pielonefrită, rezistentă la terapia cu antibiotice, adesea având un curs cronic. Refluxul conduce la o

diminuare a mărimii rinichiului, la o creștere a bazinetului și la o atrofie treptată a parenchimului cu dezvoltarea insuficienței renale cronice [52].

Fiziologic joncțiunea vezico-ureterală prezintă un mecanism antireflux determinat de lungimea și unghiul inserției ureterului intravezical, de prezența unui traiect submucos în porțiunea terminală a ureterului, componenta morfo-funcțională a trigonului Letto și detrusorului [11]. Clasificarea etiologică a RVU:

1. Primar (congenital), întâlnit în 50% cazuri, având ca factor cauzal scurtarea și imaturitatea ureterului intravezical, dilatarea și insuficiența ostiumului ureteral, anomalii ureterale (duplicitate, ectopii ostiale, ureterocel), atonie trigonală.
2. Secundar, indus de hipertensiunea intravezicală (Boala Marion), valve de uretră posterioară, fibroelastoză uretrei prostatice (Bodian), diverticoli, stricturi posttraumatice, sau inflamator infecțioase leziuni iatrogene, stenoze congenitale de miat; vezică neurogenă asociată rahischizisului, cu contractură spastică a sfincterului extern.

Refluxul asociat malformațiilor reno-vezicale: megaureter primitiv, sindromul megavezică-megaureter, sindrom Prune-Belly (agenzia musculaturii abdominale, criptorhidie, megavezică, megauretere displazice, hidronefroză) [11].

Anomaliile de dezvoltare a sistemului urinar cu complicațiile pe care le produc prin asocierea infecției urinare permanent constituie un obiect de studiu pentru cercetători. Astfel, uropatiile obstructive și reflux nefropatia constituie 20-30 % dintre cauzele dezvoltării Bolii Renale Cronice la copii care se află în centrele de dializă [1,3,57]. După datele lui Rausleg P. (1981), refluxul vezico-ureteral este depistat în 50% de cazuri la copiii de pînă la 1 an și în 29% – la copiii de la 1-6 ani [22].

La 35% dintre bolnavii cu pielonefrită, refluxul vezico-ureteral este cea mai frecventă formă de dereglare a urodinamicii la copii, care condiționează modificări distructive în parenchimul renal ca rezultat al progresării pielonefritei cronice [23]. La prima etapă, ureterul suferă un proces de hipertrofie compensatorie (pentru a evacua o cantitate suplimentară de urină). Treptat, dacă situația persistă, ureterul se decompensează, și își mărește calibrul și lungimea. La început apare dilatația ureterului (hidroureter), apoi dilatația ureterului și a bazinetului (ureterohidronefroză). La dilatarea căilor de excreție superioare se adaugă insuficiența renală de diferite grade, care conduce la insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială secundară. Conform unor studii s-a demonstrat o corelație cauzală între RVU și dezvoltarea de "cicatrici" renale sau a "nefropatiei de reflux" [22].

Reieșind din analiza cercetărilor în domeniu putem conchide că malformațiile congenitale și afecțiunile reno-urinare ocupă și în prezent o poziție specială în patologia renală. În ultimii ani sunt îndreptate cercetări spre studiul etiologiei, patogeniei, complicațiilor infecțiilor urinare, insuficienței renale acute și cronice, având ca substrat anomalii renourinare. Sunt clasificări noi elaborate ale dereglărilor urodinamicii, programe diagnostice și teste pentru determinarea stărilor critice în evoluția procesului inflamator, în prognosticul bolii. Însă rămân discutabile multe probleme de etiologie, patogenie, clinică, prioritar în diagnostic, tratament și prognostic al acestor afecțiuni la copii.

Bibliografie:

- Anderson, N.G., Fischer, J., Leighton, D., Hector-Taylor, et al. Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux. In: *Pediatr. Nephrol.* Department of Academic Radiology, University of Otago Christchurch, New Zealand. 2010, 25 (3), 477-83.
- Bădrăgan, M. Patologie actuală în nefrologia pediatrică. România, București. Ed. II. Med book. 2016, 223 p.
- Băscă, I. Refluxul vezico-ureteral la copil. Editura științifică, București, 1998, p 176
- Bernic, J., Curajos, B., Dzero, V., Revenco, A., et al. Factorii de risc și diagnosticul afecțiunilor aparatului urinar la copii. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM. Chișinău, 2013, Vol. XVIII, p. 35-38. Categoria C, ISSN 1857-0631
- Bernic, J., Curajos, B., Dzero, V., Seu, L. Defecte congenitale ale aparatului urinar. Diagnostic prenatal și măsuri profilactice pre - și postnatale. Congresul al IX-lea Național cu participare Internațională al Geneticienilor și Amelioratorilor. Chișinău. 2010. p.41;
- Caione, P., Capozza, N., Asili, L. Is primary obstructive megaureter repair at risk for contralateral reflux? *J. Urol.* 2000. 164(3): 1061-3
- Chevalier, R., Thornhill, B., Forbes, M.S., Kiley, S.C. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25: 687-97
- Ceban, E., Tănase, A. Hidronefroza. *Urologie și Nefrologie Chirurgicală.* Chișinău, 2005, p. 51-55
- Curajos, B. și alții. Megaureter la copii. În: Conferința III de Urologie, Conferința II de Nefrologie, Dializă și Transplant Renal din RM. Chișinău, 2002, p. 159-162.
- Curajos, B., Petrovici, V., Bernic, Revenco, A., et al. Un nou concept privind morfologia chirurgicală a structurii și vascularizării ureterului în normă la copii. În *Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică.* Al VI-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, nr. 4 (57) 2015, p. 93-95. ISSN: 1810-1852.].
- Fufezan, V., *Chirurgie pediatrică,* Timișoara 1996, p.184-193.
- Fuior I., Samciuc, Ș. Patologia ereditară și malformațiile congenitale în structura letalității copiilor perioadelor pre- și perinatale și rolul lor în diagnoza anatomopatologică. În: *Probleme actuale în obstetrică și pediatrie.* Chișinău, 1995, p.112-113.
- Gudumac, E., Bernic, J., Curajos, B., Mișin, A., et al. Diagnosticul antenatal al malformațiilor congenitale reno-urinare la copil. *Compendiu.* Chișinău, 2019. p. 33
- Gudumac, E., Curajos, B., Bernic, J., Revenco, A., et al. Sindromul de insuficiență renală cronică la copil. *Anale științifice.* Vol. XVIII. Chișinău, 2013. p. 41-44. ISSN: 1857-0631
- Hodges, S.J., Werle, D., McLorie, G., Atala, A. Megaureter. In: *ScientificWorld Journal.* 2010, №10, 603-12.
- Kaya, C., Bogaert G., de Ridder D., et al. Extracellular matrix degradation and reduced neural density in children with intrinsic ureteropelvic junction obstruction. In: *Urology.* Department of Pediatric Urology, Innsbruck, Austria. 2010, 76 (1), 185-9.
- Kurana, A., Malhija, B., Derka, D., Murhy, R., et al. Society of Fetal Medicine Practice Guidelines for the second Timester Anomalies Scan. *Journal of the Fetal Medicine.* Nr. 1. 11-15. 2014.].
- Lee, R., Cendron, M., Kinnamon, D., Nguyen, N. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome. A meta- analis. *Pediatrics.* 2006, 118:586.;
- Munteanu, I., Anastasiu, D. Consultația prenatală în depistarea și dispensarizarea sarcinii cu risc crescut. În Munteanu I, editor. *Tratat de obstetrică.* Ed. Academiei, 2000. P. 1355-1364.;
- Nguyen, H.T., Herndon, C.D., Cooper, C., Gatti, J., et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *Journal of Pediatric Urology.* 2010. 6 (3), p. 212-231. [https:// doi.org/ 10.1016/j.jpuro.2010.02.205](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.02.205);
- Persu, S. Ureterul normal și patologic. București: Lumina Lex, 2002. 255 p.
- Polito, C. et al. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vezicoureteric reflux. In: *Pediatr. Nephrol.*, 2006, 21, p.521-52
- Silva, J.M. et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. In: *Pediatr. Nephrol.*, 2006, 21, p. 981-988.
- Sinescu, I. *Urologie clinică.* București: Ed. Med. Amaltea, 1998. 393 p.
- Vidaeff, A. Explorări invazive placentare și fetale pre-natale. În Munteanu I editor *Tratat de obstetrică.* Ed. Academiei. 2000. p. 322-333.;

26. Westland, R., Schreuder, M., Bokenkamp, A. Renal injury in children with a solitary functioning kidney – the KIMONO study. *Nephrol. Dial Transplant.* 2011;26: p. 1533-1551. Pub Med
27. Williams, G., Fletcher, J.T., Alexander, S.I., Craig, J.C. The variability of inflammatory mediators such as cytokines in children with urinary tract infection and vesicoureteric reflux. *Pediatr. Nephrol.* 2015. 31:1. c.179-184.
28. Адаменко, О.В., Врожденный гидронефроз у детей. *Детск. Хир.* 2002. (4): с.21-30;
29. Аляев, Ю. Г., Амосов, А. В. // Урология. – 2002. – № 4. – с. 26–32.
30. Ахмад, Ал Шаре. Гидрокаликопнефроз у детей: особенности диагностики и лечения. Автореф. дис. докт. мед. наук. Кишинев, 2007, 26 с.
31. Ахмедов, Ю. М., Шарков, С. М., Мавлянов, Ф. Ш. врожденный гидронефроз у детей (обзор литературы) *Мед. науч.-практ. журн.* – N 29. – с. 57–91.
32. Ванюхин, В.А., Портнягина, Э.В., Юрчук, В.А., Галактионова, М.Ю. и др. Особенности морфологической картины почек у детей с гидронефрозом. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2015; (1): 58–61.
33. Ганиев, Ш.С., Набиев, З.Н., Мирзоев, Р.К., Рахматов, А.И. Морфологическое обоснование выбора оперативного лечения врожденного гигантского гидронефроза у детей. *Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.* 2010; (4): 30–2.
34. Гельдт, В.Г., Ростовская, В.В. Гидронефроз новорожденных и грудных детей. Сочетанность и последовательность диагностических приемов. В: *Детская хирургия.* 2001, 4, с. 20-24.
35. Гельдт, В.Г., Юдина, Е.В., Кузовлева, Г.И. Постнатальная оценка обструктивных уропатий, выявленных пренатально. В: *Детская хирургия.* 2005, № 6, с. 12-16.
36. Гисак, С. Н., Голощапов, А. М., Свиридов, В. Т. и др. Материалы науч.-практ. конф. детских урологов «современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». – М., 2001. – с. 70.
37. Дворяковский, И. В., Зоркин, С. Н., Дыбунов, А. Г. Материалы науч.-практ. конф. «Детская урология и перспективы ее развития». – М., 1999. – с. 53.
38. Карпенко, В.С. Гидронефроз. Киев: Здоровья, 1991. 236 с.
39. Краснова, Е.И., Дерюгина, Л.А., Захарова, Н.Б. Значение биомаркеров воспаления и фиброгенеза при мегауретере у детей. *Детск. Хир.* 2012. (5): 44
40. Красовская, Т.В., Голоденко, Н.В., Левицкая, М.В., Гуревич, А.И. Анте- и постнатальная диагностика урологических заболеваний у новорожденных. В кн.: *Лекции по педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной.* Т.1. М.: 2001; 162–71.
41. Лазюк, Г.И. Пороки развития мочевой системы. *Тератология человека, руководство для врачей.* Второе издание, Москва «Медицина», 1991, с. 276-310.
42. Леонова, Л. В., Севергина, Э. С., Ческис, А. Л. Материалы науч.- практ. конф. детских урологов «современные технологии в оценке отдаленных результатов лечения урологической патологии у детей». – М., 2001. – с. 92–93.
43. Лопаткин, Н.А. Урология: Учебник для медвузов. Москва: Медицина, 2004. 520 с.
44. Мавричева, И. С., Дворяковский, И. В., Сергеева, Т. В. Ультразвук и функц. диагн. – 2002. – № 2. – с. 50–54.
45. Маслов, С. А. Комбинированное лечение двухстороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007.
46. Миримова, Т.Д. Рентгенорадиологическая диагностика заболеваний почек и мочевыводящих путей *Советская педиатрия / Под ред. М.Я. Студеникина.* М., 1988. - С. 233 - 246.
47. Мудрая, И. С., Кирпатовский, В. И., Урология. 2003. № 3, с. 67–70.
48. Паченко, Е. Л. Педиатрия. 1998, № 3, с. 106–108.
49. Рудин, Ю.Э., Щитинин, В.Е., Киреева, Н.Г., Арпова, А.В., et al. Выбор метода временного отведения мочи у новорожденных и детей грудного возраста с обструктивным мегауретером. *Детск. Хир.* 2002. (3): 10-4;
50. Сабирзянова, З.Р., Фомин, Д.К., Люгай, О.о. Мифтахетдинова, О.В., Современные возможности радионуклидной и лучевой диагностики в оценке анатомо-функционального состояния почек и мочевыводящих путей у детей. *Педиатрия.* 2015. (3): 52-6;
51. Салихар, Ш. Б. Выбор метода временного отведения мочи при реконструктивно-пластических операциях на верхних мочевых путях у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2010.
52. Сапаев, О. К. Хирургическое лечение врожденной суправези-кальной обструкции у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Ташкент, 2009.
53. Трапезникова, М.Ф., Соболевский, А.Б., Колобова, Л.М., Романов, Д.В. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса в гипоплазированную или вторично-сморщенную почку. *Альманах клинической медицины.* 2002; (5): 89–93.
54. Хворостов, И.Н., Зоркин, С.Н., Смирнов, И.Е. Обструктивная уропатия, *Урология.* – 2005. – №4. – С.73-76.

55. Чугунова, О.Л., Панова, Л.Д. Факторы риска и диагностика заболеваний мочевой системы у новорожденных детей. Российск. Вестн. Перинат. и педиатр. 2010. (1); с.12-20.
56. Шарков, С.М., Смирнов, И.Е., Яцык, С.П. (ред.) Мегауретер у детей. М.: ПедиатрЪ; 2013.
57. Шарков, С.М., Яцык, С.П., Фомин, Д.К., Ахмедов, Ю.М. Обструкция верхних мочевыводящих путей у детей. Москва. Союз педиатров России. 2012. 204 с. ISBN: 978-5-904753-17-7.;
58. Яковенко, С. Н., Носков, А. П., Борисов, В. П. Материалы все- российского симпозиума детских хирургов/урологов «Обструктивные уропатии у детей». Казань, 1998. С. 20.
59. Яцык, С.П., Буркин, А.Г., Шарков, С.М. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 129.



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. Insuficiența 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):** 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:** 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 heredo-laterale 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. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de coleastăză, 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. Paciente 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 amurg” 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 suspectați (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 heredoaterale 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 colestază, 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 colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, 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 colestatic, 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 REVIZIILOR 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 hormoni 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 migrenoasă 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; Otoscleroza 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 dovada 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; selezoză 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, colită 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 prelungea 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. Agravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colită ulcerativă). **Numărul certificatului fe înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZUIRII 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