

8. Boyarsky K. Yu. Factors determining the woman's ovarian reserve (literature review) / Boyarskiy K. Yu. and others // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2009. V. 58 (2). Pp. 65-71.)

9. Ovarian reserve and fertility: the challenges of the 21st century. Rational approach to preserving the reproductive reserve as a pledge of fertility and conscious procreation. Information letter / Ed. V.E. Radzinsky. - Moscow: Editorial staff of the magazine Status Praesens, 2015. - 24 p. ISBN 987-5-905796-68-5

10. Dubchak A. Morphological and immunohistochemical status of the endometrium during the window

of implantation of women with infertility on the background of chronic diseases of internal genital organs / Dubchak A., Zadorozhna TD, Milevskiy OV, Dovgan O.I. // Women's Health, 2015, - №6 (102) .- P. 178-181.].

11. Mostaejeran F. Evaluation of antimüllerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis / Mostaejeran F., et al. // Adv. Biomed. Res.-2015.-Vol.31.- №4.-P.182.

12. Broekmans F.J. Anti-Müllerian hormone and ovaria dysfunction / Broekmans F.J., Visser J.A., Laven J.S. et al. // Trends Endocrinol Metab.- 2008.- Nov.- Vol.19 (9) .- p. 340-347

© Mariana Sprincean, Ninel Revenco, Bejan Nadejda, Lupușor Nadejda, Călcîi Cornelia, Hadjiu Svetlana

Mariana Sprincean^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}, Bejan Nadejda¹, Lupușor Nadejda¹, Călcîi Cornelia^{1,2}, Hadjiu Svetlana^{1,2}
ASPECTE ETIOPATOGENETICE AL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS IN PEDIATRIC ISCHEMIC STROKE

Key words: etiopathogenesis, stroke, children, neuroinflammation.

In this article we will perform a bibliographic study on pediatric stroke etiopathogenesis. Pediatric stroke includes three subtypes: ischemic stroke, hemorrhagic and mixed. Ischemic stroke represent the loss of cerebral function caused by diminished cerebral blood flow in the affected area. Among the etiological factors in children we can mention: neonatal encephalopathies, some genetic syndromes, congenital heart malformations, hereditary dysplasia of connective tissue, vascular pathologies, cerebral vascular development abnormalities (the most common arterio-venous abnormalities), hereditary and acquired prothrombotic states, septicemia, sickle-cell disease etc.

Neuroinflammation is one of the main mechanisms underlying the development of stroke. In this context, it is important to study the inflammatory markers responsible for the onset and pathogenesis of stroke in children. Among the inflammatory biomarkers mentioned in the article are: proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , but also other biological molecules and factors including vascular endothelial growth factor, ciliary neurotrophic factor, S100B protein, CD105 endoglin, antiphospholipid antibodies. It is important to know the neuroinflammatory mechanisms responsible for the onset and pathogenesis of pediatric stroke, because this will help assess the post-stroke inflammatory responses in children.

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: этиопатогенез, церебральный инсульт, дети, нейровоспаление.

В данной статье проводится библиографическое исследование этиопатогенеза церебрального инсульта (ЦИ) у детей. ЦИ у детей состоит из трех типов: ишемический ЦИ, геморрагический ЦИ и смешанный. Ишемический ЦИ определяется потерей церебральной функции обусловленной уменьшением церебрального кровотока в пораженной области.

Среди этиологических факторов ЦИ у детей упомянем: неонатальные энцефалопатии, некоторые генетические синдромы, врожденные пороки развития сердца, наследственные дисплазии соединительной ткани, сосудистые патологии, нарушения мозгового сосудистого развития (чаще всего артериовенозные аномалии), наследственные и приобретенные протромботические состояния, септицемия, сиклемия и т. д.

Нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе появления и развития ВЦИ. В этом контексте, важно изучить воспалительные маркеры, ответственные за начало и патогенез ЦИ у детей. В списке воспалительных биомаркеров, упомянутых в статье, состоят: провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-1 β , но также и другие молекулы, и биологические факторы, включая фактор роста эндотелия сосудов, нейротрофический цилиарный фактор, белок S100B, эндоглин CD 105, антифосфолипидные антитела. Знание нейровоспалительных механизмов, ответственных за начало и патогенез ЦИ, важно для оценки воспалительных реакций после ЦИ у детей.

Accidental vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [7, 8]. AVC ischemic cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [7]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferiți față de adult [9]. AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [7, 8]. ACV este o patologie cu un grad înalt de invalidizare, care în 12% cazuri duce la letalitate, iar în 70% cazuri dezvoltă un deficit neurologic stabil [11].

Studiile efectuate în anii 1990 - 2005 privind AVC-ul pediatric, îl plasează în topul celor 20 de cauze de deces printre copii la nivel global [7]. Unele studii demonstrează că 10-25% dintre copiii afectați decedază, 25-30% din ei au AVC repetat, 66% vor dezvolta sechele neurologice, tulburări comportamentale și de învățare, printre care dificultăți de înțelegere și retard cognitiv-verbal [6,7]. Unii clinicieni relatează că AVC-ul hemoragic la copii se întâlnește în circa 50%, alții descriu o frecvență mai înaltă AVC ischemic în 67-85% [8,10].

Neuroinflamarea reprezintă unul dintre principalele mecanisme care stau la baza apariției și dezvoltării AVC. În acest context, este actuală și importantă studiarea reviziei literaturii privind markerii inflamatorii responsabili pentru debutul și patogeneza AVC la copii [8, 13]. Studiile clinice și investigațiile cercetătorilor din domeniu au arătat că răspunsurile inflamatorii după AVC la copii sunt diferite față de adulți [6].

Datele din literatura științifică biomoleculară pun în evidență rolul major al biomarkerilor în diagnosticarea, evaluarea prognosticului neurologic, patogenezei și recuperării AVC la copii. În lista biomarkerilor sunt incluși unii markeri inflamatorii: citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-1 β , dar și alte molecule și factori biologici, incluzând factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul ciliar neurotrofic (CNTF), proteina S100B, endoglina CD 105, anticorpii antifosfolipidici (AAF) etc. [1,10,13,14].

Proteina S100B este cel mai studiat biomarker în AVC. Aceasta posedă proprietăți intracelulare și extracelulare. Intracelular, proteina S100B este parte a homeostazei calciului, transferând astfel semnale de la mesagerii secundari [1]. Această proteină este implicată în diferențierea celulară și progresia ciclului celular și este implicată în inhibarea apoptozei dacă este aplicată în condiții experimentale. Extracelular, atât în fiziologia normală, cât și în condițiile trau-

matice, proteina S100B promovează neurogeneza și plasticitatea neuronală, efectuează acțiuni neuromodulatoare și sporește procesele implicate în memorie și învățare [2]. Cu toate acestea, efectul și funcțiile fiziologice ale proteinei S100B s-au dovedit a fi dependente de nivelul concentrației, unde concentrațiile mai scăzute (nivelele nanomolare) sunt benefice, iar concentrațiile mai mari (nivelele micromolare) sunt corelate cu efectele dăunătoare [1]. Majorarea nivelelor extracelulare ale proteinei S100B s-au dovedit a duce la disfuncție neuronală sau la moartea celulelor datorită unui răspuns inflamator care stimulează astrocitele și microglia pentru ca acestea să recruteze și să producă citokine proinflamatorii, cu creșterea ulterioară a nivelurilor extracelulare de calciu și activarea oxidului de azot, cu efecte dăunătoare. Unele studii denotă diferite efecte ale proteinei S100B ce depind de receptorul pentru produse endoglice avansate, care este reglat de nivelurile crescute a proteinei S100B și care poate provoca activarea genelor proinflamatorii [1, 2].

AVCI este cauzat de ocluzia unei artere cerebrale. După ce se produce AVCI, aportul de sânge la țesutul cerebral afectat este redus, ceea ce duce la privarea de oxigen în celulele creierului. Angiogeneza apare în creierul uman după AVC suportat. Ischemia induce o creștere semnificativă a densității microvasculare, un semn al angiogenezei, în penumbra infarctului cerebral [3, 14]. Gradul de creștere a densității vaselor în penumbra ischemică este corelat pozitiv cu rata de supraviețuire a pacienților cu AVC [1]. În plus, angiogeneza crescută a fost asociată cu ameliorarea rezultatelor funcționale atât la modelele animale, cât și la pacienții cu AVC [13].

Prima fază a leziunii în AVCI neonatal are loc între 0 și 6 ore după expunerea la hipoxie-ischemie (HI) sau infecție/inflamație plus HI [12]. Această fază se caracterizează prin diferite tipuri de moarte celulară, incluzând necroza și necroptoza. Leziunile celulare primare vor induce activarea mai multor cascade inflamatorii. Expunerea la lipopolizaharide (LPS) și la HI duce la activarea diverselor mecanisme de răspuns celular în interiorul neuronilor, ceea ce duce la o supraexpresie a IL-1 β , sinteza factorului de necroză tumorală (TBF- α) indusă de factorul nuclear-kB (NF κ B), activarea inflamasonului. Aceste fenomene vor duce în continuare la activarea celulelor gliale și creșterea inflamației prin eliberarea de specii reactive de oxigen (SRO) și a mai multor molecule inflamatorii [10].

Faza secundară apare între 24 și 72 de ore după AVCI neonatal și include procese precum apoptoza

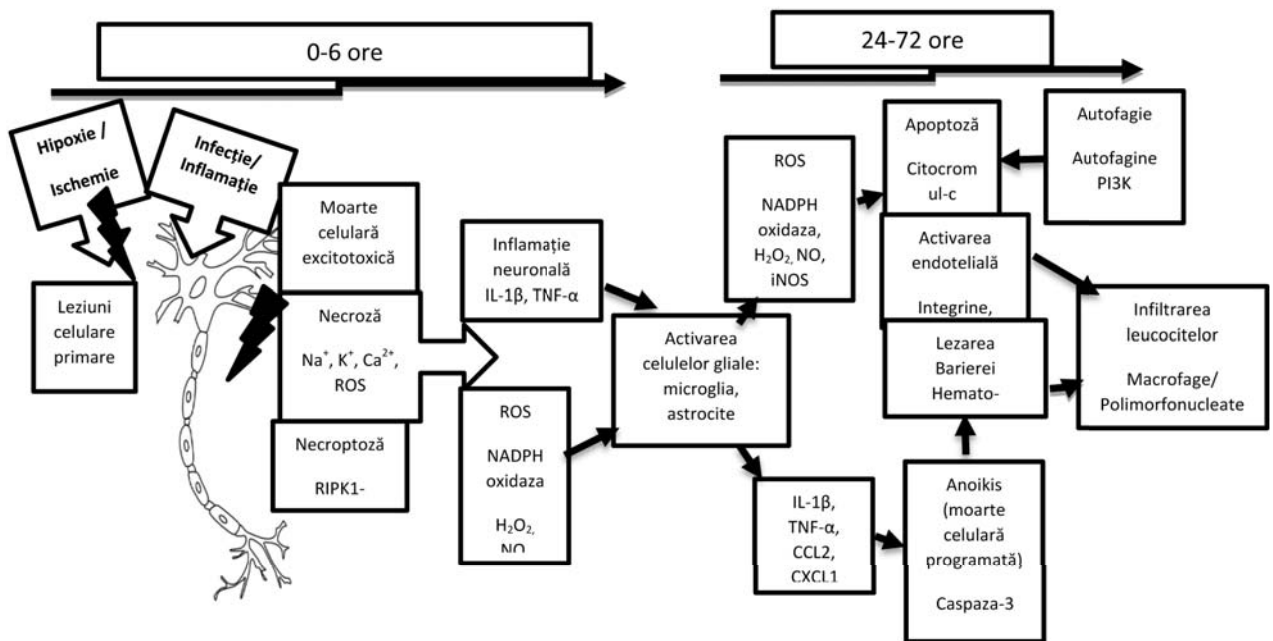


Fig.1. Mecanismele neuroinflamatorii în AVC ischemic neonatal (Antoine Giraud ș.a., 2017)

celulară, anoikizis și autofagie. În ansamblu, aceste procese vor induce activarea endoteliului vascular cerebral și, în continuare, posibil cu lezarea barierei hematoencefalice și la infiltrarea leucocitelor în creier.

Cercetătorii au demonstrat că în urma AVC cresc nivelurile de citokine ca urmare a creșterii producției de celule inflamatorii, gliale și neuronale cu IL-1, IL-6, IL-10, factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α) și factorul de creștere transformator-beta (TGF- β), fiind cel mai studiat în AVC [8]. IL-1 β și TNF- α au fost asociate cu exacerbarea leziunilor în cadrul AVC, în timp ce s-a constatat că IL-6, IL-10 și TGF- β au efecte neuroprotective [8].

Endoglina (ENG, cunoscută și ca CD105) este un receptor asociat cu factorul de creștere β (TGF β), fiind necesar atât pentru vasculogeneză, cât și pentru angiogeneză [5]. Angiogeneza este importantă în dezvoltarea vascularizării cerebrale și în patogeneza bolilor vasculare cerebrale. ENG este o componentă esențială a complexului de activare a sintezei de oxid de azot endotelial. Studiile la animale au arătat că deficiența ENG afectează recuperarea accidentului vascular cerebral. Deficiența ENG afectează, de asemenea, reglarea tonusului vascular, care are contribuție în patogeneza malformațiilor arteriovenoase cerebrale și a vasospasmului [7].

Studiile efectuate de Choi E.J., Walker E.J. și alții, au arătat că ENG a fost foarte exprimată în regiunea de penumbră lezională a AVC uman, unde a fost găsită o creștere a angiogenezei [5]. Rolul ENG în AVC extrem de complex. Astfel că, expresia ENG amplifică semnalaizarea TGF β (pe lung) și promovează remodelarea noului perete vascular [8]. Supraexpresia ENG protejează, de asemenea, celulele endoteliale împotriva apoptozei induse de TGF β . Reducerea apoptozei celulelor vasculare

după hipoxie îmbunătățește aportul de sânge la țesutul ischemic. Creșterea expresiei ENG în celulele endoteliale ar putea fi, de asemenea, periculoasă, deoarece permeabilitatea barierei hematoencefalice poate fi crescută în unele dintre capilarele care exprimă un nivel ridicat de ENG, fiind însoțită de infiltrarea celulelor mononucleare în țesutul cerebral adiacent [7]. Aceste constatări sugerează că supraexpresia pronunțată a ENG ar putea afecta integritatea peretelui vasului. Alternativ, lipsa expresiei ENG poate indica daune vasculare severe [5]. ENG este implicată în patogeneza leziunilor cerebrale post-ischemice la om. Anormalitatea ENG ar putea conduce la deteriorarea neurologică pe termen lung sau apariția tulburărilor cognitive după AVCI acut [7].

Factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) a fost asociat recent cu BDNF ca biomarker al AVC, deși cu unele critici [4]. La modelele animale, factorul neurotrofic (CNTF), care este reglat endogen în cadrul unui debut de AVC, mediază neurogeneza și procesele antiinflamatorii [11]. Până în prezent nu există dovezi cu privire la rolul CNTF plasmatic în AVC, deși nivelurile circulante ale acestei neurotrofine au beneficiat de mult mai multă importanță în studiul pacienților cu scleroză amiotrofică laterală [11].

Factorii de creștere vasculară endotelială (VEGF) s-au dovedit a participa la ateroscleroză, arteriogeneza, edem cerebral, neuroprotecție, neurogeneza, angiogeneza, fenomene postischemice cu repararea ulterior a vaselor, la fel, și asupra efectelor celulelor stem transplantate în AVC experimental. Cele mai multe dintre aceste procese implică VEGF-A și receptorul acestuia, VEGFR-2. Astfel că, VEGF-B, factorul de creștere placentară și VEGFR-1 au fost implicate doar în unele cazuri. Căile

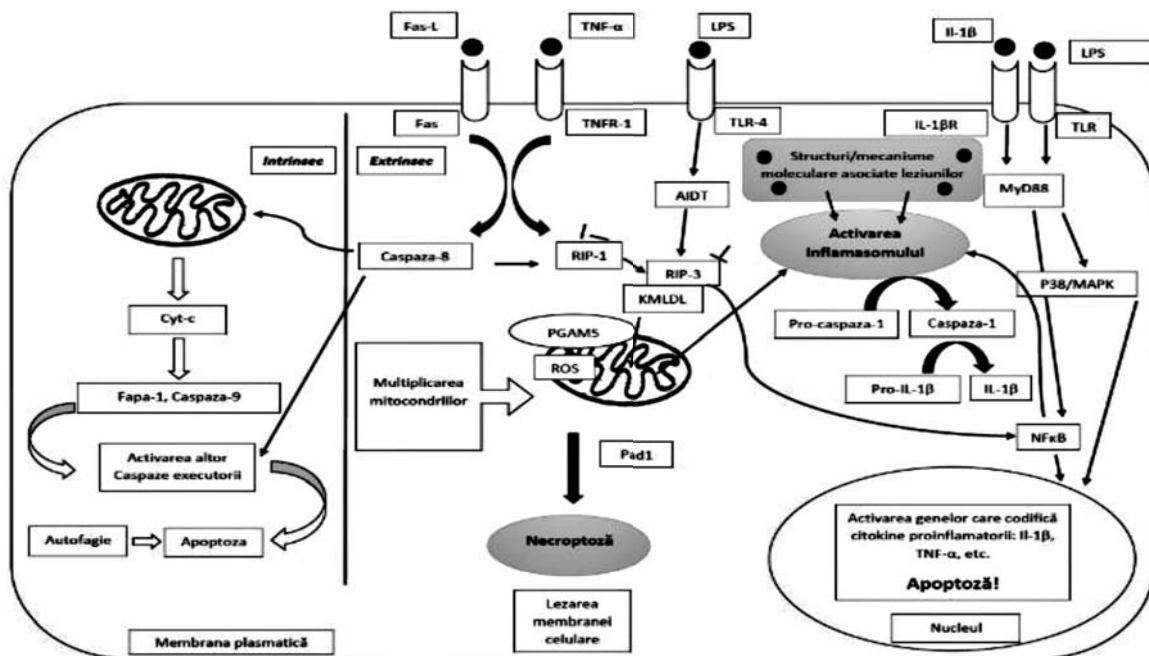


Figura 2. Moartea celulară și căile inflamatorii în neuronii lezați în AVCI neonatal (Antoine Giraud ș.a., 2017)

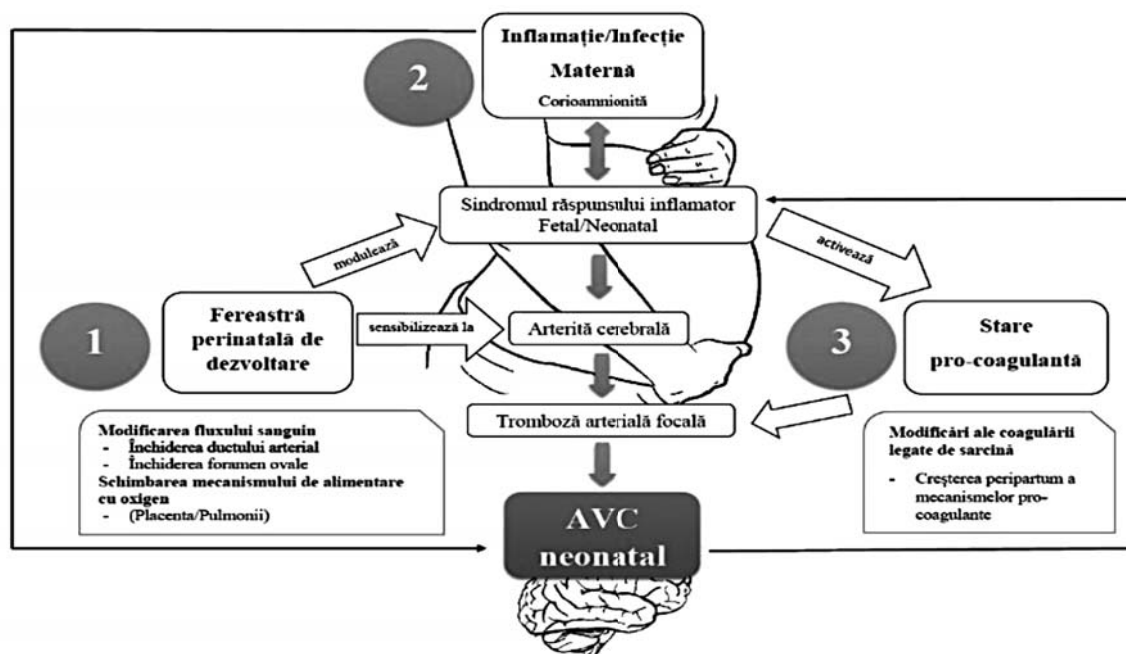


Fig. 3 Răspunsul inflamator în AVC neonatal (Clémence Guiraut ș.a., 2016)

de semnalizare VEGF reprezintă obiective potențiale importante pentru tratamentul acut și cronic al AVC [4, 11].

VEGF-A este un mediator principal al angiogenezei cerebrale, care are valori crescute după AVC la rozătoare și la oameni [4]. Angiogeneza creierului este un proces bine controlat, fiind reglat de factorii de creștere derivați neuroectodermici care se leagă la receptorii tirozinkinazelor exprimați pe celulele endoteliale [11]. În creierul de șobolan, angiogeneza este completă în jurul

zilei postnatale 20. Cu toate acestea, în creierul adult în condiții patologice cum ar fi hipoxia / ischemia și creșterea tumorii cerebrale, celulele endoteliale pot prolifera. Dovezile actuale sugerează că angiogeneza fiziologică în creier este reglată prin mecanisme similare, la fel ca și în angiogeneza patologică indusă de tumori sau de hipoxie / ischemie. Mitogenul celular endotelial de inducție în hipoxie, factorul de permeabilitate vasculară și VEGF pare să joace un rol esențial în majoritatea acestor procese [4].

VEGF se exprimă atunci când angiogeneza este crescută, ca și în neuroectodermul embrionic, în glioblastoame și în jurul infarctului. Însă, se exprimă prin niveluri scăzute în absența angiogenezei, la fel, ca în neuroectodermul adult. Pe de altă parte, inducerea angiogenezei prin factori de creștere (pro-angiogeneză) se poate dovedi a fi o terapie rațională pentru pacienții cu AVC [4, 11].

Neuroinflamația și infecția sunt cele mai comune cauze etiopatogenetice, provocând AVC neonatal.

Studiile lui Guiraut C. et al. [8] au caracterizat vasculopatia în 35,5% ca fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale AVC, iar infecțiile intracraniane au fost plasate pe locul 4 după frecvență. Un alt studiu realizat de Brochu M.E. et al. au arătat, de asemenea, etiologia vasculară (33%) ca fiind una dintre cele mai comune cauze ale AVC, cu toate acestea, infecțiile intracraniane sau dovedit a fi cele mai frecvente [3]. Murray K.N. et al. [15] au raportat infecțiile intracraniane fiind cele mai comune cauze ale AVC la copii.

Mecanismele inflamatorii care însoțesc infecțiile pot stimula coagularea prin mai multe căi [3]. Acestea includ expresia tromboplastinei de către monocite și macrofage, creșterea nivelului seric al factorului de necroză tumorală care poate afecta funcția procoagulantă a endoteliului, inhibarea sistemelor anticoagulante din proteina C și proteina S și niveluri crescute de factori de coagulare cum ar fi fibrinogenul [6]. Astfel, pot exista șanse semnificative de suprapunere a etiologiilor atât infecțioase, cât și vasculare, având în vedere faptul că mecanismul de producere al AVC în cadrul infecției intracraniane evocă adesea o vasculopatie catastrofală.

Concluzii: Stabilirea etiologiei AVC la copii este un domeniu foarte important, fiind cauzat de factorii etiologici multipli, diferiți față de adult. Varietele aspecte etiopatogenetice ale AVC la copiii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc. Neuroinflamarea constituie mecanismul patogenetic principal care stă la baza dezvoltării AVC la copii. Nivelul periferic al markerilor inflamatorii responsabili pentru debutul și patogeneza AVC este important pentru aprecierea răspunsurilor inflamatorii apărute după un AVC la copii.

Bibliografie

1. Ambree O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, Arolt V, Birkenhager TK (2016) S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 19:pyv103

2. Bouvier D, Fournier M, Dauphin JB, Amat F, Ughetto S, Labbe A, Sapin V (2012) Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin Chem* 58:1116–1122

3. Brochu M.E., Girard S., Lavoie K., Sébire G., Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: an experimental study, *Journal of neuroinflammation*, 2011, p.1-14

4. Choi EJ, Walker EJ, Shen F, Oh SP, Arthur HM, Young WL, Su H. Minimal homozygous endothelial deletion of Engwith VEGF stimulation is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:540–7.

5. Choi EJ, Walker EJ, Degos V, Jun K, Kuo R, Pile-Spellman J, Su H, Young WL. Endoglin deficiency in bone marrow is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse after vascular endothelial growth factor stimulation. *Stroke*. 2013;44:795–8.

6. Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A., et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2016:19. doi: 10.1155/2016/3957958.3957958

7. Grunt S., Mazenauer L., Buerki S.E., Boltshauer E., Mori A.C., Datta A.N., Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke, *Pediatrics*, 2015, p. 1220-1228

8. Giraud A., Guiraut C., Chevin M., Chabrier Stéphane, Sébire G., Role of Perinatal inflammation in Neonatal Arterial ischemic Stroke, *Frontiers in neurology*, Volume 8, article 612, 2017

9. Guiraut C., Cauchon N., Lepage M., Sébire G., Perinatal arterial ischemic stroke is associated to maternal-fetal immune activation and intracranial arteritis, *International Journal of Molecular Science*, 2016, p. 1-17

10. Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports*. 2009;11(1):12–20. doi: 10.1007/s11886-009-0003-2.

11. Liu Z, Lebrin F, Maring JA, van den Driesche S, van der Brink S, van Dinther M, Thorikay M, Martin S, Kobayashi K, Hawinkels LJ, van Meeteren LA, Pardali E, Korving J, Letarte M, Arthur HM, Theuer C, Goumans MJ, Mummery C, ten Dijke P. ENDOGLIN is dispensable for vasculogenesis, but required for vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *PLoS One*. 2014;9:e86273.

12. Mann J.R., Mcdermott S., Pan C., Hardin J.W., Maternal hypertension and intrapartum fever are associated with increased risk of ischemic stroke during infancy, *Developmental Medicine&Child Neurology*, 2013, p. 58-64

13. Martinez-Biarge M., Cheong J.L., Diez-Sebastian J., Mercuri E., Dubowitz L.M., Cowan F.M., Risk factors for neonatal arterial ischemic stroke: the importance of the intrapartum period, *The Journal of Pediatrics*, 2016, p. 62-68

14. McCann S. K., Cramond F., Macleod M. R., Sena E. S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke: an update. *Translational Stroke Research*. 2016;7(5):395–406. doi: 10.1007/s12975-016-0489-z.

15. Murray K.N., Girard S., Holmes W.M., Parkes L.M., Williams S.R., Parry- Jones A.R., Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia, *Stroke*, 2014, p. 1-20.