

4. Pentru diagnosticarea certă a IC CMV este necesară utilizarea unei game largi de metode specifice, cea mai veridică fiind detectarea ADN CMV (prin PCR), care ar putea fi implementată încă în perioada de sarcină.

Bibliografie

1. Barbi M., Binda S. et al - A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss, *Pediatr Infect Dis Journals*, 2003, pag 22, 39 - 42
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS, New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17 (5) : 355 – 63.
3. Lipitz S., Achiron R., Zalel Y. et al. - Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection, *Obstet Gynecol*, 2002, pag.100, 428 - 433
4. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection . *Rev Med Virol*. 2007; 17 (4): 253-76
5. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353 (13): 1350-62
6. Rusu Galina, Galetchi Alexina și al. -Boli Infecțioase la Copii, Manual Chișinău 2012, p.125
7. Григорьева Е.А., Московская И.А. et al. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция (клинико-лабораторные параллели). – в: Эпидемиология и инфекционные болезни, №1, 2003, с. 40-42.
8. Долгих Т.И., Гашина Е.А. et al. Герпетическая и цитомегаловирусная инфекции у детей первого года жизни: оптимизация диагностики и лечения. – в: Вестник Уральской Медицинской Академии Наук, №4, 2004, с. 24.
9. Кистенева Л.Б. - Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: классификация, клинические проявления, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. – в: Российский вестник перинатологии и педиатрии, №5, 2003, с. 52-56.
10. Краснов В.В., Малышева Е.Б. - Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угроза), Нижний Новгород, 2004. с.3
11. Марданлы Ю.В., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А.- Цитомегаловирусная инфекция, Электргорск, 2007, с.3
12. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. - Врожденная цитомегаловирусная инфекция. – в: Детские инфекции, №1, 2004, с. 49
13. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В.– Инфекционные болезни у детей, Учебник, Москва, Гэотар-медия, 2011, с.22

FACTORII ETIOLOGICI POSIBILI ÎN PATOGENIA MALADIILOR CRONICE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII

(Revista literaturii)

Ion Mihu, Olga Tighineanu

Summary

Possible etiological factors in the pathogenesis of children with chronic inflammatory bowel diseases

This article emphasizes the possible etiologic factors in the occurrence and evolution of inflammatory bowel diseases, analyzing the mechanisms of influence of environmental factors on the occurrence and progression of chronic nonspecific inflammation in the intestine. The

leading positions are hovered by genetic factors, diet, medical factors, psycho-emotional status and intestinal microflora.

Rezumat

În articol sunt redați factorii etiologici posibili în apariția și evoluția bolilor inflamatorii intestinale, analizându-se mecanismele de influență a factorilor de mediu asupra apariției și progresiei inflamației cronice nespecifice în intestin. Printre pozițiile de frunte situându-se factorul genetic, alimentar, factorul medicamentos, starea psihoemoțională și microflora intestinală.

Patogenia bolilor inflamatorii intestinale (BII) este sugerată de *abordarea multifactorială*, determinată de interacțiunea factorului genetic, imun, factorii de mediu și flora intestinală [2].

Boala Crohn (BC) și Colita ulcerosă (CU) nu sunt afecțiuni clasice genetic transmisibile, însă au o predispoziție poligenică interesând câteva gene predispozante, implicate în reglarea răspunsului imun pentru BII, acestea fiind: genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a situate pe cromozomul 6 (BC asociindu-se cu haplotipul DR1/DQw5, iar CU cu haplotipul HLA-DR2), genele pentru lanțul greu (cromozomul 14) și ușor (cromozomul 2) al imunoglobulinelor, genele reglatoare ale expresiei complementului (cromozomii 6, 19), genele care codifică receptorul antigenic al celulelor T (cromozomii 7, 14), sau cele care codifică imunodeterminanții, ca factorul de necroză tumorală – TNF (tumor necrosis factor), raportul dintre antagonistul receptorului interleukinei-1 și interleukina-1 (IL-1RA/IL-1), molecule de adeziune intercelulară [1, 4, 5].

Deoarece BII sunt frecvente la rudele de gradul I, decât la populația generală, unii cercetători au sugerat că poate exista o predispoziție genetică pentru această entitate. Riscul dezvoltării BII se apropie de 50% la fratele geaman al unui geamăn monozigot, în comparație cu 3% la un geamăn dizigot (Sofaer J, 1993, Drossman, 2011). În momentul diagnosticului, probabilitatea constatării unei BII la o rudă de prim grad a unui proband este între 5% și 25% (Bennet RA et al, 1991, Drossman, 2011); frații indivizilor au de 17-35 de ori o probabilitate mai mare de a dezvolta boala decât cei din populația generală [3].

Ca factor trigler, factorul alimentar, în declanșarea BII, a fost revăzut în multiple studii, prin evaluarea consumului de carne, dulciuri, produselor de patiserie, zahăr ce-a crescut frecvența apariției BC și CU. Conform mai multor studii caz-control, produsele alimentare, asociate cu apariția BC au fost carnea, peștele/crustaceele, grăsimile/uleiurile, dulciurile și zahărul/produsele de patiserie [Persson PG., 1992; Tragnone A., 1995; Mavee EA., 2000; Sakamoto N., 2004; Magee EA., 2005]. Aceleași valori au fost estimate și pentru dezvoltarea CU. Persson et al., 1992 a subliniat riscurile relativ ridicate, la consumul de fast-fooduri, în etiopatogeneza BII, în special în țările dezvoltate. Jowett et al., 2004 au raportat că factorul alimentar, prin consumul excesiv de carne sau consumul băuturilor alcoolice este asociat cu un risc crescut de recidivare la pacienții cu CU. Unul din motivele expuse este că hidrogenul sulfurat, fiind o substanță nocivă, ce determină lezarea mucoasei intestinale, este produs în intestinul gros din carne și lapte [Roediger WE., 1997; Mavee EA., 2000]. Tot mai mulți cercetători argumentează rolul benefic al regimului alimentar în eficiența tratamentului BII. Un studiu recent a raportat că excluderea produselor, cu conținut de drojdie și produsele lactate a fost benefică pentru pacienții cu BII [Dariel I, Levi Z, Fraser A, B Halad, Niv Y, Fraser G., 2007]. Alți autori sugerează că proteinele din laptele de vacă pot iniția un răspuns imun în mucoasa intestinală și ar putea fi responsabile pentru activarea celulelor-mediate imun, după o infecție enterică [Chung HL, JJ Lee, Kim SG., 2003]. Iar, Bernstein, 1997 refuză să accepte teoria toleranței la produsele lactate în etiopatogenia și terapia nemedicamentoasă a CU, dar consideră că, excluderea alimentelor bogate în acizi amino-sulfonici, cum ar fi laptele, ouăle, brânza constituie un beneficiu terapeutic în CU.

Ponderea în creștere a BII în ultimii 20 de ani, sub aspectul factorului alimentar se remarcă prin schimbări în consumul de fructe. Datele recente evidențiază creșterea consumului

de pâine ce conține organisme de drojdie. Imunoglobulină G și imunoglobulina A *Saccharomyces cerevisiae* („drojdie de panificație”) au fost semnificativ majorate în serul pacienților cu BC, comparativ cu lotul de control la persoanele sănătoase, la care titrurile au fost reduse [Darroch CJ, Barnes RMR, Dawson J., 1999].

Dezvoltarea economică a unei țări constituie un progres remarcabil, dar nu și din punct de vedere al sănătății, în țările dezvoltate, consumul de grăsimi de origine animalieră, băuturile carbogazoase, ciocolata, citricele s-au asociat în mod evident cu dezvoltarea BC și CU [Russel MG, Engels LG, JW Muris *et al*, 1998]. Însă, alte cercetări remarcă că pentru dezvoltarea simptomatologiei BII este necesar de-o durată de aproximativ două sau trei decenii, în pofida susceptibilității genetice. Chiar și în studiile experimentale pe șoareci (purători de gene susceptibile), la șoarecii cu celule T mutante, colita spontană se dezvoltă la 5-7 săptămâni după naștere, la 6-15 săptămâni în cazul defectului de genă, ce codifică IL-2 și la 12 săptămâni în cazul IL-10 [Mombaerts P., 1993; Davidson N., 1996; Hitoshi Asakura, 2009].

Factorul medicamentos este sugerat ca un factor nociv direct, în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene și este discutabil și contraversat în cazul administrării antibioticelor.

Chan R., Bergmann H., 2011 consideră că etiologia BII este necunoscută, cu toate că inițierea și menținerea inflamației la nivelul tractului gastrointestinal este rolul factorilor genetici, imunologici și de mediu, iar un posibil factor de risc cauzal, pentru care există mecanisme imuopatologice plauzibile, sunt antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Acestea pot fi mediate prin proprietățile acide și lipofile ale AINS care le permit să acționeze ca detergenți, care modifică membranele celulelor lipidice [Bjarnason I., 2007]. Într-un studiu de cohortă prospectiv 1993-2004 (Danemarca, Germania) a fost constatat că utilizarea regulată de aspirină este asociată cu un risc crescut de BC și că viitoarele studii epidemiologice ar trebui să cerceteze impactul acestui grup de medicamente în etiologia BII [Evans J., 1997; Felder J., 2000; Gleeson M., 2003; Maiden L., 2007].

The American Journal of Gastroenterology, 13 September 2011 susține că persoanele, cărora li s-a administrat un număr mare de antibiotice, tind să aibă un risc mai mare de BII, însă Dr. Charles N. Bernstein, coautor la articol susține ipoteza că modificarea florei intestinale este un factor dezavantajos în declanșarea maladiei, și nu acțiunea directă a antibioticului.

Studiile anterioare susțineau că utilizarea antibioticelor este în raport direct cu dezvoltarea BII. Cercetătorii canadieni au remarcat că la 12% dintre persoanele diagnosticate cu BC și CU au fost prescrise trei sau mai multe antibiotice pe parcursul ultimilor 2 ani, de la stabilirea diagnosticului, comparativ cu 7% în lotul de control. Această diferență a fost consecventă pe o perioadă de cinci ani, deoarece odată ce cercetătorii au luat în considerație și alți factori, au estimat că 50% din persoanele, cărora li s-a prescris antibiotice aveau șanse de-a dezvolta BC în următorii 2-5 ani, indiferent de recomandarea antibioticelor.

Deși, articolul este fundamentat pe impactul microflorei intestinale în patogenia BII, și nu a antibioticelor, un alt coautor recomandă ca antibioticele să fie administrate justificat, și că sunt necesare studii suplimentare pentru a determina rolul acestora în declanșarea maladiei.

Implicarea microflorei intestinale în patogenia BII este tot mai discutată, prin evaluarea microorganismelor intestinale nepatogene obligatorii și tranzitorii, deoarece prima ipoteză de identificare a microorganismului, cu rol etiologic, a eșuat. Se presupune că anumiți antigeni ai florei intestinale pot acționa ca substanțe trigger pentru sistemul imun intestinal, determinând o hiperreacție față de aceste antigene prin care este inițiat procesul inflamator.

La persoanele sănătoase, microbiota intestinală deține o relație de simbioză cu organismul gazdă, având funcții importante și unice, funcția metabolică (digestia, absorbția), de barieră (inhibarea invaziei agentului patogen și consolidarea integrității barierei epiteliale) și funcția de modulator imun (de întreținere a homeostaziei epitelului intestinal). În BII această conviețuire intestinală este dereglată, afectând toate cele 3 funcții, în special statutul imun.

Actual, este considerat că dezechilibrul microflorei intestinale apare la 90-100% dintre pacienții cu boli ale organelor interne, inclusiv la pacienții cu BII. Impactul dereglărilor de microfloră intestinală în dezvoltarea BII rămâne neelucidată definitiv, însă este argumentat că

disbioza intestinală agravează evoluția maladiei de bază, prin recidivare frecventă și apariția complicațiilor [7, 9]. Modificările microbiotice în BII se caracterizează printr-o diminuare a conținutului de *Bacteroides bifidobacteria*, *E. Colli* și avansarea agenților condiționat patogeni, a microorganismelor hemolitice, ciuperci de genul *Candida* și stafilococi, cu predominarea disbiozei de II și III. Manifestările extraintestinale și/sau patologiile asociate la pacienții cu BII nu afectează gravitatea dereglărilor disbiotice și vice-versa. Impactul microflorei în patogenia BII este argumentată și de multiple trialuri clinice controlate ce-au raportat eficiența terapeutică a probioticelor asupra evoluției maladiei [10].

O ipoteză paradoxală constituie rolul protectiv al unor paraziți intestinali. Cercetătorii din Germania, Danemarca, 2011 au remarcat o asociere între invazia de helminți și riscul scăzut de dezvoltare a BC. Helmintozele favorizând menținerea activității imunității înnăscute și dobândite previn răspunsul imunologic inadecvat din BII [9].

Cu toate că „ipoteza igienică” în etiopatogenia BII nu este susținută unanim de experți, ea este argumentată de raportul dintre reducerea riscului de dezvoltare a BII la persoanele cu helmintoze și datele epidemiologice, incidența minimă a BII concomitent cu răspandirea înaltă a helmintozelor în Africa, Asia de Sud și Asia de Sud-Est [8]. Astfel, în perioada copilăriei, condițiile igienice cu nivele înalte, prin diminuarea expunerii cronice la diverse microorganisme cu transmisie intestinală, conduc la scăderea toleranței sistemului imun al intestinului, cu dezvoltarea locală a inflamației, prin activarea florei patogene, dar și a celei condiționat-patogene și nepatogene.

Există tot mai multe dovezi că stresul și dereglările de dispoziție sunt asociate direct, afectând negativ evoluția BII [Glaser R., 2005; Goodhand J., 2008; Dhabhar FS., 2009; Mahmood Wahed; Rampton D., 2010]. Mawdsley et al., 2006 sugerează că impactul stresului asupra intestinului, în cadrul BII, este lent dezlegat, și face parte din domeniul nou de cercetare, și anume *psihoneuroimunologia*.

Un studiu recent, fundamentat pe evaluarea a 302 pacienți cu BII, a raportat necesitatea tratamentului psihologic suplimentar, deoarece o 1/3 din pacienți, personal, au solicitat sprijin psihologic [Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A et al., 2008], astfel tot mai mulți cercetători susțin ipoteza necesității studierii mecanismelor psihoneuroimunologice în patogeniza BII [Keefer L., 2008; Goodhand J., 2010].

Indiferent de mecanismele neuroimunologice implicate în debutul și recidivarea frecventă a BII, măsurile de prevenție a stresului ameliorează simptomatologia și reduce activitatea patologiei de bază.

Concluzie

Analizând datele relatate de literatura de domeniu asupra BII se poate consemna, că etiologia BII rămâne neelucidată definitiv, cu toate că inițierea și menținerea inflamației la nivelul tractului gastrointestinal este sugerat de rolul factorilor genetici, imunologici și de mediu, iar posibillii factori de risc cauzal, pentru care există mecanisme imuopatologice plauzibile, sunt factorul alimentar, medicamentos, psihoemoțional, în asociere cu dezechilibrul microflorei intestinale.

Bibliografie

1. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? In: *Dig. Dis.*, 2010, 28(3), p. 395-405.
2. Fiocchi C. The multifactorial pathogenesis of IBD. *Inflam. bowel disease . Diagnostic and therapeutic strategies*. Falk Symposium 154. Moscow, 2006, p. 21-22.
3. Kirsner J.B., Spencer J.A. Family occurrence of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. In: *Ann. Intern. Med.*, 1963,; 59, p. 133-144.
4. Hugot J.P., Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. In: *Nature*, 1996; 379(6), p. 821-822.

5. Duer R.H. Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research. In: *Gastroenterol.*, 2007, 132, p. 2045-2062.
6. Fiocchi C., Susceptibility Genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand? In: *Dig. Dis.*, 2009, 27(3), p. 226-235.
7. Lakatos P.L., Fischer S., Lakatos L. et al., Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take? In: *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 1829-1840.
8. Hafner S., Timmer A., Herfart H. et al., The role of domestic hygiene in inflammatory bowel disease: hepatitis A and worm infestation. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 20, p. 561-566.
9. Buening J., Homann N., von Smolinski D. et al., Helminths as governors of inflammatory bowel disease. In: *Gut*, 2008, 57, p. 1182-1183.
10. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M. et al., A population-based case control study of potential risk factors for IBD. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, p. 993-1002.

CONTEXTUL TERAPEUTIC ÎN DEREGLĂRILE IMUNOLOGICE DIN MALADIILE CRONICE INFLAMATORII INTESTINALE

(Revista literaturii)

Olga Tighineanu, Alexandra Guscova

Summary

Therapeutic background of the immunological disorders in chronic inflammatory bowel diseases

The article underlines the contemporary immunopathogenetic assumptions on the triggering mechanisms of inflammatory bowel disease, analyzing the impact of immunological factor, both in the pathology appearance and development of effective regimens by "biological therapy".

Rezumat

Articolul reflectă ipotezele imunopatogenetice contemporane privind mecanismele de declanșare ale bolilor inflamatorii intestinale, analizând impactul factorului imunologic, atât în apariția patologiei, cât și în elaborarea schemelor terapeutice eficiente, prin „terapia biologică”.

Bolile inflamatorii intestinale (colita ulceroasă și boala Crohn) sunt afecțiuni inflamatorii idiopatice ale tractului gastrointestinal, cu o patogenie neelucidată, dar sugerată printr-un răspuns imunologic inadecvat la antigenele intestinale [4, 6, 9].

Turunen *et al.*, pe parcursul a 15 ani, denotă aproape o dublare a ratei incidenței bolilor inflamatorii intestinale (BII), la copii și adolescenți, în Finlanda. Din dosarele medicale a două spitale universitare și o populație de studiu de 619 000 copii (1987-2003), cercetătorii au identificat 604 cazuri noi (boala Crohn 203 cazuri și colita ulceroasă 317 cazuri), cu creșterea incidenței de la 3,9 la 100 000 în 1987 la 7,0 la 100 000 în 2003. În 33% cazuri boala a debutat la copiii cu vârsta de 12-15 ani și doar în 5% din cazuri la copiii cu vârsta mai mică de 3 ani.

Heyman *et al.*, 2005 în urma unui studiu prospectiv a 1370 copii cu BII, a remarcat că colita ulceroasă (CU) și boala Crohn (BC) este la fel de răspândită printre copiii de vârstă fragedă (0-2 ani), ba mai mult diagnosticul de BII este stabilit definitiv într-un 1% cazuri, la copiii cu vârsta de până la 1 an. Ca și în studiile anterioare, CU a fost mai frecventă, în 47% cazuri la copiii cu vârstă de 3-5 ani, în timp ce incidența BC a crescut odată cu vârsta, atingând un nivel de 66% la 13-17 ani.