



CULEGEREA DE LUCRĂRI A CONFERINȚEI NAȚIONALE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ



ACTUALITĂȚI ÎN PEDIATRIE ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ÎN CONDUITA MEDICALĂ A COPILULUI

**1 NOIEMBRIE 2024,
CHIȘINĂU
REPUBLICA MOLDOVA**

**CULEGEREA DE LUCRĂRI A
CONFERINȚEI NAȚIONALE CU
PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**
*„Actualități în pediatrie –
abordări multidisciplinare
în conduita medicală a copilului”*

1 noiembrie 2024

Chișinău-2024

CZU 616-053.2(082)

A 16

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

"Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului", conferință națională cu participare internațională (2024 ; Chișinău). Culegerea de lucrări a Conferinței naționale cu participare internațională "Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare în conduita medicală a copilului", 1 noiembrie 2024, Chișinău / comitetul științific: Eva Gudumac (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2024 (Print-Caro). – 105, [3] p. : fig. color, tab.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" [et al.]. – Rez.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – Finanțat de Uniunea Europeană. – 150 ex.

ISBN 978-5-85748-062-5.

Tipar executat la Tipografia Print Caro,
mun. Chișinău, str. Columna, 170

	Cuprins	Pag.
1.	Programul Conferinței	4
2.	Comitetul de organizare	6
3.	Comitetul științific	7
4.	Cuvânt de salut	8
5.	Aspecte perinatale ale patologiei nou-născutului, <i>Curteanu A., Călugăreanu C.</i>	9
6.	Infecțiile respiratorii la copii – o prioritate în morbiditatea copilului, <i>Șciuca S.</i>	18
7.	Copilul cu infecția covid-19 – complicații evolutive, <i>Conica C., Selevestru R., Șciuca S.</i>	23
8.	Infecția Covid-19 la sugari: evoluție și particularități clinico-imagistice, <i>Conica C., Selevestru R., Șciuca S.</i>	27
9.	Genetic aspects in health of mother and child (medical genetic care in Republic of Moldova), <i>Sacara V., Usurelu N., Halabudenco E., Egorov V., Barbova N., Blanița D., Coliban I., Boiciuc K., Secu D., Dorif A., Usurelu D.-C., Croitori T., Misina A., Samoilenko T., Secrieru V., Nour V., Opalco I.</i>	31
10.	Сучасні підходи до лікування пацієнтів з atopічним дерматитом, <i>Ковтун Л.О.</i>	43
11.	Asistența medicală multidisciplinară a copilului cu fibroză chistică, <i>Rusu L., Șciuca S., Tomacinschii C.</i>	48
12.	Imunodeficiențele primare la copii – principii de diagnostic și tratament, <i>Tomacinschii C., Batanent M.</i>	54
13.	Emfizemul pulmonar la copil – caz clinic, <i>Coropceanu I., Buga N., Selevestru R., Șciuca S.</i>	63
14.	Manifestările clinice în aspergiloza pulmonară la copii, <i>Buga N., Selevestru R., Balanetchi L., Tomacinschii C., Șciuca S.</i>	70
15.	Pneumonia comunitară la copii – actualități etiologice, <i>Selevestru R., Liciu R., Șciuca S., Adam I., Efros D., Lungu M., Chiviriga A.</i>	71
16.	Bronșiecatazii și aspergillus : dificultăți și perspective, <i>Buga N., Selevestru R., Șciuca S.</i>	79
17.	Corp străin (dinte) în arborele bronșic – Caz clinic în pediatrie, <i>Mighic C., Rascov V., Sâmboteanu V., Licsit I., Garbi I., Gagauz M., Rotaru-Cojocaru D., Șciuca S.</i>	83
18.	Displazia bronhopulmonară la copiii prematuri: aspecte patogenice, <i>Cotoman A^{1,2}, Șciuca S^{1,2}, Gudumac E.</i>	87
19.	Infecția cu virusul rubella cauză de infertilitate și malformații la făt: patogenie, clinică, diagnostic și tratament (reviu bibliografic), <i>Coroban M¹, Catrinici R.</i>	93
20.	Criterii de suspecție a pacienților cu idp: istoric și evoluție (Reviu bibliografic), <i>Efros D., Șciuca S., Tomacinschii C., Selevestru R., Pletosu I.</i>	99

Conferință națională cu participare internațională
„Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare
în conduita medicală integrată a copilului”

1 noiembrie 2024, 13.00-18.00

Sala Senatului, USMF „Nicolae Testemițanu”

Ordinul Ministerului Sănătății nr. 864 din 24 octombrie 2024,
5 credite EMC

Programul Conferinței naționale cu participare internațională
„Actualități în pediatrie – abordări multidisciplinare
în conduita medicală integrată a copilului”

Cuvânt de salut

- Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- Programul Națiunilor Unite pentru Dezvoltare (PNUD - UNDP)
- Delegația Uniunii Europene pentru Republica Moldova

Moderatori:

- **Eva Gudumac**, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Svetlana Șciuca**, Șef Clinică Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, prof.univ., dr.hab.șt.med., membru corespondent al AȘM
- **Olesea Reșetilo**, d.ș.m., Catedra Pediatrie, Universitatea de Medicină din Odesa, Ucraina.

1. Aspecte perinatale ale patologiei nou-născutului – **Ala Curteanu**, dr.hab.șt.med., conf., șef Laborator perinatologie, Institutul Mamei și Copilului
2. Sindromul abdominal algic la copil – diagnostic diferențial și conduita medicală în asistența medicală pediatrică – **Eva Gudumac**, Director Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. Infecțiile respiratorii la copii – o prioritate în morbiditatea copilului – **Svetlana Sciuca**, șef Clinică Pneumologie USMF „Nicolae Testemițanu”, prof.univ., m.c. AȘM
4. Terapii inhalatorii contemporane în pneumologia pediatrică - **Olesea Reșetilo**, d.ș.m., Catedra de Pediatrie, Universitatea de Medicină din Odesa, Ucraina.
5. Copilul cu infecția COVID-19 – complicații evolutive – **Corina Conica**, doctorand, **Svetlana Sciuca**, șef Clinică Pneumologie USMF „Nicolae Testemițanu”, profesor universitar, dr.hab.st.med., m.c. AȘM

Sesiunea II

Moderatori:

- **Ghenadie Curocichin**, șef Catedră Medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu” prof., dr.hab.șt.med.,
 - **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.med., conf. cercet., Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
 - **Larisa Kovtun**, conf., d.ș.m., Catedra Dermatovenerologie, Universitatea de Medicină din Odesa, Ucraina.
1. Nevoile de servicii în sănătate ale copilului – **Ghenadie Curocichin**, prof., dr.hab.șt.med., șef Catedră Medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
 2. Aspecte genetice în sănătatea mamei și copilului – **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.biol., conf. cercet., Centru Sănătate Reproducere și Genetică

Medicală, **Ina Palii**, prof. univ., dr.hab.șt.med., Vice-director, Institutul Mamei și Copilului

3. Viziuni contemporane în conduita medicală a pacientului cu dermatită atopică – **Larisa Kovtun**, conf.,d.ș.m., Catedra Dermatovenerologie, Universitatea de Medicină,Odesa,Ucraina.
4. Asistența medicală multidisciplinară a copilului în fibroza chistică – **Ludmila Balanețchi**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Cluj Napoca, România
5. Imunodeficiențele primare la copii – principii de diagnostic și tratament - **Cristina Tomacinschii**, doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România

Comitetul de organizare

Președinte

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al AȘM

Co-președinte

- **Larisa Kovtun**, conf., d.ș.m., Catedra Dermatovenerologie, , Universitatea de Medicină din Odesa, Ucraina.

Secretar

- **Rodica Selevestru** – conf.univ.,dr.șt.med.,Departament Pediatrie, USMF„Nicolae Testemițanu

Membrii

- **Ina Palii**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., Vice-director Institutul Mamei și Copilului
- **Ghenadie Curocichin**, prof., dr.hab.șt.med., șef Catedră Medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
- **Ala Curteanu** – conf.,dr.hab.șt.med., șef Laborator perinatologie, Institutul Mamei și Copilului

Comitetul științific

Președinte

- **Eva Gudumac**, academician, profesor universitar, dr.hab.șt.med. Catedra Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Co-președinte

- **Mihaela Bataneanț**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România

Secretari

- **Ludmila Balanețchi**, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca, România
- **Cristina Tomacinschii** – USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul Mamei și Copilului

Membrii

- **Svetlana Șciuca**, profesor universitar, dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, membru corespondent al AȘM
- **Victoria Sacară**, dr.hab.șt.med., conf. cercet., Șef Laborator Genetică Moleculară Umană, Institutul Mamei și Copilului
- **Olesea Reșetilo**, d.ș.m., Catedra de Pediatrie, Universitatea de Medicină din Odesa, Ucraina



Cuvânt de salut

Sunt profund onorat să Vă salut astăzi la Conferința cu participare internațională „Actualități în pediatrie–abordări multidisciplinare în asistența medicală a copilului” găzduită în alma mater – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pentru un schimb de cunoștințe și experiențe în domeniul Pediatriei. Manifestarea științifică de astăzi este o întrunire cu invitați din universitățile de medicină Ucraina și România.

Este o întrunire cu schimb al practicii clinice excelente, toate în beneficiul sănătății copiilor. Într-un moment în care ne confruntăm cu provocări tot mai complexe în domeniul sănătății copiilor, este imperativ să ne unim eforturile, să împărtășim cunoștințele noastre și să colaborăm pentru a asigura un viitor mai luminos pentru generațiile viitoare. Iar Pediatrii sunt acele verigi importante care se implică în viețile copiilor și familiilor lor fiind susținătorii în cele mai vulnerabile momente.

Avem posibilitatea de a dezbate tendințele actuale și de a identifica soluții inovatoare pentru probleme de sănătate ale copiilor. Fiecare domeniu al practicii pediatrice are o importanță crucială în asigurarea unei îngrijiri comprehensive și de calitate pentru copii. De la diagnostic și tratamentul afecțiunilor, până la gestionarea cazurilor complexe în mod personalizat. Prin aducerea experiențelor din diverse domenii ale pediatriei, Conferința va oferi un mediu propice pentru schimbul de idei și experiențe, pentru colaborarea interdisciplinară și pentru identificarea celor mai bune practice în îngrijirea copiilor. Vă încurajez să profitați la maxim de aceste momente de schimb de experiență. Să fim deschiși pentru noi perspective în contribuția noastră la îmbunătățirea sănătății copiilor.

Partenerii acestui eveniment științifico-practic din domeniul medicinei pediatrice sunt reprezentanții Programului Națiunilor Unite pentru Dezvoltare (PNUD - UNDP), care cu suportul Uniunii Europene în cadrul Platformei de Sănătate realizează activități de educație a medicilor pediatri, medicilor de familie și altor specialități în asistența medicală a copilului, iar această Conferința națională cu participare internațională de astăzi vine să confirme importanța colaborării multidisciplinare pentru fortificarea sănătății copilului, soluționarea problemelor de morbiditate și prevenție precoce a maladiilor în vârsta pediatrică.

Emil Ceban,
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei

ASPECTE PERINATALE ALE PATOLOGIEI NOU-NĂSCUTULUI

Curteanu Ala, Carolina Călugăreanu

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

PERINATAL ASPECTS OF NEWBORN PATHOLOGY

The article presents international and national data on some categories of neonates at risk, such as preterm newborns and low birth weight (LBW) newborns. Like other countries, the Republic of Moldova does not routinely collect data on small for gestational age newborns.

In the period 1990-2021 in the Republic of Moldova there is no great dissociation between the share of premature children and those with LBW. During the study period, a decrease in the rate of children with LBW from 6.06% to 5.73% and an increase in the rate of premature newborns from 5.3% to 6.2% is noticed. The prevalence of children with LBW until 2015 indicates that this phenomenon has also spread to full-term children due to growth restriction and intrauterine undernutrition causing fetal adaptation with risk of adverse effects in later life.

Sănătatea și bunăstarea copiilor reprezintă o prioritate de dezvoltare globală, iar supraviețuirea îmbunătățită a copiilor este unul dintre cele opt Obiective de Dezvoltare ale Mileniului ale ONU.

În perioada 1990 și 2021 supraviețuirea copiilor s-a îmbunătățit remarcabil, ca consecință la nivel mondial numărul deceselor copiilor sub 5 ani a scăzut cu 61%, de la 12,8 până la 5,0 milioane pe an [1]. Tendința pozitivă în supraviețuirea copiilor a fost documentată în toate grupele de vârstă, în afară de perioada neonatală. Ponderea deceselor neonatale în decesele sub 5 ani rămâne înaltă și în creștere: 40,45% în 1990 față de 47% în 2021, respectiv mortalitatea neonatală este văzută ca un obstacol major în calea dezvoltării durabile [2].

Unele categorii de nou-născuți sunt mai vulnerabili decât alții. Astfel nou-născuți prematuri, cei mici pentru vârsta gestațională (MVG) și cei cu greutate mică la naștere (GMN) reprezintă majoritatea deceselor neonatale în lume. Seria Lancet „Nou-născutul mic vulnerabil” din 2023 a propus o definiție pentru nou-născutul mic vulnerabil (NMV) care include toți nou-născuții prematuri (născuți înainte de 37 de săptămâni de gestație complete), nou-născuții mici pentru vârsta gestațională (v.g.) la naștere (greutatea la naștere sub percentila 10 din valoarea recomandată internațional a standardului greutatei la naștere specific sexului pentru

vârsta gestațională) și cei care au greutate mică la naștere (GMN <2500 g) [3]. Nu există baze de date unificate cu privire la suprapunerea între aceste categorii de nou-născuți. Totodată, la nivel global aproximativ 10% dintre nou-născuți se nasc prematur, iar proporțiile de nou-născuți cu GMN sau MVG sunt estimate a fi și mai mari [4].

Există statistici conform cărora fiecare al patrulea copil se naște prea devreme sau prea mic. Seria „Nou-născutul mic vulnerabil”, în baza datelor a 195 de țări și zone ale OMS, a estimat pentru prima oară prevalența la nivel național pentru cele trei tipuri de NMV care se exclud reciproc: copiii prematuri care nu sunt MVG, copiii la termen MVG și copiii prematuri MVG. Împreună, aceste trei categorii de nou-născuți vulnerabili au reprezentat 99,5% din cele 20 de milioane de copii cu GMN din lume [5]. În 2020 la nivel mondial 35,3 milioane erau NMV, 8,8% (11,9 milioane) din născuții vii au fost prematuri fără a fi MVG, 16,3% (21,9 milioane) au fost nou-născuți la termen MVG și 1,1% (1,5 milioane) au fost copiii prematuri MVG [5].

Anterior se considera că până la 80% din toate decesele neonatale din lume au loc la copiii cu GMN [4]. Seria Lancet a stabilit că puțin peste jumătate din toate decesele neonatale (1,4 milioane, 55,3%) la nivel mondial au fost atribuite celor 3 categorii de nou-născuți vulnerabili în 2020. Riscul de mortalitate a fost cel mai mare pentru nou-născuții prematuri, în special cei care erau prematuri și SGA [5].

Atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova, colectarea de rutină a datelor naționale privind NMV poate fi îmbunătățită, pentru a promova programele focusate pe îmbunătățirea îngrijirii individuale și supravegherea rezultatelor acești copii. Din cele 195 de țări și zone ale OMS, doar 113 (58%) aveau date naționale de rutină privind copiii MVG utilizabile în 2020, 64 (33%) au avut date despre prematur și doar opt țări au raportat că au date naționale privitor la copiii MVG. În acest sens țările au nevoie de date electronice la nivel individual privind vârsta gestațională, sexul și greutatea la naștere pentru a calcula copiii MVG.

Copiii mici vulnerabili au un risc crescut pentru rezultate adverse de sănătate, cum ar fi: subnutriția [6], tulburările metabolice [7], retardul în dezvoltare și o multitudine de condiții adverse de sănătate de-a lungul vieții [8]. Prevenirea nașterii premature și a dimensiunii mici la naștere este, prin urmare, crucială pentru sănătatea și bunăstarea globală.

Seria Lancet „Nou-născutul mic vulnerabil” prezintă un *cadru conceptual* pentru cauzele și consecințele copilului mic vulnerabil, care explică acest fenomen prin interconexiunea factorilor contextuali (cauze fundamentale) care predispun

mamele și feteșii la expuneri adverse (cauze imediate), care la rândul lor duc la restricția creșterii intrauterine (RCIU), naștere prematură sau ambele [3].

Factorii contextuali includ determinanți sociali ai sănătății, cum ar fi mediul politic (sărăcia, războaiele și instabilitatea politică), factorii legați de nutriție (alimente necalitative și prețurile la alimente), factorii asociați cu siguranța apei, sanitația și igiena, factorii legați de mediu (poluarea și schimbările climatice), lipsa educației materne influențează statutul socioeconomic matern și accesul la asistența antenatală și alte servicii de sănătate, iar gestionarea precară a sistemelor de sănătate poate reduce disponibilitatea și calitatea serviciilor. Tradițiile și normele culturale, precum și sprijinul social acordat unei femei însărcinate ar putea, de asemenea să-i afecteze modelele alimentare, aportul de micronutrienți, fumatul, alte comportamente legate de sănătate și utilizarea asistenței medicale, afectând în cele din urmă durata sarcinii și dimensiunea nou-născutului [3].

Cei mai frecvenți *factori de expunere/acțiune adversă* care inițiază sau contribuie la restricția creșterii fătului și la nașterea prematură includ: subnutriția maternă (anemia, deficitul de zinc și calciu, statura mică), infecțiile materne (transmise pe cale sexuală, de tract urinar, HIV și Covid-19), maladiile materne și complicațiile procesului de gestație (hipertensiunea, diabetul gestațional, stresul mental, preeclampsia), patologia uterină (col scurt, endometrioza, alte anomalii), alte caracteristici (vârsta mamei, intervalul scurt între nașteri), acțiunea altor factori (de mediu, deprinderile nocive (alcool, fumat), altitudinea înaltă, sarcina multiplă) [3].

Factorii de context și de expunere prin căi patogenetice distincte cauzează nașterile premature și a copiilor MVG. Consecințele fenomenului nou-născutului mic vulnerabil (NMV) implică morbiditatea și mortalitatea, precum și consecințe pe termen lung (probleme ale creșterii și nutriției, tulburări de dezvoltare, maladii cronice și pierderea capitalului uman).

Statisticile fiabile pentru fenomenul NMV țin de problemele în evaluarea vârstei gestaționale. Cea mai precisă evaluare în calitate de „standard de aur” este evaluarea precoce a vârstei de gestație cu ultrasunete (ideal în primul trimestru). În Moldova se folosește conceptul de „cea mai bună evaluare obstetricală”, combinând metoda de evaluare prin ultrasunete și ultima perioadă menstruală (UPM) ca o abordare complexă pentru determinarea vârstei gestaționale. În calitate de metode alternative de evaluare a vârstei gestaționale, care nu sunt precise, se include evaluarea clinică a stării nou-născutului după naștere, înălțimea fundului uterin sau greutatea la naștere [9].

Recunoașterea NMV și determinarea copiilor prematuri și celor cu semne de RCIU din rândul acestora reprezintă primii pași importanți în prioritizarea îngrijirii nou-născuților cu risc sporit. Termenii „restricție a creșterii intrauterine” (RCIU) și „mic pentru vârsta gestațională” (MVG) sunt uneori folosiți pentru prezentarea aceluiași fenomen, dar nu sunt sinonime. Conceptul de RCIU se referă la copiii cu insuficiență a creșterii intrauterine normale (care se calculează în baza „indicelui de masă corporală”), în timp ce fenomenul MVG se referă la toți copiii a căror greutate este sub normele populaționale (sub percentila 10 pentru v.g.).

Greutatea la naștere a nou-născutului este un marker important al sănătății și nutriției materne și fetale. Pe continentul european din 2000 până în 2015 numărul nou-născuților cu GMN nu a suferit schimbări (0,5 milioane), iar % acestor copii a fost 7,9% (2000) și 7,3% (2015). În Republica Moldova incidența estimată a copiilor cu GMN a fost de 5,5% [4,3-7] (2000), cu reducere la 5,0% [4,0-6,3] (2015). În anii 1999-2021 rata medie a copiilor cu GMN a alcătuit 5,26%, comparativ cu rata medie a copiilor născuți prematur 5,11%. Rata copiilor născuți prematur are un caracter oscilatoriu, cu creștere de la 5,3% în 1999 la 6,2% în 2021, iar rata copiilor cu GMN are un trend de descreștere de la 6,06% la 5,73%. În ultimii ani rata copiilor născuți prematur depășește pe cea a copiilor cu GMN (2016, 2020-2021), cu toate că în 2021 are loc creșterea ambilor indicatori. Am putea concluziona că în Republica Moldova nu există o mare disociere între ponderea copiilor prematuri și cei cu GMN [10] (Figura 1). Prevalarea copiilor cu GMN până în 2015 indică asupra faptului că acest fenomen a fost răspândit și la copiii la termen pe seama încetinerii creșterii și subnutriției intrauterine care cauzează adaptarea fetală cu risc de efecte adverse în viața următoare. RCIU este asociat cu nivelul înalt de patologie maternă atât extragenitală, cât și obstetricală, care condiționează dezvoltarea insuficienței feto-placentare și retardului de creștere intrauterină [10].

Analiza distribuției născuților vii și morți după greutatea la naștere în anii 2001-2021 reflectă o evoluție neliniară a proporției nou-născuților cu GMN (sub 2500 g) cu descreștere către anii 2011-2012 (5,4%) și cu revenirea la valoarea anului 2001 (6,11%) către anul 2019 (6,08%), fiind cu creștere în 2021 (6,26%). În categoria nou-născuților cu GMN se distinge un trend descrescător al cotei nou-născuților cu greutatea de 500-999 g ($p < 0,0001$) și al cotei nou-născuților cu greutatea de 1000-1499 g ($p < 0,01$). Pentru toate categoriile nou-născuților cu greutate normală la naștere: 2500-2999 g, 3000-3499 g și ≥ 3500 g se înregistrează trenduri de creștere ($p < 0,0001$), Pearson Chi-Square Tests 1376,77 (Figura 2).

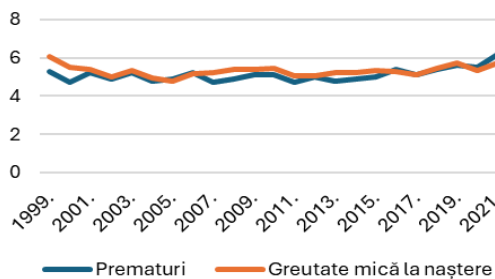


Figura 1. Dinamica ratelor copiilor prematuri și copiilor cu GMN (%), 1999-2021

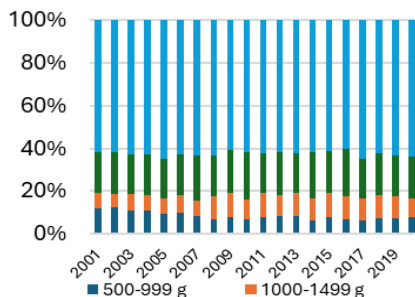


Figura 2. Structura născuților vii și morți cu GMN, 2001-2021

Prevenirea nașterilor cu NMV este posibilă. OMS recomandă un pachet de îngrijiri pentru toate femeile însărcinate în cadrul a opt vizite programate de asistență prenatală [11]. Dovezile din sintezele sistematice au identificat zece intervenții prenatale și intrapartum dovedite dintre care opt sunt preventive, două pot îmbunătăți rezultatele nașterilor vulnerabile și alte trei intervenții suplimentare necesită dovezi suplimentare pentru a confirma dacă oferă beneficii [12]. Privitor la nou-născuții prematuri cele mai benefice intervenții disponibile sunt cele care îmbunătățesc rezultatele nou-născuților atunci când nașterea prematură este inevitabilă (intervenții terțiare) și cele care se concentrează pe îngrijiri speciale. OMS a actualizat recomandările privind intervențiile pentru îngrijirea nou-născuților prematuri pentru a îmbunătăți rezultatele nașterii premature (Tabelul 1) [13].

Copiii prematuri sunt expuși riscului de complicații respiratorii, au dificultăți la sugere și la menținerea temperaturii. Îngrijirea de tip mama cangur este o intervenție cu costuri relativ reduse fiind recomandată pentru îngrijirea de rutină a copiilor cu greutatea de 2000 g sau mai puțin în maternități după stabilizare clinică. Se recomandă aplicarea posibilă a intervenției în mod continuu, iar în caz de imposibilitate îngrijirea se efectuează într-un mediu termoneutral, sub încălzitoare radiante sau în incubatoare. Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea pungilor sau a foliilor de plastic pentru îngrijirea termică de rutină. Cu toate acestea, acestea ar putea fi benefice în prevenirea hipotermiei în timpul stabilizării sau transferului nou-născutului în unități specializate de îngrijire neonatală.

Tabelul 1. Intervenții prenatale dovedite și potențiale pentru reducerea numărului de nou-născuți mici vulnerabili și deceselor neonatale asociate

Intervenții pentru mame pentru prevenirea nașterilor cu NMV		Intervenții pentru nou-născuți
Dovedite	Potențiale	Dovedite
<i>Pentru toate femeile</i> Screening și tratament pentru bacteriuria asimptomatică Screening și tratament pentru sifilis Suplimente multiple cu micronutrienți	<i>Pentru toate femeile</i> Suplimente de acizi grași Omega-3	Îngrijire termică Presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP) Administrare de surfactant Terapie cu oxigen
<i>Pentru contexte și subgrupuri selectate*</i> Intervenții psihosociale pentru fumătoare Suplimente alimentare echilibrate în energie și proteine Plase de pat tratate cu insecticid Aspirină în doză mică, Progesteron (vaginal)	<i>Pentru contexte și subgrupuri selectate*</i> Suplimente de calciu Suplimente de zinc	
<i>Pentru îmbunătățirea rezultatelor la nou-născuții prematuri</i> Corticosteroizi prenatali, Tocolitice, Antibiotice, Modul de naștere, Clamparea întârziată a cordonului ombilical		

Sursa: [12]

CPAP și, în condiții adecvate, terapia de substituție cu surfactant, este recomandată nou-născuților prematuri diagnosticați cu sindrom de detresă respiratorie, care respiră de sine stătător, și trebuie inițiată imediat ce diagnosticul este pus. Terapia de substituție cu surfactant trebuie administrată numai în unitățile în care sunt disponibile intubarea și ventilația mecanică, analiza gazelor sanguine, asistența specializată medicală a nou-născutului și monitorizarea. Utilizarea profilactică a surfactantului nu este recomandată.

Oxygenoterapia adecvată este crucială atunci când nou-născuții prematuri necesită ventilație pentru resuscitare imediat după naștere. Recunoscând efectele nocive ale utilizării concentrațiilor mari de oxigen la copiii prematuri mai mici de 32 de săptămâni de gestație, ghidurile recomandă ca ventilația să fie inițiată cu oxigen 30% și crescută atent numai dacă bradicardia continuă sau concentrațiile țintite de saturație de oxigen nu sunt atinse în ciuda ventilației adecvate. Nu se recomandă utilizarea oxigenului 100%, iar în cazul în care amestecarea aer-oxigen este imposibilă, se va folosi aerul din cameră.

Privitor la monitorizarea creșterii nou-născuților, inclusiv celor prematuri, în Republica Moldova se folosesc curbele de creștere a OMS dezagregate pe gen, în calitate de standard global unic pentru monitorizarea creșterii copiilor [14]. Privitor la instrumentarul pentru monitoringul creșterii copiilor MVG nu există un consens clar. Totodată, Societatea Internațională de Endocrinologie Pediatrică și Societatea de Cercetare a Hormonului de Creștere au sugerat că o limită de -2 devieri standard de la medie ar fi mai potrivită decât a zecea percentilă, deoarece ar identifica mai mulți nou-născuți MVG [15], iar Consorțiul INTERGROWTH-21 a publicat noile standarde de creștere aferente sexului și v.g. pentru nou-născuții la termen și prematuri, acest standard încă nu este aprobat oficial [16].

Concluzii:

1. Statisticile departamentale nu conțin date privind copiii mici pentru vârsta de gestație și cu restricție de creștere intrauterină. Este necesară colectarea datelor privind copiii MVG și cu RCIU, care reprezintă copiii cu risc sporit și necesită o atenție deosebită.
2. Intervențiile recomandate de OMS pentru reducerea NMV (pentru mame și nou-născuți) sunt incluse în standardele naționale de supraveghere a femeilor gravide și copiilor, iar aplicarea acestora în practică necesită fortificare pentru prevenirea nașterilor premature și cu copii cu GMN, dinamica cărora nu arată scădere.
3. În anii 2001-2021 evoluția în descreștere a categoriei nou-născuților cu GMN - cu greutatea de 500-999 g ($p < 0,0001$) și cu greutatea de 1000-1499 g ($p < 0,01$) denotă îmbunătățirea structurii copiilor născuți după categoria de greutate și sugerează îmbunătățirea bunăstării populației, inclusiv a serviciilor medicale acordate fetelor și femeilor.

Bibliografie:

1. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality. New York: United Nations Children's Fund, 2023. <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality/> (accessed Jan 25, 2023).
2. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Under-5 Mortality Collaborators. In: *The Lancet* [online]. 2021, vol. 398, pp. 870–905. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8429803/>
3. Ashorn P, Ashorn U, Muthiani Y, Aboubaker S, Askari S, Bahl R, Black RE, Dalmiya N, Duggan CP, Hofmeyr GJ, Kennedy SH, Klein N, Lawn JE, Shiffman J, Simon J, Temmerman M; UNICEF–WHO Low Birthweight Estimates Group. *Lancet*. Small vulnerable newborns-big potential for impact. 2023 May 20;401(10389):1692-1706. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00354-9. Epub 2023 May 8. PMID: 37167991
4. Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e849–60.
5. Lawn, J.E. Ohuma, E.O. Bradley, E. et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet*. 2023; 401:1707-1719
6. Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1340–55.
7. Liao L, Deng Y, Zhao D. Association of low birth weight and premature birth with the risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 405.
8. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359: 262–73
9. Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization 2012
10. Curteanu Ala. Impactul intervențiilor sistemului medical și al determinantilor sănătății asupra supraviețuirii, creșterii și dezvoltării copiilor. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2024
11. ABALOS, E., CHAMILLARD, M., DIAZ, V., TUNCALP, O., GULMEZOGLU, A.M. Antenatal care for healthy pregnant women: a mapping of interventions from existing guidelines to inform the development of new WHO guidance on antenatal care. Systematic review. In: *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. 2015, pp. 519-528. Disponibil: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.13820>

12. Hofmeyr GJ, Black RE, Rogozinska E, et al. Evidence-based antenatal interventions to reduce the incidence of small vulnerable newborns and their associated poor outcomes. *Lancet* 2023; published online May 8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00355-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00355-0)
13. Joshua P Vogel, Olufemi T Oladapo, Alexander Manu, A Metin Gülmezoglu, Rajiv Bahl. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. www.thelancet.com/lancetgh Vol 3 October 2015. Disponibil: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00183-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00183-7)
14. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. 312 p. © World Health Organization 2006. Disponibil: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>.
15. Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804–10.
- 16.** Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016;387(10021):844–845

INFECȚIILE RESPIRATORII LA COPII – O PRIORITATE ÎN MORBIDITATEA COPILULUI

Svetlana Sciuca

*Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutului Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Infecțiile respiratorii acute (IRA) reprezintă un grup de boli inflamatorii cu etiologii diverse, care includ infecțiile tractului respirator superior și inferior. Aceste infecții constituie o problemă semnificativă prin incidența ridicată în morbiditatea infantilă și prin riscul de complicații ce afectează negativ sănătatea copilului și indicatorii de mortalitate infantilă. IRA sunt responsabile pentru jumătate din bolile sugarilor și ale copiilor mici și pentru 30-40% din morbiditatea la copiii preșcolari și școlari. În Republica Moldova, datele statistice indică o incidență în creștere, între 270-390‰ la copii. La sugari, rata morbidității respiratorii este de 1-3 episoade pe an, crescând la 3-4 episoade anuale pentru copiii mai mari și chiar la 8-10 episoade în mediul urban. Frecventarea instituțiilor de copii și imaturitatea funcțională a sistemului imunitar cresc rata de infecție în rândul copiilor mici și preșcolari. Contagiozitatea înaltă a infecțiilor respiratorii determină corelarea incidenței bolii cu numărul de expuneri la agenți infecțioși, iar contactul cu frații care frecventează grădinițe sau școli contribuie la creșterea riscului de infecție. Mortalitatea infantilă datorată patologiei infecțioase respiratorii este semnificativă, ocupând locurile 3-4 în structura cauzelor de deces la sugari în Republica Moldova.

Infecțiile respiratorii acute (IRA) reprezintă un grup de boli inflamatorii, care diferă după localizare și etiologie diversă și includ infecții respiratorii acute ale tractului respirator superior și inferior.

Infecțiile acute ale sistemului respirator constituie o problema actuală prin incidența înaltă în structura morbidității infantile, dar și prin riscuri de complicații cu impact negativ asupra stării de sănătate a copilului, asupra indicatorilor de mortalitate. Infecțiile respiratorii acute sunt responsabile de 1/2 din maladiile

copilului sugar și de vârstă mică și 30-40% din morbiditatea copilului preșcolar și școlar. Datele statistice naționale relatează pentru Republica Moldova o incidență în ascensiune a acestor maladii la copii atingând cifre de 270-390‰. Indicele de morbiditate respiratorie a sugarului are o rata de 1-3 epizoade pe an, atingând valori în ascensiune pe parcursul următorilor 2-4 ani, când frecvența infecțiilor respiratorii acute este de 3-4 îmbolnăviri anuale pentru un copil, iar în localitățile urbane acest indice crește până la 8-10 episoade infecțioase. Morbiditatea înaltă a acestor maladii la copil mic și preșcolar este favorizată de frecventarea instituțiilor de copii și imaturitatea funcțională a mecanismelor de protecție antiinfecțioasă. Infecțiile respiratorii sunt marcate de o contagiozitate foarte înaltă și de aceea incidența morbidă corelează direct cu numărul de expuneri la factori infecțioși. Incidența infecțiilor crește dacă frații copilului frecventează instituțiile preșcolare și preuniversitare. Rata mortalității infantile cauzate de patologia infecțioasă respiratorie este înaltă, revenindu-i locul 3-4 în structura etiologică a deceselor la sugarii în Republica Moldova.

În majoritatea cazurilor, bolile sunt cauzate de virusuri respiratorii, caz în care boala se numește infecție respiratorie virală acută (IRVA). Bacteriile la fel, reprezintă o cauză frecventă, uneori, bolile pot fi cauzate de protozoare și fungi. Structura etiologică a infecțiilor respiratorii acute la copil în 90% este dominată de virusuri, mai rar sunt implicați etiologic germenii bacterieni sau protozoarele în declanșarea proceselor infecțioase ale căilor respiratorii. Virusurile respiratorii frecvent diagnosticate la copii sunt rinovirusurile, virusul sincitial respirator, adenovirusurile, virusul gripal, virusul paragripal, coronavirusurile și unele tipuri de enterovirusuri. Factorii bacterieni implicați în realizarea infecțiilor căilor respiratorii, preponderent inferioare sunt pneumococul, streptococul, stafilococul, bacilul *Haemophilus*. Actualmente se acordă o importanță semnificativă etiologică a infecțiilor respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* și *Chlamydia pneumoniae*.

Infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt un grup de boli inflamatorii acute similare din punct de vedere clinic și morfologic ale sistemului respirator, ale căror agenți cauzali sunt de obicei virusii respiratori. Este cel mai răspândit grup de boli din lume, care combină gripa, virusul sincitial respirator, rinovirusul, coronavirusul, adenovirusul și alte infecții care provoacă inflamația catarală a căilor respiratorii. O răceală se obișnuiește a se referi la IRVA cu un curs ușor, care afectează în principal cavitățile nazale.

Prevalența diferitor virusuri în morbiditatea respiratorie este influențată de factorul sezonier. Astfel, infecțiile paragripale au vârful incidenței toamna, gripa

prevalează iarna, iar pentru infecțiile cu virusul RS și adenovirusuri sunt mai frecvente primăvara. Rinovirusurile au o circulație uniformă pe parcursul anului în populația pediatrică. Prevalența virusurilor în diferite regiuni variază considerabil de la an la an, iar incidența globală a infecțiilor respiratorii rămâne relativ stabilă.

Factorii de risc, care determină susceptibilitatea copiilor pentru infecțiile respiratorii se referă la un șir de poluanți atmosferici, cum ar fi vaporii, fumurile, aerosolii, pulberii de origine organică și neorganică, care prin efectele iritante asupra tractului respirator pot produce leziuni structurale ale mucoasei bronșice, deteriorează mecanismele de protecție locală și sistemică. În localitățile cu suprapoluare atmosferică incidența bolilor respiratorii la copii este de 2-7 ori mai mare decât indicele obișnuit pentru zonele ecologic pure. Utilizarea intensivă în agricultură a chimicelor, îngrășămintelor minerale, pesticidelor a creat riscuri ecopatologice pentru sănătatea copiilor, sporind indicii morbidității infantile prin afecțiuni respiratorii. Poluanții habituali și ocupaționali din ambianța copilului pot interveni ca factor de risc cu efecte nefaste asupra imunității și protecției antiinfecțioase a copilului.

Este important de menționat efectele nocive ale fumului pasiv asupra sănătății copilului. Familiile de fumători constituie un mediu în care copii fac mai frecvent boli respiratorii și acumulează riscuri importante pentru evoluții în boli cronice ale sistemului respirator. Părintele tușitor cronic și expectorator de flegmă este un eliminator de germeni, care sunt un pericol pentru copiii din familie în contextul realizării infecțiilor respiratorii.

Factorii de risc favorizanți se referă la toate formele de disgravidie, influențe nocive ale microanturajului și macroambientei, suferințe materne în timpul sarcinii, prin antecedente asfixie la naștere, prematuritate, detresă respiratorie, pneumopatii, la care se asociază diverse infecții neonatale, care au un impact nefast asupra statutului fizic al copilului, dereglează procesele de maturizare a sistemului respirator, reactivitatea imunologică și facilitează recurența infecțiilor respiratorii la copiii expuși acestor factori de risc. Particularitățile constituționale ale reactivității copilului mic, cum ar fi constituția alergică și limfatică, explică diferite tipuri de răspuns inflamator la factorul infecțios. Particularitățile constituționale care predispun unor riscuri crescute pentru infecțiile respiratorii sunt tulburările de nutriție ale copilului – malnutriția, paratrofia, rahitismul, anemiile deficitare. Dereglările de nutriție cu caracter selectiv sau generalizat influențează negativ starea morfofuncțională a sistemului imun și creează riscuri pentru instalarea unor perturbări ale imunității, ale mecanismelor de

protecție în sistemul bronhopulmonar cu o ulterioară sensibilitate crescută către infecții virale respiratorii și eventuale complicații bacteriene în căile respiratorii.

Infecțiile acute respiratorii se clasifică în infecții acute ale căilor respiratorii superioare, care includ guturaiul/rinita acută, faringita acută, otita și sinuzita, și infecții acute în sistemul respirator inferior: laringotraheita, bronșita acută, bronșita obstructivă (wheezing-ul), bronșiolita acută și pneumonia. Această clasificare cu delimitare structural-anatomic este convențională, cunoscut fiind faptul că majoritatea infecțiilor respiratorii afectează într-o măsură mai mare sau mai mică atât etajul superior cât și cel inferior al tractului respirator, simultan sau secvențial. În Clasificarea internațională a maladiilor (ediția X) se utilizează ca principiu de clasificare agentul etiologic, însă clasificarea etiologica este deficitară pentru practica pediatrică, deoarece diferiți virusuri și germeni bacterieni pot determina aceeași afecțiune respiratorie la fel cum și un singur agent patogen poate fi responsabil de entități nozologice cu diferit sediu de localizare în tractul respirator.

Diverși agenți patogeni ai IRVA pot provoca simptome mai mult sau mai puțin similare, care pot include febră, rinoree, strănut, congestie nazală, durere în gât, răgușeală, tuse, stare generală de rău, cefalee etc. Infecțiile respiratorii virale acute prezintă manifestări clinice asemănătoare, însă anumite tulpini virale au un potențial mai pronunțat decât altele de a realiza forme clinice severe cu manifestări de intoxicație generală, alte virusuri pot produce preponderent simptome catarale și interesa în proporții diferite etajele superioare sau inferioare ale tractului respirator. Același agent viral poate provoca o gama largă de forme clinice, care diferă ca severitate și extindere în funcție de particularitățile organismului copilului, cum ar fi vârsta, starea de nutriție, statutul imun, infectări mixte, particularități inflamatorii locale, gradul de interesare a mecanismelor bronhopulmonare de protecție antiinfecțioase. La diferiți membrii a unei familii același virus poate provoca o bronșiolita acută la sugari, crup viral la preșcolar, faringita acută la școlar, guturai la părinți sau infecție subclinică la alții.

Pentru diagnosticul etiologic rapid de rutină se recomandă examinarea directă a celulelor epiteliale nazale recoltate cu un tampon, folosind tehnica anticorpilor fluorescenți, metoda radioimună și reacțiile de polimerizare în lanț – înalt informative în condițiile medicinei contemporane. Informație diagnostică oferă cercetările serologice, care permit aprecierea titrului de anticorpi antivirali. Creșterea anticorpilor specifici în seruri confirmă implicarea etiologică a virusului.

Hemoleucograma la copilul cu IRVA va pune în evidență o leucopenie, limfocitoză sau lipsa modificărilor, iar în etiologii bacteriene – leucocitoză cu neutrofilie, creșterea VSH.

Explorările radiologice nu sunt indicate în infecțiile respiratorii acute fără complicații pulmonare; modificările posibile pe o radiografie toracică sunt prezentate de reacții interstițiale difuze, infiltrate perihilare sau peribronșice minimale, polimorfism radiologic nespecific.

Programul terapeutic în infecțiile respiratorii acute ale copilului va fi elaborat în corespundere cu manifestările clinice și varianta etiologică a procesului infecțios. Principiile de tratament în conduita medicală a copiilor cu infecții respiratorii virale localizate în tractul superior al sistemului respirator includ măsuri generale și terapii medicamentoase ajustate la sindroamele clinice, comorbidități.

Bibliografie

1. Fainardi, Valentina et al. "Management of Preschool Wheezing: Guideline from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group." *Journal of clinical medicine* vol. 11,16 4763. 15 Aug. 2022
2. Stokes, J. R., & Bacharier, L. B. Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2020, 125(2), p.156-162.
3. Șciuca S., Esențialul în pneumologia copilului, Chișinău 2007, "Tipografia centrală"
4. Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012 Jul 15;86(2):153-9, commentary can be found in *Am Fam Physician* 2013 Jan 1;87(1):7.
5. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, Heymann PW, Borish L. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol*. 2012 Jun;2(3):287-93.
6. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014 Feb 18;186(3):190-9.

COPILUL CU INFECȚIA COVID-19 – COMPLICAȚII EVOLUTIVE

Corina Conica, doctorand; **Selevestru Rodica**, conferențiar universitar, dr.șt.med.,
Svetlana Șciuca, șef Clinică Pneumologie USMF „Nicolae Testemițanu”, profesor
universitar, dr.hab.șt.med., membru corespondent AȘM

*Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a declanșat o pandemie fără precedent în epoca contemporană. În pofida faptului că gravitatea și evoluția infecției COVID-19 la copii este mai ușoară în comparație cu adulții, complicațiile bolii apar indiferent de vârstă. Conform datelor statistice din literatura de specialitate, peste 25% dintre copiii care au suferit infecția cu COVID-19 prezintă sechele cu manifestări variate, în special cele bronhopulmonare. Luând în considerație că apariția acestora este imprevizibilă, în prezent obiectivul principal este monitorizarea și reevaluarea în dinamică a copiilor care au suportat infecția COVID-19. Prin intermediul metodelor imagistice ca CT pulmonar s-a detectat că cele mai frecvente schimbări imagistice au fost ariile de consolidări și de fibroză pulmonară.

Summary

The SARS-CoV-2 virus infection has triggered an unprecedented pandemic in contemporary times. Despite the fact that the severity and progression of COVID-19 infection in children is milder compared to adults, complications from the disease can occur regardless of age. According to statistical data from specialized literature, over 25% of children who have contracted COVID-19 present with sequelae displaying various manifestations, particularly in the bronchopulmonary system. Given the unpredictable onset of these complications, the current main objective is the ongoing monitoring and dynamic reassessment of children who have experienced COVID-19 infection. Through imaging methods such as pulmonary CT, the most frequent imaging changes detected were areas of consolidation and pulmonary fibrosis.

Introducere

Pandemia cauzată de infecția cu virusul SARS-CoV-2, cu o durată de peste 3 ani, a lăsat o amprentă devastatoare și dramatică în istoria contemporană. Aceasta a afectat toate domeniile, decisiv fiind sănătatea populației, lăsând consecințe de lungă durată. Populația pediatrică nu a fost o excepție. În pofida faptului că gravitatea și evoluția infecției COVID-19 la copii este mai ușoară în comparație cu adulții, complicațiile bolii apar indiferent de vârstă. Conform ultimelor date OMS s-au înregistrat peste 765 de milioane de cazuri confirmate de infecția COVID-19 și peste 6,9 milioane de decese [1]. Studiul statisticii mondiale, datele epidemiologice AAP (Academia Americană de Pediatrie) au arătat, că copiii reprezintă peste 18% din toate cazurile de infecție cu COVID-19 [2].

Conform datelor statistice din literatura de specialitate, peste 25% dintre copiii care au suferit infecția cu COVID-19 prezintă sechele cu manifestări variate, în special cele bronhopulmonare. [3]. O dată declanșată, fibroza pulmonară lasă sechele îngrijorătoare în rândul copiilor, întrucât se dezvoltă distorsiuni arhitecturale pulmonare și disfuncție pulmonară ireversibilă [4]. În prezent obiectivul principal este monitorizarea și reevaluarea în dinamică a copiilor care au suportat infecția COVID-19. Metodele contemporane de diagnosticare imagistică de înaltă sensibilitate, cum ar fi tomografia pulmonară, permit stabilirea gradului de afectare pulmonară, a volumului și a sechelelor care decurg din suportarea infecției cu COVID-19. Luând în considerație că apariția acestora este imprevizibilă, infecția COVID-19 necesită monitorizare continuă în cadrul populației pediatrică[5].

Scopul studiului a constat în aprecierea complicațiilor evolutive bronhopulmonare la copii care au suportat infecția COVID-19 cu ajutorul metodelor imagistice.

Materiale și metode

În cadrul Clinicii de Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova, a fost elaborat un studiu descriptiv în perioada 2021-2023. Acesta a inclus 86 de copii cu vârsta 0-7 ani care au suportat infecția COVID-19 în formă medie sau gravă. Toți copii au fost examinați cu ajutorul computer tomografiei (CT) pulmonare. Utilizând metoda imagistică de înaltă rezoluție (HRCT pulmonar), ne-am propus să evaluăm consecințele afectării pulmonare la etapele evolutive a infecției COVID-19 la copii. Eșantionul de studiu a fost împărțit în dependență de prezența sau absența modificărilor imagistice pulmonare. Baza de date a materialului studiat a fost procesată statistic utilizând programa Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 22.

Rezultate și discuții

Copii incluși în studiu, cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani, au fost examinați prin CT pulmonară la diferite intervale de timp după suportarea infecției COVID-19, în mediu la $2,32 \pm 0,35$ luni. Din toți copiii, 50 (56,81%) au fost examinați prin CT pulmonar la o lună după perioada acută. Conform unei meta-analize bazată pe cercetarea a 39 de studii cu participare a 850 de copii, s-au identificat modificări imagistice la CT pulmonară în 73,5% de cazuri [6]. Aceste date corelează și cu rezultatele studiului efectuat în Clinica de Pneumologie. Schimbări patologice pulmonare la CT s-au atestat la 59 copii (68,6%:95%CI 58,54-76,51), iar la 27 copii (31,3%:95%CI 25,49-41,46) a fost confirmat un aspect pulmonar normal.

Infecția COVID-19 afectează orice vârstă și sex. Conform datelor recente din literatură, în populația pediatrică se atestă o afectare mai frecventă a copiilor sub 5 ani cu virusul SARS-CoV-2 [7, 10, 11]. În studiul efectuat, copii au fost divizați în câteva loturi conform vârstei: sugari, antepreșcolari, preșcolari. Sugarii au predominat în structura de vârstă a copiilor cu afectare pulmonară, constituind 45,3%, urmați de antepreșcolari.

Metodele de elecție pentru stabilirea afectării pulmonare sunt cele imagistice. Tomografia computerizată este mai veridică în comparație cu radiografia simplă sau ultrasonografia cutiei toracice. Luând în considerație apariția unei pneumonii în cadrul infecției COVID-19, paternul modificărilor imagistice este reprezentat prin afectare interstițială pulmonară [8].

Explorările prin CT la etapele post-COVID a permis identificarea schimbărilor fibrotice de diferit grad la 29 de copii. Cea mai mare pondere conform vârstei cu constatarea fibrozei pulmonare au avut sugarii – 15 copii, urmați apoi de copiii preșcolari. Modificarile de tip „sticlă mată” sugestive pentru afectarea pulmonară în infecția COVID-19, au fost prezente la 9 copii. Cel mai des această modificare s-a depistat la sugari – 16,6%. Conform literaturii de specialitate, cele mai frecvente modificări imagistice la CT în cadrul infecției COVID-19 la copii, sunt opacifieri de tip sticlă-mată și consolidările pulmonare [9,12].

Ariile de consolidări a țesutului pulmonar vizualizate la CT în studiu propriu au avut o frecvență de 71,5%. Dintre toți copii – 19 sugari au avut modificări imagistice pulmonare de tip consolidăție.

Cu o frecvență de 15,1% la scanurile CT pulmonare au fost depistate aderențe pleuro-pulmonare cât și pleuro-diafragmale, care indicau la o extindere și persistență a proceselor inflamatorii pe structurile pleurei parietale și viscerale.

Concluzii

Infecția COVID-19 afectează orice vârstă sau sex. Populația pediatrică este vulnerabilă de a declanșa sechele bronhopulmonare post-COVID-19, în special copii sugari. Cele mai frecvente modificări imagistice au fost ariile de consolidări și de fibroză pulmonară. Complicațiile post-infecție și efecte de lungă durată ale infecției necesită monitorizare în dinamică, pentru a preveni schimbările pneumofibrotice ireversibile.

Bibliografie

1. <https://covid19.who.int/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 weekly cases and deaths per 100,000 population by age, race/ethnicity, and sex
3. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al; Sechenov StopCOVID Research Team. Risk factors for the post-COVID-19 condition in previously hospitalized children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59:2101341
4. Ademola S, Simon A, Oyeronke T et al (2020) Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmon Med* 5:1–10
5. Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, Franco ET, et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021 Apr 14;27:e20200157
6. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: A Systematic Review of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol*. 2020 Nov;27(11):1608-1621.
7. Shi Q., Wang Z., Liu J., Wang X., Zhou Q., Li Q., et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41
8. Giuseppe Fabio Parisi, Cristiana Indolfi, Fabio Decimo et al. COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Front. Pediatr.*, 14 December 2020 Sec. Pediatric Pulmonology
9. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;53.
10. Sciuca S., et al.. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection in children. *One Health & Risk Management*, 2022, 3(3), p.33-38 DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.05
11. Dumitras, T., et al. Evolution of the frequency cases of infection COVID-19 among children in relation to the evolution of the pandemic. In: *European Respiratory Jurnal. Annual Congress European Respiratory Society*. 2022, Vol. 60, Issue Suppl. 66, P. 259. ISSN 0903-1936.
12. Munteanu, O., et al. COVID-19 infection in children through lung radiographic imaging changes. In: *European Respiratory Jurnal. Annual Congress European Respiratory Society*. 2022, Vol. 60, Issue Suppl. 66, P. 259. ISSN 0903-1936.

INFECȚIA COVID-19 LA SUGARI: EVOLUȚIE ȘI PARTICULARITĂȚI CLINICO-IMAGISTICE

Corina Conica¹, doctorand; **Selevestru Rodica**^{1,2}, conferențiar universitar, dr.șt.med., **Svetlana Șciuca**^{1,2}, șef Clinică Pneumologie USMF „Nicolae Testemițanu”, profesor universitar, dr.hab.șt.med., membru corespondent AȘM

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Infecția COVID-19 afectează orice vârstă și sex. În rândul populației pediatrice cei mai vulnerabili sunt copii până la 3-5 ani. În special sunt afectați sugarii, aceștea prezintă cele mai multe complicații în urma afectării pulmonare post-COVID19. În articol este prezentat cazul unui copil sugar care a suportat infecția cu virusul SARS-CoV-2 în formă gravă. Cu ajutorul investigațiilor imagistice de înaltă precizie, cum este Tomografia computerizată, a fost posibil să detectăm modificările bronhopulmonare apărute după suportarea infecției.

Summary

COVID-19 infection affects any age and gender. Among the pediatric population, the most vulnerable are children up to 3-5 years old. Infants are especially affected, they present the most complications following post-COVID19 lung damage. The article presents the case of an infant who suffered severe SARS-CoV-2 infection. With the help of high-precision imaging investigations, such as Computed Tomography, it was possible to detect the bronchopulmonary changes that occurred after enduring the infection.

Introducere

Infecția COVID-19 a lăsat consecințe și probleme de sănătate populației generale inclusiv și celei pediatrice [4]. Indiferent de vârstă sau sex, virusul SARS-CoV-2 afectează toate sistemele, însă afinitatea cea mai mare o pentru sistemul respirator [2]. Manifestarea clinică a infecției cu virusul COVID-19 variază la copii de la boală asimptomatică cu simptome ușoare ale tractului respirator până la pneumonie severă cu sindrom de insuficiență respiratorie acută și disfuncție

multiorganică. [3]. Evoluția infecției în cadrul copiii este mai blândă în comparație cu pacienții adulți, acestea au mai puține modificări radiologice și prezintă un timp de convalescență mai scurt [4]. Cu toate acestea, complicațiile bronhopulmonare pot apărea chiar și în cazuri de infecție asimptomatică sau formă ușoară a bolii [5]. Pentru evaluarea complicațiilor și sechelelor bronhopulmonare survenite după suportarea infecției COVID-19, metodele imagistice sunt de elecție. Standartul de aur în stabilirea consecințelor afectării pulmonare și gradului de severitate îi revine tomografiei computerizate (CT) [5, 6, 7].

Caz clinic.

Se prezintă un caz clinic al unui sugar de sex feminin de 2,5 luni, care la vârsta de o lună a suportat infecția COVID-19 într-o formă gravă. Fetița se internează repetat în Clinica Pneumologie, Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, pentru evaluarea stării generale și a modificărilor bronhopulmonare în urma suportării infecției COVID-19.

În luna martie 2021, la vârsta de o lună, copilul a fost internat în secție specializată COVID-19 IMC prin intermediul AMU, cu acuze la febră 38,8°C, refuz la alimentație, somnolență, tiraj intercostal, dispnee, acrocianoză,. Parametrii vitali la internare: t-37,8°C, FCC-125b/min, FR-48 r/min, SpO2-96%. Din anamneză se consideră bolnavă de aproximativ 5 zile, când a apărut febra, agitație, refuzul mâncării și respirație dificilă. La examenul obiectiv se apreciază stare generală gravă cu semne de detresă respiratorie.

La examinările de laborator se atestă semne de acidoză respiratorie (pH- 7,30, lactat majorat - 8,0mmol/l, HCO₃ scăzut -21,7mmol/l); anemie (Hb-115g/l); leucocitoză cu devierea formulei spre stânga (Leucocite-13,7·10⁹/L, Neutrofile nesegmentate – 10%, Neutrofile segmentate – 61%); transaminazele ficatului elevate (ALT- 81U/l AST- 127U/l); corpi cetonicici în urină.

Explorările imagistice prin radiografie a cutiei toracice au identificat volumul pulmonar obisnuit, desenul pulmonar intensificat, mediobazal bilateral cu vizualizare de infiltratie pneumonica, conturul mediastinului si diafragmului clar, timomegalie gradul II-III, sinusurile pleurale libere. ICT=0,58. Concluzie: Bronhopneumonie bilaterala.

Copilul a fost spitalizat timp de 11 zile, a primit tratament conform PCN-371 „Infecția COVID-19”. Evoluție cu dinamică pozitivă.

Pe data de 17 martie fetița este internată primar în Clinica Pneumologie pentru aprecierea gradului de afectare pulmonară în urma suportării infecției COVID-19.

La explorarea CT a cutiei toracice (fig.1) se evidentiaza arii în hiperatenuare de tip consolidatie și de tip „sticlă mată”, subsegmentare, de configuratie nedeterminată, localizată bilateral – pe dreapta în S₂, S₄, S₈, S₉ și pe stânga în S₅, S₈ textual relativ omogene, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aerice; câmpurile pulmonare transparente; desenul pulmonar accentuat moderat bilateral, bronhiile principale și segmentare sunt permeabile; hili pulmonari nu sunt măriți; sinusurile costo-diafragmale libere; pleura prezintă foițe subțiri; cordul și vasele magistrale de aspect CT obișnuit; timusul plasat în regiunea mediastinului anterior, dimensiunile corespund vârstei, de configuratie obișnuită, net conturat, omogen, cu densitatea nativă +65UH; formațiuni de volum în ambele câmpuri pulmonare și în proiecția mediastinului nu se determină. Concluzie: date sugestive pentru prezența infiltrației pneumonice în rezorbție incompletă, cu componenet atelectatic (caracteristic pentru consecințe a pneumoniei virale). Se recomandă control imagistic în dinamică.

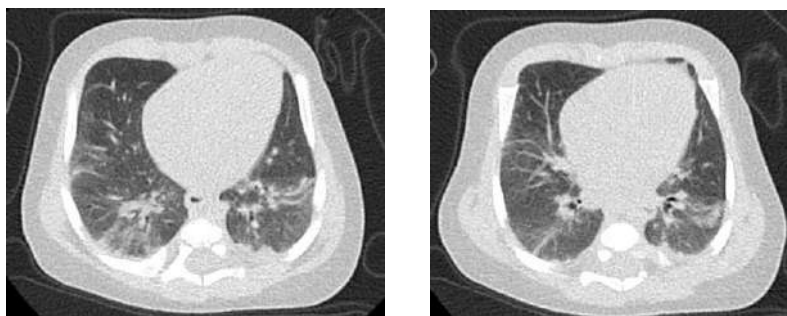


Figura 1. CT cutiei toracice la copil, 18 martie 2021

Pe 30 aprilie se internează repetat în Clinica Pneumologie pentru evaluarea în dinamică a modificărilor bronhopulmonare. La CT pulmonar (fig.2) se atestă arii în hiperatenuare de tip consolidatie subsegmentare, de configuratie liniară cu extindere subpleurală localizată în proiecția S₆, S₁₀ bilateral, cu vizualizarea parțială a bronhogramei aerice; desenul pulmonar accentuat moderat bilateral; traheea, bronhiilor principale și segmentare sunt permeabile; pleura prezintă foițe subțiri, fără colecții de lichid și îngroșări patologice; timusul plasat în regiunea mediastinului anterior, dimensiunile corespund vârstei, de configuratie obișnuită, net conturat, omogen, cu densitatea nativă +60 UH, fără incluziuni calcare sau lipidice. Concluzie: Date imagistice CT sugestive pentru prezența modificărilor pneumofibrotice minime bilateral (caracteristic pentru consecințe a

pneumoniei virale). În comparație cu CT din 18.03.2021: dinamică evolutivă pozitivă.

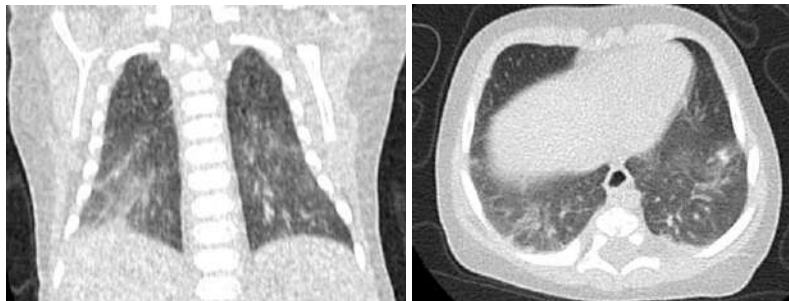


Figura 2. CT cutiei toracice, 30 aprilie 2021

Concluzii

Una din cele mai vulnerabile vârste în populația pediatrică pentru a declanșa modificări bronhopulmonare post COVID-19 sunt copiii sugari. Cazul este sugestiv din punct de vedere clinic, accentuând interrelația dintre forma, evoluția bolii și consecințele apărute în urma suportării infecției COVID-19. Modificările pulmonare cu aspect de sticlă mată și fibroză sunt sugestive pentru afectarea cu virusul SARS-CoV-2.

Bibliografie

1. Ademola S, Simon A, Oyeronke T et al Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. Pulmon Med. 2020. 5:1–10
2. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 weekly cases and deaths per 100,000 population by age, race/ethnicity, and sex. 2022. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>. Accessed on March 26, 2023
3. UpToDate. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children>
4. Selevestru R, Conica C, Rotaru-Cojocari D, Bozadji V, Farmache N, Șciuca S. Lung damage in hospitalized children with COVID-19. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova, Nr. 3 An.1(29) / 2022 / ISSN 2345-1467

5. Bottino I, Patria MF, Milani GP, et al. Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children? *Front Pediatr.* 2021 May 13;9:621019
6. Sciuca S., Selevestru R., Băluțel T., Conica C., Rotaru-Cojocari D. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection in children. *One Health & Risk Management*, 2022, 3(3), p.33-38 DOI: 10.38045/ohrm.2022.3.05
7. Munteanu, O., Goloborodico A., Selevestru R., Rotaru-Cojocari D., Conica C., Sciuca S. COVID-19 infection in children through lung radiographic imaging changes. In: *European Respiratory Jurnal. Annual Congress European Respiratory Society.* 2022, Vol. 60, Issue Suppl. 66, P. 259. ISSN 0903-1936.

GENETIC ASPECTS IN HEALTH OF MOTHER AND CHILD (MEDICAL GENETIC CARE IN REPUBLIC OF MOLDOVA)

**Sacara V., Usurelu N., Halabudenco E., Egorov V., Barbova N., Blanița D.,
Coliban I., Boiciuc K., Secu D., Dorif A., Usurelu D.-C., Croitori T., Misina A.,
Samoilenco T., Secrieru V., Nour V., Opalco I.**

*Institute of Mother and Child, Centre of Reproductive Health and Medical
Genetics, Chisinau, Republic of Moldova*

Abstract

Understanding genetics and its impact on health can assist in family planning, monitoring during pregnancy, and making decisions about childbirth and childcare. In Republic of Moldova, the medical genetic service plays a crucial role in providing genetic counseling, screening, and testing for hereditary conditions. These services can help early identify genetic disorders, providing valuable information to future parents about the risks for their children. Cooperation with obstetricians and geneticists is essential to ensure appropriate care receiving for women with genetic conditions during pregnancy, including monitoring for potential complications and making informed choices about prenatal testing options. Approximately 8185 individuals are consulted yearly by a geneticist in Institute of Mother and Child. From 2021 to 2023, there was a slight increase in the number of consultations, but it did not reach the level of 2019. The laboratory demonstrated fluctuating efficiencies across different cytogenetics, biochemical and molecular genetic studies from 2019 to 2023. The total number of genetic analyses in 2023 has increased. This indicated the restoration of the healthcare

system and an increase in patient requests for genetic studies following the peak pressures associated with COVID-19. There was a significant rebound and growth in many areas by 2023, especially in the methods of molecular genetic technique. The introduction of new diagnostic categories e.g., somatic mutations, suggests an adaptive approach to evolving research needs.

Introduction:

Genetics plays an important role in the health of both the mother and the child. Here are the main aspects where genetic factors are significant: Predispositions to diseases: Genetic mutations and hereditary diseases can be transmitted from parents to children, increasing the risk of developing conditions such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, and others. Preconception care involves genetics in two distinct manners: 1) the assessment of risk factors for having a child with a genetic disorder and providing information about preconception and prenatal testing, as well as reproductive options to minimize the chance of having genetic problems in future children; and 2) the care of women with genetic disorders preconceptionally and during pregnancy [1]. Care for pregnant women: Genetic factors can affect the course of pregnancy, including the likelihood of complications such as miscarriages, preeclampsia or gestational diabetes. Some women may have genetic predispositions to these conditions. Fetal development: Genetics also determines fetal development and causes of various abnormalities, such as chromosomal aberrations, e.g., Down syndrome, which can affect the child's health and quality of life. Pharmacogenetics: Genetic differences can determine responding to medications, which is especially important for pregnant women who may be prescribed certain medications. Immunity: Genetics can influence the immune system and predisposition to allergies and autoimmune diseases, which can also be relevant to both the mother and the child. Mental health: Genetic factors can contribute to the risk of mental disorders, which may arise or worsen during pregnancy and postpartum period.

Understanding genetics and its impact on health can assist in family planning, monitoring during pregnancy, and making decisions about childbirth and childcare. Sociodemographic factors lead to an increase in the age of pregnant women, and this is also facilitated by the success of reproductive medicine. It is becoming increasingly important that obstetricians become familiar with common genetic disorders and associated risks in pregnancy. [2]

In Republic of Moldova, the medical genetic service plays a crucial role in providing genetic counseling, screening, and testing for hereditary conditions. These services help early identifying genetic disorders, providing valuable

information to prospective parents about the risks for their children. Cooperation between obstetricians and geneticists is essential to ensure that women with genetic conditions receive appropriate care during pregnancy, including monitoring for potential complications and making informed choices about prenatal testing options. In addition, public awareness and education regarding genetic disorders are vital to support families in understanding health issues and the implications of genetic conditions on pregnancy and childbearing.

The Center of Reproductive Health and Medical Genetics (CRHMG) is a unique institution in the Republic of Moldova within the Institute of Mother and Child that provides specialized assistance to citizens: genetic counseling, cytogenetic testing, molecular genetic testing, neonatal screening, and selective metabolic screening. Advances of modern genetic diagnostic methods as well as close cooperation of scientific departments and practicing physicians significantly improve the effectiveness of medical genetic care in Republic of Moldova [3].

Results.

Medical genetic counseling is essential in promoting awareness, understanding, and management of genetic risks, ultimately leading to improved health for individuals and families. Approximately 8185 individuals are consulted yearly by a geneticist in CGRH. Medical genetic counseling is crucial for several reasons: 1. *Risk Assessment*: Genetic counseling helps individuals and families understand their risk of inherited conditions. By evaluating family history and genetic factors the genetics can determine the likelihood of transmittals of genetic disorders. 2. *Informed Decision-Making*: Genetics provide essential information about genetic tests, outcomes, and implications. This facilitates individuals and families making informed decisions regarding family planning, prenatal testing, and lifestyle choices. 3. *Emotional Support*: Determining a diagnosis related to genetic disorders or risks can be emotionally challenging. Genetic counselors offer psychological support, helping patients cope with feelings of anxiety, fear, or uncertainty. 4. *Personalized Care*: Genetic counseling promotes a tailored approach to healthcare based on molecular individuality of patients. Genetics work with patients by education or patients' organizations to develop individualized care plans based on their specific genetic makeup and health needs increasing their quality of life (the NGO as: ARC-PKU, SOS Autism, Copii Ploii). 5. *Education and Resources*: Genetics educate individuals about genetic conditions, including prevention, management, and resources available for support. This enhances awareness and understanding of genetic disorders. 6. *Family Communication*: Genetic counseling facilitates discussions within families about genetic risks and

conditions. This can help address concerns and foster understanding among family members. 7. *Management of Genetic Conditions*: For individuals diagnosed with genetic disorders, counseling aids in developing a management plan and connecting families with relevant healthcare providers and resources.

In this order a National Program for Rare Diseases for 2024-2028 has been approved by the Government in 2024 which is focusing on ensuring equitable access to diagnosis, information, care and treatment for all men, women and children affected by rare diseases through several key initiatives: Improved Diagnostics, Access to Orphan Drugs, Multidisciplinary Care Teams, International Collaboration and Financial Support. In a such away, by 2028 the rare disease policy framework should be strengthened and fully aligned with European regulatory framework, the national research and innovation capacity will be strengthened for decision-making to accelerate and improve the national response to rare disease and medical services for rare diseases will be integrated and provided to all patients (men, women and children) according to European Standards [24].

Table 1. Number of medical-genetic consultations for pregnant women and children from 2019 to 2023.

Categories	2019	2020	2021	2022	2023
Total	12825	8135	8799	9414	8773
Adults	7579	5286	4617	4753	4779
Children	5246	2849	4182	4661	3994
Pregnant women	6658	4757	4115	4277	4301

In Table 1 is presented the changes over time of medical consultations for pregnant women and children during the period from 2019 to 2023. In 2020, there was a significant decrease in the number of pregnant women who received consultations, falling by 28,6% compared to 2019. This decline is interpreted as a consequence of the COVID-19 pandemic. The downward trend continued in 2021, with a further decrease of 13,5% compared to 2020. From 2021 to 2023, there has been a slight increase of the number of consultations, however, the total has not reached the levels seen in 2019.

A similar trend was observed in 2020 regarding consultations for children, which decreased by 45,6% compared to 2019, which also reflected lockdown measures at time. In 2021, the number of consultations for children increased by 46,5%, returning to a higher level. The upward trend continued in 2022, reaching

4661 consultations, however, in 2023, the number declined again to 3994, which is lower than in both 2021 and 2022.

These data may initiate further investigation of the basis of such changes in the quality and accessibility of medical consultations for pregnant women and children.

Table 2. Advancements in genetic research in Institute of Mother and Child

Name	2019	2020	2021	2022	2023
Cytogenetic analyses	1447	1075	1229	1072	1269
<i>FISH Analysis</i>	-	-	-	-	55
Sweat test (cystic fibrosis)	266	99	128	194	183
Neonatal PKU screening	40800	34368	34368	31968	30596
Molecular genetic studies	2544	1284	2270	2275	6519
<i>PCR, MPCR and RFLP analysis</i>	<i>1335</i>	<i>869</i>	<i>1253</i>	<i>1109</i>	<i>813</i>
<i>Thrombophilia and folate cycle</i>	<i>610</i>	<i>72</i>	-	<i>548</i>	<i>1122</i>
<i>Somatic mutations (oncology)</i>	-	-	-	-	483
<i>RNA expression (qPCR)</i>	-	-	216	180	857
<i>Sanger sequencing for genetic diseases</i>	323	234	514	812	212
<i>qPCR diagnostics (mitochondrial diseases, TREC, DiGeorge syndrome etc.)</i>	68	44	381	40	2052
<i>SMA diagnostics using qPCR</i>	208	65	96	192	525
<i>DMD diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	63	27
<i>SMA diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	37	57
<i>Microdeletion syndromes diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	-	31
<i>Autism spectrum disorders diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	-	12
<i>Aneuploidy diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	14	-
<i>Wilson disease diagnostics using MLPA</i>	-	-	-	10	-
<i>STR expansion disorders diagnostics</i>	-	-	-	192	328

The overall analysis of the dynamics of *cytogenetic studies* in the Republic of Moldova revealed the following: In 2020, there was a significant

decrease in the number of cytogenetic studies, down by 25,7% compared to 2019. In 2021, a slight increase was observed, with 1229 studies conducted, which is 14,3% more than in 2020, but still lower compared to 2019. This showed a gradual restoration following the pandemic; however, the impact of the health crisis and fear of diseases may have continued to influence patient referrals.

In 2022, the number of analyses was again reduced to 1072, indicating the ongoing relapse of the pandemic, possibly related to inadequate funding, a lack of resources, or a shift in focus to other areas of medicine. In 2023, there was an increase to 1269 analyses, which is 18,4% more than in 2022. In 2023 our laboratory started FISH molecular cytogenetic diagnosis, and in 2024 this method become routine procedures of diagnosis. This indicate a recovery of the healthcare system and an increase in patient requests for cytogenetic studies following the peak pressures associated with COVID-19.

Analysis of *Newborn Screening for Phenylketonuria (PKU)*. The neonatal screening for PKU is performed by fluorometric method from 1989 in the only screening laboratory within the CRHMG of Institute of Mother and Child covering newborns from whole country. During 2019 to 2023 the number of screening tests constantly decreased from 31255 to 22913, but the rate of screening constantly was registered about 95% of newborns countrywide (*tab.3*) [20, 21, 22]. This may be caused most probably by decreasing of natality, but the lack of awareness among parents regarding the importance of neonatal screening is considered, as well, as a major issue. Screening efficiency was evaluated by sensitivity (100%), indicating correct identification of PKU, and specificity (99.72%) for accurate exclusion. The False Positive Rate was 0.95%, and the Positive Predictive Value was 0.05%, reflecting the likelihood that positive results indicate true PKU cases.

In 2020 there was an issue with the screening linked to COVID -19 pandemic, in which the dried blood spots from newborns were collected earlier than 48 hours after birth and there was a risk of Fals Negative results, solved then by collecting the samples after 48 hours of life.

Nowadays, we are in continuous search of opportunities to extend the number of tested disorders by neonatal screening, and it is not possible now, because there is no medical and research infrastructure for this in Moldova. It is needed to supply the new powerful devices performing new assays.

Table 3. The dynamics of neonatal screening for Phenylketonuria (2019-2023).

	2019	2020	2021	2022	2023
Number of newborns	32396	31239	29230	27000	24033
Screened newborns for PKU	31255	29879	27642	25644	22913
Rate of screening	96.48%	95.65%	94.57%	94.98%	95.34%
Identified PKU	7	2	4	2	3
PKU enrolled in special treatment	6	2	4	2	3

One of the latest achievement was the introduction of the neonatal screening as a pilot one for the newborns from the Maternity of Institute of Mother and Child by ¹H-NMR spectroscopy of urine (starting from 2021), which is considered a method of "*next generation metabolic screening*" tested on urine of newborns in order to identify an enlarged number of rare diseases in collaboration with the Petru Poni Institute of Macromolecular Chemistry of Romanian Academy from Iasi (Dr. Calin Deleanu). This method was used in our practice from 2010 in order of selective metabolic screening in cases suspected for inborn errors of metabolism (IEM), by which there were diagnosed the cases of Methylmalonic Aciduria (n=10), Glutaric Aciduria type 1 and 2 (n=2 /1), Propionic Aciduria (n=1), Galactosemia (n=5), Mitochondrial disorders (n=20), Fructose intolerance (n=2), GSD (n=7) and others [23]. The method of NMR spectroscopy of urine was used for urinary monitoring of MMA [18] and PKU patients in order to decide on treatment efficiency.

As the primary diagnosis tool of IEM is used the Amino Acids Analysis by HPLC method implemented from 2019 on human body fluids and positive results there were obtained for amino acids disorders as: Phenylketonuria, Alkaptonuria, Methylmalonic Aciduria, Nonketotic Hyperglycinemia. The

diagnosis of Lysosomal Disorders (MPS1, Pompe Disease, Fabry, Gaucher) is performed in ArchimedLife Laboratory through collaboration with Sanofi Genzyme (Romania), which provides a humanitarian program for support treatment by enzyme replacement therapy for Gaucher Disease (n=1) [19] and MPS1 (n=1) patients.

To identify potential PKU cases, a 2022-2023 screening using a fluorometric method was conducted on newborns in Moldova. Data from 2022 showed that out of 27,000 births, 26,651 newborns were screened, achieving a 98.69% screening rate. Screening efficiency was evaluated by sensitivity (100%), indicating correct identification of PKU, and specificity (99.72%) for accurate exclusion. The False Positive Rate was 0.95%, and the Positive Predictive Value was 0.05%, reflecting the likelihood that positive results indicate true PKU cases.

The changes over time of *molecular genetic studies* in Moldova from 2019 to 2023 show a significant decline in 2019 – 2020, which is likely related to the COVID-19 pandemic. Following that, there is a recovery and growth in the number of analyses in the subsequent years, especially a marked increase in 2022-2023. This indicates positive changes and an increasing interest in molecular genetic research in the country. In the period of 2019 – 2020 revealed decreasing up to 49,6%; in the period of 2020 – 2021 – increasing up to 77,0%; in 2021 – 2022 increasing up to 0.2%; in 2022 – 2023: increasing up to 186.1%.

Therefore, it can be concluded that the need for genetic diagnostics is increasing and developing in Moldova, which may lead to improvements in disease diagnosis and treatment, as well as to other advancements in the fields of science and medicine. The improvement and increasing the number of molecular diagnostic procedures since 2022 is associated with the reform of the healthcare system at the Center of Genetics. This involves the engagement of research professionals in clinical laboratories and an increase in the budget allocated for modern research.

Since 2021 we conducted research of miRNA expression as a marker of muscle breakdown in Duchenne muscular dystrophy patients. In 2022 for the first time in the country we started diagnostics of short repeat expansion disorders using AFLP and TP-PCR as well as diagnostics of autism spectrum disorders, microdeletions syndromes, e. g., 1p36 deletion syndrome, Wolf-Hirschhorn syndrome, Cri-du-Chat syndrome, Saethre-Chotzen syndrome, Williams-Beuren duplication syndrome, Prader-Willi syndrome, Miller-Dieker syndrome, DiGeorge

syndrome, 22q11.2 microduplication syndrome, Phelan-McDermid syndrome using MLPA.

We conduct research using contemporary methods for diagnosing spinal muscular atrophy (SMA) and diagnostics of frequent mitochondrial disease related mutations and their heteroplasmy grade appreciation. Thus, for the diagnosis of SMA, we have made improvements by the implementation of molecular genetics techniques, such as quantitative PCR (qPCR) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). These methods are used both in diagnostics and in newborn screening, facilitating precise and personalized diagnoses with the aim of optimizing therapeutic approaches [5; 6; 7; 8].

In 2022, the molecular-genetic diagnosis of primary mitochondrial pathologies was implemented using qPCR-HRM, initiating a mutational screening for the most common pathogenic point mutations in mitochondrial DNA [11]. Additionally, Sanger sequencing via capillary electrophoresis was employed to analyze the entire mitochondrial genome, as well as the main nuclear genes implicated in mitochondrial pathogenesis (*POLG*, *SURF1*, *SDHA*, *BCS1L*, *DGUK*). Currently, our laboratory is capable of diagnosing the following mitochondrial disorders: MELAS (Mitochondrial Encephalo-myopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes), Leigh syndrome [9], LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy), MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), NARP (Neuropathy, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa) [10], MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness), and Progressive External Ophthalmoplegia.

Based on these advancements, molecular-genetic testing was also implemented for Wiskott-Aldrich syndrome, with Sanger sequencing successfully identifying pathogenic mutations in patients [12] and Syndrome DiGeorge, tip I using qPCR molecular genetics technique [13].

To enhance the diagnosis of inborn errors of metabolism (IEM), we implemented advanced diagnostic methods targeting the most common related pathologies. The acquisition of modern equipment, specifically the ABI Genetic Analyzer 3500dx and ABI 7500 Real-Time System in 2016-2017, enabled us to broaden the range of analyses and improve the detection rate of pathogenic mutations in at-risk families. Notably, in 2018, there was started sequencing exons of the *PAH* gene, which has allowed not only to genotype all PKU patients from Moldova, but to identify the rare mutations in them and to compare the Moldovan mutations with international database (www.bh4.org) [14]. In addition to *PAH* gene analysis, there was incorporated sequencing for the *GALT* and *MECP2* genes in 2018. For the *GALT* gene, this approach became essential for diagnosing

galactosemia in Moldova [15,16]. Encouraged by the successful outcomes of these initial implementations, has been expanded our work in subsequent years to develop a broad set of primers tailored for the specific sequencing reactions required by numerous other pathologies. As a result, we have extended diagnostic capabilities to include methylmalonic aciduria (*MMUT* and *MMA* genes), fructosemia (*ALDOB* gene), additional types of galactosemia (*GALK*, *GALE* genes), glycogen storage diseases type I (*G6PC* and *SLC37A4* genes) and type III (*AGL* gene), as well as congenital disorders of glycosylation (*PMM2*, *MPI*, and *ALG6* genes) [17].

In 2023 for the first time there was attempted to detect cancer-related somatic mutations in CGRH. It should be noted that this domain of our work also in continuous development. It is also important that since 2023 we tend to replace some reliable but time-consuming methods, e.g., Sanger sequencing by more progressive and advanced techniques to determine frequent mutations.

Conclusion.

1. The above presented data may justify the need for further progress in the quality and accessibility of medical consultations for pregnant women and children.
2. In general, the analysis of the laboratory's work in previous years showed variable results of the different molecular genetic analyses from 2019 to 2023. There was a significant rebound and growth in many areas by 2023, especially in Molecular Genetic Studies. The introduction of new diagnostic applications as well as somatic mutations suggests an adaptive approach to evolving research needs.
3. Opportunities for optimizing diagnostics, increasing capacity in high-demand areas, and addressing the challenges seen in specific categories to enhance overall efficiency of diagnostic procedures in future years.
4. There is a high interest to improve our capacities and to align to European standards joining European Reference Networks as tools for equitable access to good medical practices and research activities.

References:

1. Shapira SK, Dolan S. Genetic risks to the mother and the infant: assessment, counseling, and management. *Matern Child Health J.* 2006 Sep;10(5 Suppl):S143-6. doi: 10.1007/s10995-006-0099-6. PMID: 16786416; PMCID: PMC1592163.
2. Harris S, Vora NL. Maternal Genetic Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Jun;45(2):249-265. doi: 10.1016/j.ogc.2018.01.010. PMID: 29747729; PMCID: PMC5966822.
3. Sacară, V. Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe biologice, Universitatea de stat “Dimitrie Cantemir” CZU 577.611.73 (2019): 478.
4. Egorov V., Coliban I., Barbova N., Sacară, V., Ușurelu N.. Sindroame microdeleționale rare în practica autohtonă. In: *Ziua bolilor rare: 2024*, Ed. 2, 28-29 februarie 2024, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, pp. 63-64.
5. Coliban I., Sacară V.. Analysis of SMN2 gene in determination of spinal muscular atrophy (SMA) types among patients in the Republic of Moldova: a cohort study. *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.* 2024, 30(3), p.33-38. ISSN: 2068-8040.
6. Coliban I., Ușurelu N., Rusu C., Revenco N., Hadjiu S., Sacară V. Neonatal genetic screening as a tool in the early diagnosis of spinal muscular atrophy. *Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.* 2023, 29(3), p.43-47. ISSN: 2068-8040.
7. Coliban, I., Sacara, V. Implementation and progress of SMA neonatal genetic screening in Republic of Moldova. *5th World Summit on Neonatology, Pediatrics, and Developmental Medicine.* June 27-28, 2024. London, UK. *Pediatrics & Therapeutics*, Volume 14, ISSN: 2161-0665
8. Coliban, I., Sacara, V. Analysis of SMN1, NAIP and GTF2H2 gene status in correlation with spinal muscular atrophy. *Mold J Health Sci.* 2023;10(4):24-28. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.04>. ISSN 2345-1467
9. Țurcan D.; Ușurelu N.; Blăniță D.; Sacară V. A rare mitochondrial disorder: Leigh Syndrome – a case report. *Buletin de Perinatologie*, 1(90), 2021. p. 91-95. ISSN 1810-5289.
10. Blăniță, D.; Țurcan, D.; Garaeva, S.; Postolache, G.; Sacara, V.; Wevers, R.; Rodenburg, R.; Ușurelu, N. Multisystemic affection in child: NARP syndrome – Mitochondrial disease. *Buletin de Perinatologie*, 1(90), 2021. p. 96-101. ISSN 1810-5289.
11. Secu, D., Ușurelu, N., Blăniță, D., Hlistun, V., Sacară, V. Challenges in diagnosis of Mitochondrial Disorders: Case reports. *Buletin de Perinatologie*, 2022. p. 215-220. ISSN 1810-5289.
12. Țurcan, D.; Andrieș, A.; Dorif, A.; Sacară, V. Analysis of Clinical and Molecular Genetic Characteristics of Wiskott-Aldrich Syndrome and X-linked Thrombocytopenia. *OH&RM*, 2021, 2(3), p. 66-71. ISSN 2587-3458.
13. SCIUCA S, TOMACINSCHII C, SELEVESTRU R, SACARA V, MARÓDI L. Inborn errors of immunity in the Republic of Moldova: advances and hope. *Journal of Clinical Immunology.* 2023 May;43(4), pp.714-6.
14. Scurtul, M.; Boiciuc, C.; Blăniță, D.; Sacară, V.; Ușurelu, N. Phenotype Prediction In Phenylketonuria Patients From Moldova Based On Genotype Data, *Buletin de perinatologie* 1 (86), 2020. 28-35. ISSN 1810-5289

15. Boiciuc K., Nicolescu A., Blanita D., Sacara V., Chirita-Amandi A., Andreescu N., Puiu M., Tarcomnicu I., Stambouli D., Balogh L., Szonyi L., Deleanu C., Uşurelu N. Biochemical and molecular-genetic characteristics of classical galactosemia patients from Moldova, JIMD, vol 42, suppl 1, p 340, 2019
16. Scurtul, M.; Boiciuc, C.; Blanita, D.; Sacară, V.; Tarcomnicu, I.; Stambouli, D.; Nicolescu, A.; Deleanu, C.; Gladun, S.; Uşurelu, N. Classical galactosemia- a case report. *Buletin de Perinatologie*, 1(90), 2021. p. 86-90;
17. Boiciuc, C., Blăniță, D., Samohvalov, E., Tagadiuc, O., Nicolescu, A., Deleanu, C., Lefeber, D., Wevers, R., Huijben, K., Uşurelu, N. Diagnosis characteristics of Congenital Disorders of Glycosylation of 40 patients from moldova. *Buletin de perinatologie* 1 (86), 2020. 23-27. ISSN 1810-5289.
18. Nicolescu A, Blanita D, Boiciuc C, Hlistun V, Cristea M, Rotaru D, Pinzari L, Oglinda A, Stamati A, Tarcomnicu I, Tutulan-Cunita A, Stambouli D, Gladun S, Revenco N, Uşurelu N, Deleanu C. Monitoring Methylmalonic Aciduria by NMR Urinomics. *Molecules*. 2020 Nov 14;25(22):5312. doi: 10.3390/molecules25225312. PMID: 33202577; PMCID: PMC7697698.
19. Uşurelu, N.; Blăniță, D.; Boiciuc, Ch.; Hlistun, V.; Egorov, V.; Popovici, E.; Gnatcova, E.; Stamati, A.; Oglindă, A.; Revenco, N.; Gladun, S.; Țurea, V. Gaucher disease type 1: the first experience of enzyme replacement therapy in pediatric practice in Moldova - case report. *Medicine and Pharmacy Reports*, Vol. 94 / Suppl No. 1 / 2021: S57 - S60
20. Loeber, G.; Platis, D.; Zetterström, R.H.; Almashanu, S.; Boemer, F.; Bonham, J.R.; Borde, P.; Brincat, I.; Cheillan, D.; Dekkers, E.; Et Al (N.Uşurelu). Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int. J. Neonatal Screen*. 2021, 7, 15. <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>.
21. Tansek M.Z., Groselj U., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M., Grmc L., Ivanova M., Kadam A., Kotor V., Maksic H., Marginean O., Margineanu O., Miljanovic O., Moldovanu F., Mureşan M., Nanu M., Samardzic M., Sarnavka V., Savov A., Stojiljkovic M., Suzic M., Tincheva R., Tahirovic T., Toromanovic A., Uşurelu N., Battelino T. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe – survey results from 11 Countries. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015, 10(1):68. doi: 10.1186/s13023-015-0283-0.
22. Groselj U., Tansek M.Z., Smon A., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M., Grmc L., Ivanova M., Kadam A., Kotor V., Maksic H., Marginean O., Margineanu O., Miljanovic O., Moldovanu F., Mureşan M., Murko S., Nanu M., Lampret B.R., Samardzic M., Sarnavka V., Savov A., Stojiljkovic M., Suzic M., Tincheva R., Tahirovic T., Toromanovic A., Uşurelu N., Battelino M. Newborn screening in southeastern Europe. In: *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014, 113(1-2), 42-45. ISSN 1096-7192. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.020.
23. Uşurelu, N. Introduction into inborn errors of metabolism. *Buletin de Perinatologie*. 2020, nr. 1(86), 11-17. ISSN 1810-5289.
24. National Program for Rare Diseases in Republic of Moldova for 2024 – 2028. <https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/nu-1098-ms-2023.pdf>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Ковтун Л.О.

*кандидат медичних наук, доцент,
кафедра інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології
Одеський національний медичний університет
м. Одеса, Україна
larysakovtun1972@gmail.com*

Summary.

Modern approaches to the treatment of patients with atopic dermatitis.

Atopic dermatitis (AD), also known as atopic eczema, is a chronic, relapsing skin condition characterized by an inflammatory process that affects a significant percentage of children and adults. The pathogenesis of AD is multifactorial, involving genetic predispositions and immune system dysfunctions that heighten skin sensitivity to external triggers.

Approximately 10-20% of children and 1-3% of adults suffer from AD, with symptoms often manifesting within the first year of life. The clinical presentation varies by age, with more chronic lesions and severe itching observed in older children and adults. In infants, the disease often presents as exudative lesions, while in older children and adults, it manifests as lichenified papules and plaques.

Management of AD requires a comprehensive approach aimed at improving patients' quality of life and controlling symptoms. Key components of treatment include emollients to maintain skin barrier function, anti-itch therapies to minimize discomfort, and topical corticosteroids (TCS) to manage inflammation. The effective use of TCS is crucial, as they help to reduce inflammation and alleviate symptoms like erythema and pruritus.

However, secondary bacterial infections, often from *Staphylococcus aureus*, complicate AD cases, necessitating the use of combined topical preparations that include corticosteroids and antibiotics.

The effectiveness of a combined topical ointment, Cremgen, which contains fluocinolone (a potent corticosteroid) and gentamicin (an antibiotic). This combination offers a synergistic effect, improving clinical outcomes by reducing inflammation and controlling infections more effectively than monotherapy. The

combined treatments represent a viable strategy for managing AD, highlighting the importance of further research to enhance therapeutic protocols and patient care.

Вступ.

Атопічний дерматит (АД), або синдром атопічної екземи/дерматиту (AEDS), що був запропонований Європейською академією алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) у 2001 році як альтернативна назва, представляє собою хронічне рецидивуюче захворювання шкіри.

Патогенез дерматоза є багатофакторним, де ключову роль відіграють як спадкові чинники, так і порушення імунної системи. Спадкові дефекти сприяють підвищеній чутливості шкіри до зовнішніх подразників, тоді як імунні збої провокують ненормальну реакцію організму на певні тригери, що зрештою веде до запального процесу.

Приблизно від 10% - 20% дітей і від 1% - 3% дорослих страждають на атопічний дерматит [1]. Захворювання прогресує протягом перших 12 місяців життя у 75% дітей, яким встановлен діагноз - атопічний дерматит/екзема і повністю проходить у період статевого дозрівання або незабаром після нього у 40%–60%, однак атопічний дерматит може зберігатися у більш ніж 20% підлітків, а до 17% дорослих можуть відчувати початок атопічного дерматиту після підліткового віку [2, 3, 4, 5].

Клінічна картина атопічного дерматиту залежить від віку та активності захворювання [1, 3, 6, 7]. У дітей від двох років до статевого дозрівання ексудативні ураження, що спостерігаються у немовлят, зустрічаються рідше [1, 7]. Швидше, ураження мають більш хронічний характер і характеризуються сильним свербіжом з екскоріаціями та ліхеніфікованими папулами та бляшками та охоплюють кисті, зап'ястя, гомілковостопні суглоби, а також ліктьову та підколінну області. [1, 3]. Після статевого дозрівання і в дорослому віці основні зони ураження включають згинальні складки, обличчя, шию, надпліччя, спину, тильну частину рук, ніг, пальців. Характерними є сухі еритематозні та ліхеніфіковані папули та бляшки, які лущаться, коли ураження стають більш хронічними [1, 3]. Хоча можуть спостерігатися сльозотеча, утворення кірочок і ексудація, ці симптоми з'являються коли приєднується стафілококова інфекції шкіри [3].

Лікування АД потребує комплексного та багатофакторного підходу, спрямованого на покращення якості життя пацієнтів і контроль за симптомами хвороби. Основними елементами терапії є регулярне

застосування пом'якшувальних засобів і зволожуючих кремів, які підтримують бар'єрну функцію шкіри, знижують сухість і попереджують подразнення. Важливо також проводити протисвербіжну терапію, яка дозволяє мінімізувати дискомфорт та зменшити ризик розчухування уражених ділянок.

Не менш важливим аспектом є контроль запального процесу. З цією метою застосовуються топічні глюкокортикостероїди (ГКС), які ефективно зменшують запалення та полегшують симптоми, такі як почервоніння, набряк та свербіж [8]. Однак перебіг АД нерідко ускладнюється вторинною бактеріальною інфекцією, зокрема стафілококовою, яка погіршує стан шкіри та спричиняє загострення хвороби. У таких випадках стандартного протизапального лікування недостатньо, і на допомогу приходять комбіновані топічні препарати, що містять глюкокортикостероїд і антибіотик.

Мета роботи – проаналізувати ефективність та доцільність застосування топічних комбінованих препаратів, що містять глюкокортикостероїди та антибіотики, у комплексному лікуванні atopічного дерматиту.

Результати та їх обговорення.

Топічні глюкокортикостероїди вже тривалий час вважаються "золотим стандартом" для контролю загострень atopічного дерматиту завдяки їх високій ефективності у зменшенні запальних процесів і полегшенні симптомів. Основна дія ГКС полягає в пригніченні місцевого запалення, що досягається завдяки зменшенню вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів. Сучасний підхід до лікування atopічного дерматиту часто передбачає комбіноване використання ГКС разом з іншими препаратами, зокрема антибіотиками, що допомагають уникнути бактеріальної суперінфекції та підтримують бар'єрну функцію шкіри [9]. Флуоцинонід і гентаміцин іноді комбінують для вирішення подвійних потреб у зменшенні запалення та лікуванні бактеріальних інфекцій при АД, поєднання цих двох компонентів наявне в мазі Кремген.

Флуоцинонід — потужний місцевий кортикостероїд, який допомагає контролювати запалення, пригнічуючи медіатори запалення в шкірі, таким чином зменшуючи почервоніння, набряк і свербіж. Завдяки своїй потужності флуоцинонід часто використовують у більш важких випадках atopічного дерматиту або коли є потреба швидко впоратися з гострими спалахами.

Гентаміцин є аміноглікозидним антибіотиком, ефективним проти ряду бактерій, включаючи *Staphylococcus aureus* — поширену причину шкірних інфекцій у пацієнтів з АД. Його місцеве застосування допомагає запобігти або контролювати вторинні інфекції, які часто ускладнюють АД, особливо під час загострень, коли шкірний бар'єр порушується. Гентаміцин особливо корисний для лікування інфікованих уражень або запобігання інфекції у випадках частого розчісування.

Комбінація цих двох активних компонентів у мазі Кремген забезпечує синергійний ефект, що дозволяє досягти більшої терапевтичної ефективності. Цей препарат призначений для місцевого застосування, і його використання допомагає не лише полегшити запальні симптоми, але й контролювати розвиток інфекцій, що є особливо важливим у лікуванні atopічного дерматиту.

Основні переваги застосування топічного комбінованого препарату Кремгена: Зниження інфекційного навантаження. Комбінована терапія ГКС з антибіотиками ефективніше зменшує інфекційне навантаження у порівнянні з монотерапією лише ГКС. Антибіотики допомагають швидко боротися з бактеріальними інфекціями, що знижує ризик подальших ускладнень.

Поліпшення клінічних результатів. Клінічні дослідження показали, що пацієнти, які отримували комбіновану терапію, швидше відзначали зменшення симптомів запалення та свербіжу в порівнянні з тими, хто лікувався лише ГКС.

Скорочення тривалості лікування. Завдяки одночасній дії на запалення та інфекцію, комбіновані препарати дозволяють скоротити загальну тривалість терапії, що є важливим як для пацієнтів, так і для запобігання розвитку резистентності до антибіотиків.

Мінімізація ризику рецидивів. Використання комбінованих препаратів знижує ймовірність рецидивів у порівнянні з монотерапією ГКС, особливо у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями.

Побічні ефекти та ризики. Важливим аспектом є порівняння безпеки терапії. Використання комбінованих препаратів може зменшити кількість місцевих побічних ефектів у порівнянні з тривалою системною антибіотикотерапією.

Висновки. Атопічний дерматит є складним захворюванням зі значним впливом на якість життя пацієнтів. Його лікування вимагає всебічного підходу, який охоплює контроль запалення, боротьбу з бактеріальними інфекціями та підтримку загального стану шкіри. У рамках

сучасної терапії особливу роль відіграють комбіновані топічні препарати, що містять глюкокортикостероїди та антибіотики, такі як мазь Кремген.

Поєднання флуоциноніду та гентаміцину забезпечує синергічний ефект, який дозволяє ефективно контролювати як запальні симптоми, так і супутні бактеріальні інфекції. Це, в свою чергу, призводить до покращення клінічних результатів, скорочення тривалості лікування та зниження ризику рецидивів, що є особливо важливим для пацієнтів з хронічними формами АД.

Таким чином, використання комбінованих препаратів є обґрунтованим і ефективним методом лікування АД, що відповідає сучасним вимогам дерматологічної практики. Подальші дослідження в цій сфері можуть забезпечити додаткові дані для вдосконалення терапевтичних стратегій та покращення якості життя пацієнтів, що страждають на АД.

Список літератури

1. Leung D, Nicklas R, Li J, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:S1–S21. [PubMed] [Google Scholar]
2. Kay J, Gawkrödger D, Mortimer M, Jaron A. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:35–39. [PubMed] [Google Scholar]
3. Paller A, Mancini A. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006. Eczematous eruptions in childhood; pp. 49–64. [Google Scholar]
4. Mortz C, Lauritsen J, Bindslev-Jensen C, Andersen K. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144:523–532. [PubMed] [Google Scholar]
5. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:579–582. [PubMed] [Google Scholar]
6. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:68–73. [PubMed] [Google Scholar]
7. Akdis C, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61:969–987. [PubMed] [Google Scholar]
8. Del Rosso JQ, Bhambri S. Daily Application of Fluocinonide 0.1% Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Sep; 2(9): 24–32.
9. Nilsson E, Henning C, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:29–34. [PubMed] [Google Scholar]

ASISTENȚA MEDICALĂ MULTIDISCIPLINARĂ A COPILULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ

Rusu Ludmila¹, Tomacinschii Cristina³, Șciuca Svetlana²

¹*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, România*

²*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie,

³*Centrul de Fibroză Chistică și Maladii Rare, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat.

Fibroza chistică este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o variabilitate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului. Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția mucoviscidozei, printre care peste 2000 mutații pot cauza o clinică completă de fibroză chistică. Cea mai frecventă și prima mutație, care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți – delF508. Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice, circumstanțe specifice pentru persistența colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat. Se poate suspecta diagnosticul de mucoviscidoză asociat cu manifestări gastro-intestinale și nutriționale comune: ileus meconial, prolaps rectal, insuficiență pancreatică cu malabsorbție și steatoree, pancreatită acută recurentă sau pancreatită cronică, icter neonatal persistent, sindrom de obstrucție intestinal distal, hepatopatie cronică. Diagnosticul de fibroză chistică poate fi determinat în prezența uneia sau mai multor trăsături fenotipice specifice, confirmat prin testul sudorii și/sau testare genetică.

Dat fiind caracterul multisistemic al bolii, abordarea multidisciplinară este extrem de important de realizat, fiind adesea necesară o implicare a pediatrului, care va recunoaște și va stabili diagnosticul cât mai precoce, alături de neonatolog, de pneumolog, medicul ORL, de chirurgul pediatru, cardiolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, genetician și, nu în ultimul rând, consilierea psihologică a pacientului, a familiei/îngrijitorului. Colaborarea face o mare diferență, iar cele mai bune rezultate sunt obținute atunci când o echipă de experți lucrează împreună pentru a avea grijă de acești pacienți.

Cuvinte cheie: fibroza chistică, diagnostic, copil

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă afecțiune monogenică a populației de origine caucaziană, cu transmitere autosomal recesivă, cu o variabilitate clinică foarte largă, de unde rezultă necesitatea unei abordări cât mai complexe a pacientului [2]. Fibroza chistică este patologia genetică cu cea mai mică durată a vieții, în rândul populației albe, care, datorită tratamentelor eficiente și a condițiilor optime de trai oferite acestor pacienți, înregistrează o creștere a ratei de viață. Rata mortalității în fibroza chistică variază în funcție de vârstă și este de 1-2% per an global [15].

Fibroza chistică este o afecțiune determinată de singura genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică proteina CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Au fost descrise peste 2000 mutații responsabile de apariția mucoviscidozei, printre care peste 1700 mutații pot cauza o clinică completă de fibroză chistică. Cea mai frecventă și prima mutație care a fost determinată se întâlnește la 70% pacienți – $\Delta F508$. Această mutație, în condiție homozigotă, este asociată cu formele cele mai grave de boală. Studiile *in vitro* au demonstrat că aceste mutații întrerup funcția CFTR din cadrul celulelor epiteliale la diferite etape, prin 5 mecanisme majore. Acesta fiind un factor care determină severitatea bolii.

Patogeneza fibrozei chistice este determinată de incapacitatea proteinei defecte de a îndeplini rolul canalului de clor în partea apicală a membranei celulare. În celule are loc dereglarea transportului de ioni [13], cu acumularea ionilor de clor, formați în exces, și a celor de natriu, ca rezultat se modifică potențialul electric. Odată ajunși în celulă, ionii de natriu îndeplinesc funcția de pompă, ceea ce provoacă absorbția crescută sporită a apei din spațiul extracelular. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul glandelor exocrine vor fi deshidratate, vâscoase, aderente la epiteliile canalelor excretorii și va avea loc o evacuare defectuoasă a acestora, cu alterarea funcției și distrugerea diferitor organe (plămâni, pancreas, ficat, intestin și organe reproducătoare) [1, 10].

Diagnosticul de fibroza chistică se bazează pe simptome clinice specifice și date anamnestice, care se confirmă prin testul sudorii și/sau prin testare genetică moleculară [8].

Testarea trebuie efectuată pentru fiecare copil care se prezintă cu detresă respiratorie severă asociată cu boli pulmonare cronice. Afectarea glandelor de la nivelul membranei mucoase a sistemului respirator duce la obturarea bronhiolilor mici. În arborele bronșic se dezvoltă inflamație cronică, obstrucție bronșică cu valori modificate ale spirometriei, circumstanțe specifice pentru persistența

colonizării pulmonare cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, aspect radiologic pulmonar persistent modificat, cu dezorganizare celulară, bronșiectazii, se instalează hipoxemia, hipertensiunea pulmonară și cord pulmonar [1]. Pentru pacienții cu FC virusurile respiratorii provoacă exacerbări pulmonare cu scăderea funcției pulmonare și risc de moarte. Cauzele predominante ale exacerbărilor respiratorii sunt reprezentate de infecțiile pulmonare bacteriene, însă agenții virali pot duce, de asemenea, la deteriorarea clinică a pacienților cu FC. Exacerbările pulmonare virale în mucoviscidoză sunt asociate cu *virusurile gripale A și B*, *virusul respirator sincițial*, *parainfluenza virus tipurile 1 până la 4*, *Rhinovirus*, *Metapneumovirus* și *Adenovirus*. Virusul gripal H₁N₁ a avut o morbiditate semnificativă la pacienții cu FC și o deteriorare respiratorie marcată, necesitând uneori ventilație mecanică, dar au fost înregistrate și cazuri de deces. Consecințele secreției anormale la nivelul mucoasei nazale sunt reprezentate de hiperplazia glandelor mucoase, distrofia structurilor ciliare, formarea de polipi și inflamația cronică la nivelul sinusurilor nazale (sinuzită sau etmoidită cronică) [3].

Se poate suspecta diagnosticul de mucoviscidoză asociat cu manifestări gastro-intestinale și nutriționale comune: ileus meconial, prolaps rectal, insuficiență pancreatică cu malabsorbție și steatoree, pancreatită acută recurentă sau pancreatită cronică, icter neonatal persistent, sindrom de obstrucție intestinal distal, hepatopatie cronică clinică, cu modificări biologice, ecografice și/sau evaluare histologică, malnutriție proteino-calorică, rezultând edeme hipoproteinemice, precum și complicații ale deficitului de vitamine liposolubile (hemoragii ale mucoasei sau hemoragii tegumentare, rahitism și cecitate nocturnă) [7]. Îngroșarea secrețiilor pancreatice la făt, adesea duce la obstrucția canalelor excretorii până la nașterea copilului. Ca rezultat, acumularea fermenților pancreatici (lipaza, colipaza, tripsina), duce la autoliza țesutului pancreatic. Deja din prima lună de viață, corpul pancreatic reprezintă o acumulare chistică și fibroză interstițială, de aici și denumirea alternativă a mucoviscidozei – fibroza chistică a pancreasului. Ca urmare a distrucției pancreatice și a eliminării enzimelor digestive se instalează dereglarea proceselor de digestie și absorbție a substanțelor nutritive, în special lipide și proteine, deficitul absorbției acizilor grași esențiali, a vitaminelor liposolubile A, D, E, K [12]. Toate acestea duc la *malnutriție* cu deficit staturo-ponderal, retard în dezvoltarea fizică a copilului. Anomaliile CFTR afectează și epitelul intestinal prin condensarea progresivă a meconiului în segmentele distale ale intestinului subțire, însoțită de ileus meconial (meconiu vâcos, bogat în proteine) [12].

Afectarea hepatobiliară este determinată de obstrucția căilor biliare cu bilă vâscoasă, acumularea pigmentilor biliari (prelungirea icterului neonatal), formarea depozitelor de collagen în țesutul hepatic, distrucții ale canalelor biliare hepatice (stricturi, stenoze), afectarea funcției sistemului biliar extrahepatic (volum redus al bilei, vâscozitate crescută), fibroză hepatică, care poate progresa până la ciroză biliară și hipertensiune portală, cu hemoragii gastro-intestinale. Secreția salivară la pacienții cu fibroză chistică se caracterizează prin vâscozitate sporită, cu niveluri crescute de proteine și ale amilazei salivare [12].

Există și alte manifestări specifice ale fibrozei chistice, cum ar fi alcaloza metabolică hipocloremică, cu deshidratare hiponatriemică, sindromul pseudo-barter. Secrețiile glandelor sudoripare la pacienții cu FC se caracterizează prin creșterea secreției sudorale, care în condiții de temperaturi ambientale ridicate sau în perioade febrile poate produce hipovolemie și chiar șoc circulator. În plus, concentrația electroliților din secreția sudorală este crescută, iar concentrația ionilor de natriu este mai mare decât cea a clorului (invers decât este normal), care în condiții de temperaturi ridicate poate produce dereglare electrolitică, alcaloză metabolică și expunere la șoc termic. Această funcție anormală a glandelor sudoripare se întâlnește deja la naștere și se menține pe tot parcursul vieții.

La nivelul organelor genitale masculine, defectele CFTR pot determina aplazia congenitală a canalului deferent și infertilitate, iar absența bilaterală a canalelor deferente se traduce prin sterilitate, în timp ce la femei se produce scăderea fertilității – secreții vaginale vâscoase [4].

Diagnosticul de fibroză chistică poate fi determinat în prezența uneia sau mai multor trăsături fenotipice specifice, prin detectarea a două valori anormale ale ionilor de Cl⁻ prin testul sudorii sau identificarea variantelor patogene ale genei CFTR [5]. Testul sudorii rămâne standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de fibroză chistică [11].

Rolul clinicianului, după confirmarea diagnosticului de fibroză chistică, continuă prin explorarea funcției fiecărui organ, pentru obținerea unei imagini cât mai cuprinzătoare a stării de sănătate a pacientului și stabilirea unui algoritm terapeutic individual, în baza investigațiilor, pentru a obține cele mai bune rezultate. În funcție de simptomatologia prezentată se va examina în principal sistemul de organe preponderent implicat, alături de explorarea funcției renale, evaluarea dezechilibrului hidro-electrolitic și a tulburărilor acido-bazice, explorarea funcțională a ficatului (cu precădere în cazul pacienților care au nevoie de antibioterapie, medicamentele antibacteriene trebuie alese în funcție de nivelul hepatotoxicității), evaluarea funcției exocrine a pancreasului (cu alegerea dozei

adecvate pentru medicația de substituție pancreatică, în timp ce se cunoaște că malnutriția proteico-calorică are propria contribuție suplimentară la alterarea funcției pulmonare [14]), stabilirea nivelurilor de albuminemie și oligoelemente (calciu, fier, magneziu - au avut o semnificație majoră în managementul terapeutic, cunoscând că o ameliorare precoce a manifestărilor sindromului de malabsorbție va preveni apariția tulburărilor metabolice și hematologice, care au un impact negativ asupra evoluției bolii [6], investigarea funcției pancreasului endocrin este indicată de testul de toleranță la glucoză, în special la pacienți cu antecedente de boli pulmonare prelungite (diagnosticarea precoce a diabetului asociat FC, știind că o întârziere a introducerii a tratamentului antidiabetic va avea ca rezultat ireversibil modificări la nivelul vaselor mici și mari [9]).

Dat fiind caracterul multisistemic al bolii, abordarea multidisciplinară este extrem de important de realizat, fiind adesea necesară o implicare a pediatrului, care va recunoaște și va stabili diagnosticul cât mai precoce, alături de neonatolog, de pneumolog, de medicul ORL, de chirurgul pediatru, cardiolog, neurolog, endocrinolog, nutriționist, chinetoterapeut, genetician și, nu în ultimul rând, consilierea psihologică a pacientului, a familiei/îngrijitorului.

Colaborarea medicilor din specialități cu tangențe pentru fibroza chistică face o mare diferență, iar cele mai bune rezultate dignostico-terapeutice sunt obținute atunci când o echipă de experți lucrează împreună pentru a avea grijă de pacienții cu fibroză chistică din perioada copilăriei și ulterior la vârsta de adult.

Bibliografie

1. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1359-1371
2. Davidson DJ, Porteous DJ. Genetics and pulmonary medicine. 1. The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax*, 1998, 53(5):389-397. <https://doi.org/10.1136/thx.53.5.389> PMID: 9708232 PMCID: PMC1745224
3. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006, 61(7):627-635. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539> PMID: 16384879 PMCID: PMC2104676
4. de Souza DAS, Faucez FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology*, 2018, 6(1):127-135. <https://doi.org/10.1111/andr.12450> PMID: 29216686 PMCID: PMC5745269
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC,

- Sosnay PR. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*, 2017, 181(Suppl):S4– S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
6. Jaffé A, Buchdahl R, Bush A, Balfour-Lynn IM. Are annual blood tests in preschool cystic fibrosis patients worthwhile? *Arch Dis Child*, 2020, 87(6):518–520. <https://doi.org/10.1136/adc.87.6.518> PMID: 12456552 PMCID: PMC1755836
7. John RM, De Dawn L. Respiratory disorders: cystic fibrosis. In: Maaks DG, Starr N, Brady M, Gaylord N, Driessnack M, Duderstadt K (eds). *Burns' pediatric primary care*. 7th edition, Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, 2020, 665–699.
8. Kulkarni H, Kansra S, Karande S. Cystic fibrosis revisited. *J Postgrad Med*, 2019, 65(4):193–196. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_263_18 PMID: 31169132 PMCID: PMC6813676
9. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson KA, Sabadosa KA, Stecenko A, Slovis B; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2010, 33(12):2697–2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768> PMID: 21115772 PMCID: PMC2992215
10. Protocol clinic national „Fibroza Chistică”, Chişinău, 2009
11. Raina MA, Khan MS, Malik SA, Raina AH, Makhdoomi MJ, Bhat JI, Mudassar S. Assessment of correlation between sweat chloride levels and clinical features of cystic fibrosis patients. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(12):BC01–BC06.
12. Sciuca S. Conferința națională cu participare internațională. *Mucoviscidoza la copii*, 2008; 4-7
13. Susanna A McColley, MD, *et al* Cystic fibrosis in 2006, *J US Respiratory Disease* 2006, 21:1-27
14. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(5):a009746. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009746> PMID: 23637307 PMCID: PMC3633181
15. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al., 2016, ECFSPR Annual Report 2013.

IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE LA COPII – PRINCIPII DE DIAGNOSTIC

Cristina Tomacinschii,

doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”,

Mihaela Bataneanș,

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Spitalul Clinic de Urgență
pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, România*

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt afecțiuni genetice caracterizate prin funcționarea deficitară a unor componente ale sistemului imun crescând vulnerabilitatea la infecții și alte complicații. Diagnosticul IDP implică evaluarea istoricului clinic al pacientului, teste imunologice (ex. nivelul de imunoglobuline și funcția limfocitelor) și teste genetice avansate (WES, WGS) pentru identificarea mutațiilor specifice. Tratamentul include terapii de înlocuire cu imunoglobuline pentru pacienții cu deficiențe de anticorpi, profilaxia antimicrobiană pentru prevenirea infecțiilor și, în cazurile severe, transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT). Terapia genică reprezintă o opțiune modernă și eficientă, ce nu necesită donatori compatibili. Măsurile de prevenție și educarea îngrijitorilor joacă un rol vital, contribuind la reducerea riscurilor infecțioase și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Summary

Primary immunodeficiencies (PID) are genetic conditions characterized by impaired function of components of the immune system, increasing vulnerability to infections and other complications. Diagnosing PID involves assessing the patient's clinical history, conducting immunological tests (e.g., immunoglobulin levels and lymphocyte function), and performing advanced genetic testing (WES, WGS) to identify specific mutations. Treatment includes immunoglobulin replacement therapies for patients with antibody deficiencies, antimicrobial prophylaxis to prevent infections, and, in severe cases, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Gene therapy represents a modern and effective option that does not require compatible donors. Preventive measures and educating caregivers play a vital role in reducing infection risks and improving the quality of life for patients.

Sistemul imunitar este o rețea complexă de țesuturi, celule și molecule care lucrează împreună pentru a proteja organismul împotriva agenților patogeni.

Componentele principale includ măduva osoasă, timusul, ganglionii limfatici și splina, iar celulele-cheie implicate sunt limfocitele, neutrofilele și macrofagele [1]. Există două componente majore ale sistemului imunitar: imunitatea înăscută și imunitatea adaptativă. Imunitatea înăscută oferă o primă linie de apărare rapidă, nespecifică și fără memorie imunologică, iar imunitatea adaptativă asigură un răspuns personalizat, generând memorie imunologică pentru a proteja organismul la expuneri viitoare [1-3].

La naștere, bebelușii primesc o parte din protecție prin anticorpii materni, dar sistemul lor imunitar adaptativ este încă imatur și continuă să se dezvolte în primii ani. Pe măsură ce îmbătrânim, sistemul nostru imunitar se degradează treptat, ceea ce explică susceptibilitatea crescută a vârstnicilor la infecții și boli cronice, inclusiv cancer [2,3].

Imunodeficiențele primare (IDP) sunt afecțiuni genetice caracterizate prin funcționarea deficitară a unor componente ale sistemului imunitar. Acestea fac persoanele afectate mai vulnerabile la infecții severe și recurente, autoimunitate, inflamații și chiar unele tipuri de cancer. IDP cuprind aproximativ 500 de tulburări rare, cauzate de mutații genetice, afectând o persoană din 1.000 până la 5 la 1000 [4,5].

Din păcate, multe imunodeficiențe primare rămân nediagnosticate sau greșit diagnosticate. Această lipsă de diagnostic poate duce la complicații de sănătate severe și la o presiune suplimentară asupra resurselor medicale. De aceea, recunoașterea semnelor și evaluarea corectă sunt esențiale pentru a iniția tratamentul adecvat.

Pentru a suspecta o imunodeficiență primară, medicul trebuie să investigheze:

1. Creșterea și Dezvoltarea: La sugari și copii, monitorizarea creșterii în greutate și înălțime este esențială, deoarece întârzierile de creștere pot indica o afecțiune imunologică.
2. Istoricul Infecțiilor: Natura, frecvența și severitatea infecțiilor pot sugera un tip specific de imunodeficiență. Frecvența, durata, severitatea și răspunsul la tratamentele anterioare; organele afectate și tipul de patogen implicat (virus, bacterie, fungi sau agent patogen oportunist). modelele de infecții pot indica anumite tipuri de defecte imunitare.
3. Vârsta de debut a simptomelor: Diferite imunodeficiențe se manifestă la vârste diferite.
4. Sexul Pacientului: Defectele imunitare legate de cromozomul X sunt mai frecvente la băieți.

5. Istoricul Familiar: Antecedentele de infecții frecvente sau afecțiuni autoimune pot indica o predispoziție genetică.

6. Simptome Non-Imunologice: Semnele non-imunologice din alte sisteme ale corpului pot completa tabloul clinic.

Evaluarea Imunodeficiențelor

Diagnosticul preliminar începe cu o analiză generală de sânge. O serie de modificări hematologice (cum ar fi limfopenia, neutropenia, eozinofilia) pot oferi indicii importante. **Limfopenie** este caracteristică pentru mai multe imunodeficiențe combinate și se definește printr-un număr absolut de limfocite sub 1500 celule/microL la adulți și sub 2500 celule/microL la sugari; **neutropenia** poate apărea în tulburările primare ale fagocitelor și în anumite tulburări ale neutrofilelor care duc la imunodeficiențe secundare; **leucocitoza** poate indica o infecție cronică persistentă; **monocitopenia** este caracteristică deficienței de proteine GATA2 sau **eozinofilia** întâlnită în tulburările atopice primare și în unele erori înnăscute ale imunității.

Alte teste, cum ar fi radiografia toracică, pot evidenția absența umbrei timice la sugari, un indiciu al unei imunodeficiențe severe, ceea ce necesită investigații urgente. Cu toate acestea, timusul poate să se micșoreze ca răspuns la stres, iar prezența unei umbre timice nu exclude SCID. La copiii mai mari și adulți, radiografia toracică poate arăta cicatrizări din cauza infecțiilor anterioare, boli pulmonare interstițiale sau bronșiectazii.

Evaluarea Deficiențelor de Anticorpi

Deficiențele de anticorpi sunt deseori asociate cu infecții respiratorii recurente. Diagnosticul acestora necesită măsurarea nivelurilor serice de imunoglobuline și evaluarea funcționalității anticorpilor. În funcție de vârstă, pot fi diagnosticate diverse forme de deficiențe de anticorpi, cum ar fi hipogamaglobulinemia fiziologică la sugari sau deficiența de IgA la adulți.

Vârsta reprezintă un indicator care poate ajuta pentru un diagnostic diferentțial, cele mai frecvente deficiențe de anticorpi care apar în copilăria mică includ:

- Hipogamaglobulinemia fiziologică – până la aproximativ 6 luni
- Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului – care se manifestă după 6 luni și poate persista până la vârsta de 6 ani
- Deficitul selectiv de anticorpi – observat de obicei după vârsta de 2 ani

Pentru a stabili un diagnostic precis al deficiențelor de anticorpi, o etapă esențială constă în măsurarea nivelurilor serice ale principalelor imunoglobuline:

IgG, IgA, IgM și IgE. Aceste măsurători sunt fundamentale în cazurile suspectate de deficiență de anticorpi, iar rezultatele trebuie analizate folosind intervale de referință specifice fiecărei grupe de vârstă, deoarece nivelurile normale de imunoglobuline variază odată cu înaintarea în vârstă. În funcție de laboratorul care efectuează analiza, metodele utilizate pot varia, așa că ajustarea corespunzătoare a referințelor de vârstă este crucială pentru interpretarea corectă a datelor [8,9].

Termeni importanți în diagnosticul deficiențelor de anticorpi includ:

- Hipogamaglobulinemia: Se caracterizează printr-un nivel de IgG cu cel puțin două deviații standard sub limita normală, fiind un indicator al unei posibile deficiențe imunitare.
- Agamaglobulinemia: Apare atunci când nivelul de IgG este extrem de scăzut (sub 100 mg/dL), indicând absența aproape totală a imunoglobulinelor și, implicit, o deficiență imunitară severă.
- Panhipogamaglobulinemia: Este termenul folosit pentru scăderea concomitentă a nivelurilor de IgA, IgG și IgM, fiind adesea asociată cu defecte ale celulelor B, inclusiv în cazurile severe de imunodeficiență combinată (SCID) sau în anumite variante genetice ale imunodeficienței variabile comune (CVID). În aceste cazuri, profilul imunoglobulinelor poate oferi indicii suplimentare despre tipul specific de imunodeficiență, fiind utile pentru un diagnostic corect și diferențiat.

Evaluarea funcției anticorpilor se realizează chiar și atunci când nivelurile de imunoglobuline par normale. Aceasta implică testarea titrurilor de anticorpi (de obicei IgG) față de antigene specifice, fie ca răspuns la vaccinare, fie la infecții anterioare. Testarea are două scopuri: (1) verificarea capacității celulelor B naive de a reacționa la un nou antigen, și (2) evaluarea răspunsului celulelor B de memorie la un antigen cunoscut din trecut. Alegerea vaccinului corespunzător pentru acest test este importantă, permițând o evaluare mai detaliată și precisă a funcției anticorpilor [8,9].

Nivelurile scăzute de imunoglobuline pot fi cauzate, uneori, de pierderi de proteine, care se pot produce în anumite afecțiuni cronice. Acestea pot implica tractul gastrointestinal, urină, plămâni, piele, spațiul pleural, bronhiile sau lichidul peritoneal (la pacienții cu dializă). În asemenea situații, nivelurile scăzute de imunoglobuline sunt adesea însoțite de pierderi și ale altor proteine serice, cum ar fi albumina și alfa-1 antitripsina, precum și de limfopenie (scăderea numărului de limfocite). Evaluarea ratei de pierdere a proteinelor poate fi necesară, iar această evaluare trebuie abordată separat.

Astfel, un diagnostic corect al deficiențelor de anticorpi presupune atât o măsurare detaliată și corectă a nivelurilor de imunoglobuline, cât și o evaluare aprofundată a funcției și eventualelor pierderi de anticorpi, toate acestea contribuind la o înțelegere mai completă a cauzelor și implicațiilor acestor deficiențe [8,9].

Importanța Evaluării Imunității Celulare

Imunitatea celulară specifică este asigurată de celulele T, care joacă un rol esențial în răspunsul imun adaptativ. Defectele care afectează funcționarea celulelor T sunt deseori asociate cu forme severe de imunodeficiență primară, caracterizate prin susceptibilitate crescută la infecții și alte disfuncții imunitare. Totuși, cum producția specifică de anticorpi de către celulele B depinde de funcționarea corectă a celulelor T, un defect al acestora poate duce la imunodeficiențe combinate — un tip de imunodeficiență care afectează atât imunitatea celulară, cât și pe cea umorală (bazată pe anticorpi). Prin urmare, evaluarea atât a numărului, cât și a funcției celulelor T devine esențială la pacienții care prezintă deficiențe de anticorpi, în special dacă manifestă infecții recurente, severe sau autoimunitate semnificativă [8,9].

O evaluare detaliată a imunității celulare este indicată în cazurile în care pacienții suferă de infecții virale și/sau bacteriene severe sau de infecții oportuniste, care sunt în mod obișnuit gestionate de un sistem imun funcțional. Tulburările care afectează imunitatea celulară variază însă în funcție de grupa de vârstă, iar identificarea timpurie a acestor tulburări permite intervenții mai eficiente [8,9].

La copiii cu vârsta sub un an, imunodeficiențele primare sunt printre cele mai frecvente cauze ale imunității celulare afectate. Infecțiile perinatale cu citomegalovirus (CMV) sau alte virusuri din familia herpesvirusurilor pot produce, de asemenea, o imunodeficiență celulară temporară sau chiar de durată. Mai mult, expunerea maternală la medicamente imunosupresoare (precum azatioprina) poate induce o imunodeficiență celulară temporară la nou-născut, iar în aceste cazuri, este esențială monitorizarea copilului pentru identificarea oricăror semne de imunodeficiență.

Pentru copiii mai mari și adulți, principalele cauze ale imunodeficienței celulare sunt infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și imunosupresia iatrogenă, asociată frecvent cu terapia pentru boli autoimune, tratamente pentru malignități sau necesități post-transplant. În plus, anumite forme mai ușoare de imunodeficiență combinată primară (CID) sau sindrom DiGeorge pot rămâne nediagnosticate până în adolescență sau chiar la vârsta adultă, datorită

manifestărilor clinice subtile sau a progresiei lente a simptomelor. Aceste cazuri pot fi deseori dificil de identificat și necesită o evaluare atentă a istoricului clinic, a infecțiilor recurente și a posibilelor semne de autoimunitate [8,9].

Diagnosticarea și evaluarea corectă a defectelor imunității celulare sunt critice în stabilirea unui plan de îngrijire eficient. Identificarea timpurie a deficiențelor celulare permite gestionarea optimă a pacienților cu IEI, reducând riscul de infecții severe sau oportuniste și minimizând riscul unor complicații autoimune. Totodată, aceasta permite o mai bună adaptare a tratamentelor imunosupresoare la pacienții cu boli cronice care necesită o astfel de terapie, oferind un echilibru între eficacitate și siguranță [9,10].

Limfopenia persistentă (scăderea numărului de limfocite din sânge) este un indicator important al unei potențiale disfuncții imune și necesită o investigație aprofundată pentru a determina ce tipuri specifice de limfocite sunt afectate. În mod obișnuit, limfopenia este asociată cu diverse tipuri de imunodeficiență. Cu toate acestea, există și cazuri rare în care, deși numărul total de limfocite pare normal, pacientul prezintă totuși o imunodeficiență severă. De exemplu, sugarii cu deficit de Janus kinase 3 (JAK3) SCID (imunodeficiență combinată severă) pot prezenta un număr crescut de celule B, care maschează această deficiență în analiza de bază a limfocitelor [9,10].

Dacă simptomatologia clinică sugerează o afecțiune imunodeficientă, precum pneumonie pneumocistică sau candidoză invazivă, este necesară o investigație suplimentară a subtipurilor de limfocite. Aceasta se realizează prin citochimie de flux (cytofluorometrie), o tehnică avansată care permite evaluarea precisă a diverselor categorii de celule imune și a potențialelor lor disfuncții, chiar și atunci când numărul total de limfocite este în limite normale.

Rolul Citometriei de Flux în Diagnosticarea Imunodeficiențelor

Citochimia de flux reprezintă un instrument esențial în analiza subtipurilor de limfocite. Tehnica se bazează pe utilizarea de anticorpi monoclonali specifici care se leagă de antigeni celulari, denumiți "grupuri de diferențiere" (CD-uri). Acești antigeni permit identificarea precisă a diverselor populații de celule din sistemul hematopoietic, oferind informații detaliate despre compoziția și funcționalitatea sistemului imun al pacientului. Tabelele standardizate, prezintă markerii specifici și celulele pe care aceștia le definesc, ghidând diagnosticul către identificarea tipului specific de imunodeficiență.

Un panou tipic de markeri utilizați în citochimia de flux include:

- CD3 – marker al limfocitelor T totale
- CD4 – marker al limfocitelor T helper (CD4+)

- CD8 – marker al limfocitelor T citotoxice (CD8+)
- CD19 sau CD20 – markeri pentru limfocitele B
- CD16 și CD56 – markeri pentru celulele natural killer (NK)

Acești markeri permit o evaluare detaliată a proporției și funcționalității fiecărei subcategorii de limfocite, necesară în stabilirea diagnosticului de imunodeficiență combinată (CID) și alte tipuri de disfuncții imunitare.

Evaluarea Celulelor T naivă și de Memorie

Analiza celulelor T naivă și de memorie oferă informații suplimentare esențiale în cazul pacienților cu CID. Markerii CD45RA (utilizați împreună cu CD62L sau CCR7) sunt asociați celulelor T naive, indicând capacitatea sistemului imun de a reacționa la antigene noi. În schimb, markerul CD45RO este specific pentru celulele T de memorie și este relevant în evaluarea răspunsului imun adaptativ. Prin monitorizarea echilibrului dintre celulele T naivă și de memorie, medicii pot evalua eficiența imunității adaptive la pacienți, permițând astfel un diagnostic diferențial mai precis al imunodeficiențelor [9,10].

Pentru pacienții cu limfopenie persistentă sau cu simptome clinice ce sugerează o disfuncție imunitară substanțială, citochimia de flux devine o metodă de diagnostic indispensabilă. Aceasta permite identificarea precisă a subtipurilor de limfocite afectate, oferind o imagine clară asupra funcționalității sistemului imun și ajutând la stabilirea unui diagnostic corect și rapid pentru diverse forme de imunodeficiență.

Studii Genomice Avansate în Diagnosticarea Imunodeficiențelor Primare

În prezent, cercetările genomice au identificat peste 500 de erori congenitale monogenice ale imunității, fiecare fiind definită prin gene specifice ce prezintă fie o pierdere, fie o câștigare de funcție din cauza unor variante genetice patogene. Aceste erori determină diverse disfuncții ale sistemului imun, ceea ce face ca testarea genetică să devină o etapă esențială în diagnosticul IEI [9-11].

Instrumentele de secvențiere de nouă generație (NGS) au revoluționat diagnosticul IEI, oferind metode precise și accesibile pentru identificarea mutațiilor genetice. Cele mai frecvente tehnici NGS includ:

- Secvențierea întregului exom (WES) – aceasta permite analizarea tuturor regiunilor codante din genom, acoperind o gamă largă de gene implicate în imunodeficiențe.

- Secvențierea întregului genom (WGS) – oferă o imagine completă a genomului, inclusiv a regiunilor non-codante, dar esențiale în reglarea funcțiilor genelor.
- NGS cu îmbogățire țintită sau „panouri genice” – focalizată pe un set de gene asociate frecvent cu IEI, oferind o alternativă rapidă și eficientă pentru diagnosticare.

Inițial, aceste tehnici erau disponibile doar în centre de cercetare, dar ele s-au extins semnificativ și sunt acum disponibile în laboratoare academice și comerciale, având costuri mai accesibile. Acest progres a permis ca tot mai mulți pacienți suspecți de IEI să poată beneficia de un diagnostic genetic precis ca parte din evaluarea standard. Astfel, testarea genetică este acum realizată frecvent în fazele incipiente ale evaluării clinice. Rezultatele obținute pot indica necesitatea unor investigații suplimentare de laborator și pot orienta direct tratamentul [9-11].

Tehnici Genomice Complementare și Importanța lor în Diagnosticul Imunodeficiențelor

Înainte de apariția NGS, metode precum analiza legăturilor genetice și cartografierea homozygotei erau esențiale pentru identificarea caracteristicilor monogenice, fiind utile mai ales în cazul pacienților cu trăsături sindromice distincte. Aceste metode necesitau însă o cunoaștere detaliată a arborelui genealogic, fie unul extins, fie multiple genealogii mai restrânse.

Metoda de hibridizare genomică comparativă prin microarray rămâne de asemenea relevantă, permițând identificarea unor modificări importante la nivel de copie de gene. Această metodă detectează cu precizie regiunile genomice cu câștiguri sau pierderi semnificative de copii, informații esențiale pentru un diagnostic clinic complet.

Integrarea studiilor genomice în diagnosticul IEI a îmbunătățit substanțial capacitatea de a identifica rapid și precis cauzele genetice ale imunodeficiențelor. Având în vedere costurile reduse și accesibilitatea crescută a testării genetice, recomandarea actuală este ca toți pacienții cu suspiciune de IEI să beneficieze de această investigație în faza inițială a evaluării lor. Această abordare permite o diagnoză personalizată, orientarea optimă a tratamentului și îmbunătățirea prognosticului pentru pacienții cu imunodeficiențe primare [9-11].

Imunodeficiențele primare au manifestări clinice care, prin complicațiile severe pe care le pot genera, lasă adesea sechele semnificative, afectând considerabil calitatea vieții pacienților. Tradițional, tratamentul IDP s-a concentrat pe gestionarea simptomatică, excepție fiind cazurile în care pacienții au fost eligibili pentru transplant de măduvă osoasă. În ultimii ani, terapia genică a devenit

o opțiune promițătoare, iar descoperirile privind mecanismele moleculare ale IDP au permis dezvoltarea de tratamente biologice noi, deschizând oportunități mai eficiente de gestionare și tratare a acestor afecțiuni [12,13].

Concluzie

Un număr mare de pacienți cu PID rămân fie nediagnosticați, fie primesc un diagnostic tardiv, ceea ce poate duce la complicații grave, inclusiv mortalitate prematură și reducerea calității vieții.

Obiectivul tratamentelor este nu doar minimizarea riscului de infecție, ci și de a îmbunătățirea calității vieții pacientului, având în vedere aspecte legate de sănătate, viața socială și confortul general.

Bibliografie

1. Sompayrac, L. M. (2022). *How the immune system works*. John Wiley & Sons.
2. Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789
3. Janeway Jr, C. A. (2001). How the immune system protects the host from infection. *Microbes and infection*, 3(13), 1167-1171
4. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696–726
5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42:1473
6. Humanitas Research Hospital. Primary Immunodeficiency. Available at: <https://www.humanitas.net/diseases/primary-immunodeficiency/>
7. Fried, A. J., & Bonilla, F. A. (2009). Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clinical microbiology reviews*, 22(3), 396-414;
8. Driessen, G., & Van Der Burg, M. (2011). Educational paper: primary antibody deficiencies. *European journal of pediatrics*, 170, 693-702
9. Tu W, Chen S, Sharp M, et al. Persistent and selective deficiency of CD4+ T cell immunity to cytomegalovirus in immunocompetent young children. *J Immunol* 2004; 172:3260.;
10. Kuo CY, Garcia-Lloret MI, Slev P, et al. Profound T-cell lymphopenia associated with prenatal exposure to purine antagonists detected by TREC newborn screening. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:198.
11. Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:957.
12. Marciano BE, Holland SM. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Front Immunol* 2017; 8:937;
13. Leiding JW, Forbes LR. Mechanism-Based Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Primary Immunodysregulatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:761

EMFIZEMUL PULMONAR LA COPIL – CAZ CLINIC

Coropceanu Iana, Nelea Buga, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

IMSP Institutului Mamei și Copilului,

Chișinău, Republica Moldova

Rezumat:

Emfizemul pulmonar la copii reprezintă o afecțiune pulmonară destul de rară, complexă, și include mai multe forme, fiecare având caracteristici unice în funcție de cauze și mecanismele de apariție. Incidența CLE este estimată la 1 caz la 20.000-30.000 de nașteri, PIE este întâlnit mai frecvent la sugarii prematuri care necesită ventilație mecanică iar emfizemul secundar apare în urma expunerii cronice la factori nocivi sau a altor boli pulmonare preexistente. Diagnosticul emfizemului pulmonar la copii implică o combinație de metode imagistice și teste funcționale. Abordările terapeutice pentru emfizemul pulmonar pediatric sunt adaptate fiecărui tip specific și în dependență de gradul de severitate.

Este prezentat cazul clinic al unei adolescente cu emfizem bulos lobar unilateral pe stânga cu semne clinic minore, confirmat prin metode imagistice – radiografie pulmonară și CT al toracelui. Emfizemul bulos la adolescenți evoluează cu semne clinice minore, lent progresiv, cu instalarea tulburărilor funcționale respiratorii, modificări imagistice buloase localizate în lobul superior, confirmate prin computer tomografie pulmonară.

Cuvinte cheie: emfizem pulmonar, CT, bronhoscopie.

PULMONARY EMPHYSEMA IN CHILDREN – CLINICAL CASE REPORT

Summary:

Children pulmonary emphysema is a rare and complex lung condition that encompasses multiple forms, each with unique characteristics based on etiology and pathophysiological mechanisms. The incidence of Congenital Lobar Emphysema is estimated at 1 case per 20,000-30,000 births, while Pulmonary Interstitial Emphysema is more common in premature infants requiring mechanical ventilation. Secondary emphysema occurs following chronic exposure to harmful factors or as a result of preexisting lung conditions. Diagnosing children pulmonary emphysema involves a combination of imaging techniques and

functional tests. Therapeutic approaches for pediatric pulmonary emphysema are tailored to the specific type and severity of the condition.

This case report presents an adolescent with unilateral left-sided bullous lobar emphysema, displaying minimal clinical symptoms confirmed through imaging techniques – specifically, chest X-ray and CT scan. Bullous emphysema in adolescents typically progresses slowly with minor clinical signs, leading to gradual onset of respiratory functional impairments and localized bullous imaging changes in the upper lobe, as confirmed by pulmonary CT.

Keywords: pulmonary emphysema, CT scan, bronchoscopy.

Introducere.

Emfizemul pulmonar la copii reprezintă o afecțiune pulmonară destul de rară, complexă, și include mai multe forme, fiecare având caracteristici unice în funcție de cauze și mecanismele de apariție. Cele trei forme majore sunt: emfizemul lobar congenital (ELC), emfizemul interstițial pulmonar (EIP) și emfizemul secundar. Aceste variante diferă prin prezentarea clinică, diagnostic și abordare terapeutică, ceea ce face clasificarea și înțelegerea patologiei esențiale pentru un tratament personalizat corect și eficient [4, 5, 7].

Emfizemul lobar congenital este o malformație pulmonară congenitală rară, care apare în perioada neonatală, caracterizată prin hiperinflația unui sau mai multor lobi pulmonari, cel mai frecvent afectând lobul superior stâng. Mecanismele cauzale ale ELC includ obstrucții bronșice de tip „supapă” cauzate fie de malformații ale cartilajului bronșic, fie de compresii externe precum chisturi bronhogenice. Aceste obstrucții permit intrarea aerului în lobi în timpul inspirației, dar împiedică eliminarea lui completă la expirație, determinând astfel hiperinflație progresivă. Incidența ELC este estimată la 1 caz la 20.000-30.000 de nașteri, iar această afecțiune este frecvent asociată cu alte anomalii congenitale, inclusiv defecte septale cardiace și defecte vasculare [2, 4, 5, 6, 9, 10].

Emfizemul interstițial pulmonar este întâlnit mai frecvent la sugarii premature, care necesită ventilație mecanică. Patogenia include presiunea crescută exercitată de ventilator asupra plămânilor fragili ai prematurilor, determinând ruperea pereților alveolari și acumularea aerului în țesuturile înconjurătoare. În plus, lipsa surfactantului la prematuri agravează această afecțiune, făcând alveolele mai susceptibile la colaps. EIP poate conduce la complicații grave, precum insuficiența respiratorie și hipertensiunea pulmonară, necesitând astfel o abordare terapeutică adecvată pentru a limita leziunile pulmonare suplimentare și a îmbunătăți prognosticul. Studii recente au demonstrat, că reducerea presiunii

ventilatorului și utilizarea tehnicilor de ventilație cu frecvență ridicată pot preveni progresia EIP [3, 7].

Emfizemul secundar apare în urma expunerii cronice la factori nocivi sau a altor boli pulmonare preexistente, precum infecțiile severe sau inhalarea de toxine. Procesul patologic include inflamația cronică și stresul oxidativ, care degradează structura alveolară prin activarea de enzime proteolitice, ce atacă fibrele elastice ale plămânilor, ducând astfel la pierderea elasticității și la deteriorarea funcției pulmonare. Spre deosebire de ELC și EIP, emfizemul secundar apare rar la copii și este strâns legat de expunerea la medii toxice și la poluanți atmosferici [1, 2, 8].

Diagnosticul emfizemului pulmonar la copii implică o combinație de metode imagistice și teste funcționale. Radiografia toracică este utilizată pentru a identifica hiperinflația și structurile mediastinale deplasate. Tomografia computerizată (CT) este metoda de referință pentru confirmarea emfizemului, oferind imagini clare ale afectării pulmonare și identificând structurile adiacente afectate. Testele funcționale deși sunt mai rar utilizate la sugari, pot măsura capacitatea respiratorie și pot oferi informații despre severitatea afectării pulmonare. Ecografia prenatală și RMN-ul fetal sunt esențiale pentru detectarea precoce a ELC, permițând monitorizarea atentă și planificarea unui tratament adecvat la naștere [1, 6, 7, 10].

Abordările terapeutice pentru emfizemul pulmonar pediatric sunt adaptate fiecărui tip specific și variază în funcție de severitatea afecțiunii. ELC necesită adesea intervenție chirurgicală pentru a elimina lobul afectat și a evita complicațiile severe. EIP este tratat prin reducerea presiunii ventilatorului și utilizarea ventilației cu frecvență ridicată pentru a minimiza riscul leziunilor suplimentare. Emfizemul secundar se tratează prin eliminarea factorilor nocivi și utilizarea medicației antiinflamatorii și bronhodilatatoare pentru a îmbunătăți funcția pulmonară. Aceste opțiuni de tratament vizează reducerea riscurilor și îmbunătățirea calității vieții pacienților afectați de emfizem pulmonar pediatric. Prognosticul depinde de rapiditatea intervenției și de susținerea adecvată a funcțiilor respiratorii [3, 9].

Prezentare caz clinic.

Pacient S.O. de sex feminin în vârstă de 15 ani, a fost internată în IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția de pneumologie în perioada 25.06.2019-28.06.2019.

Istoricul bolii: Starea generală la internare gravă condiționată de modificările structurale pulmonare alterate în lobul superior pe stînga cu bule emfizematoase

multiple, mari. Se consideră diagnosticată întâmplător, după radiografia efectuată de tata cu suspiciu la tuberculoză. Spitalizată în secția Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru tratament și examinare.

Istoricul vieții: Copil de la sarcina a II-a, nașterea a II-a. Naștere fiziologică la termen de 39 săptămâni, cu m-3680 g, t - 52 cm.

Acuze: tuse seacă, dispnee, oboseală.

Examenul obiectiv:

Starea generală gravă. FR – 28 resp./min, FCC – 60 bătăi/min, t– 36,8°C, SpO2 – 96-98%. Tegumentele curate, pale. Istmul faringian roz, fără depuneri. Țesutul adipos subcutanat dezvoltat suficient, greutatea - 51 kg (p 25-75); înălțimea - 163 cm (p 25-75), medie. Plica cutanată revine ușor la normal. Dezvoltarea musculară satisfăcătoare, forța musculară normală. Sistemul osteo-articular: forma capului obișnuită.

Sistemul respirator: Respirația nazală liberă. Auscultativ, murmur vezicular bilateral, raluri absente. Percutor sunet timpanic superior pe stînga.

Sistemul cardiovascular: zgomotele cordului ritmice, clare.

Sistemul digestiv: mucoasele cavității bucale umede. Abdomenul moale, sunet timpanic. Ficatul +1 cm de la rebordul costal drept.

Sistemul reno-urinar: edeme absente, rinichii și vezica urinară nu se palpează, micții libere.

Hemoleucograma: hemoglobina 133 g/l; eritrocite $4.20 \times 10^6/\mu\text{L}$, leucocite $6.90 \times 10^9/\text{L}$, nesegmentate 8%, segmentate 42%, eozinofile 5%, limfocite 41%, monocite 4%, trombocite $270 \times 10^9/\text{L}$, VSH 7 mm/h.

Biochimismul seric: Alanin aminotransferaza 17.00 U/L; Aspartataminotransferaza 12.40 U/L; Bilirubina totală 9.30 $\mu\text{mol/l}$; Calciu 2.29 mmol/l; Creatinina în ser 75.00 $\mu\text{mol/l}$; Creatinkinaza 97.00 U/L; Creatinkinaza MB 14.10 U/L; Fier 9.55 mmol/l; Potasiu 4.70 mmol/l; Sodiu 149.00 mmol/l; Colesterol total 4.50 mmol/l; Fosfataza alcalină 268 U/L; Glucoza 5.30 mmol/l; Lactat dehidrogenaza 223 U/L.

Analiza generală a urinei: galbenă, acidă, transparentă, proteine-negativ, epiteliu plat 6-8, leucocite 4-6.

Analiza coprologică: scaun oformat, protozoare–negativ, ouă de helminți–negativ, bacterii++.

Bacteriologia sputei: *Staphylococcus aureus* titru 10^4 , *Streptococcus viridians* titru 10^5 , *Candida albicans* titru 10^4 .

Examen imunologic: Anticorpi Anti *Chlamydia pneumoniae* IgG: negativ; Anticorpi Anti *Mycoplasma pneumoniae* IgG: negativ; Anticorpilor *Mycoplasma*

homenis IgG; Anticorpi anti-HSV tip 1,2, IgG: negativ; Anticorpi anti-*Ureaplasma urealiticum* IgG: negativ; Anticorpi CMV IgG: negativ; Anti *Aspergillus fumigatus* Ig G: pozitiv; Imunoglobulina A: 1.30 mg/ml; Imunoglobulina M: 2.90 mg/ml; Imunoglobulina G: 10.80 mg/ml; Imunoglobulina E: 35.5 IU/ml.

EKG: Ritm sinusal regulat. FCC 60/min. AE-normală. Predispus la bradicardie.

USG organe interne și pulmonar: Ficat: lobul drept: 120 mm, lobul stâng: 37 mm. V portă -7 mm. Contur regulat, parenchimul omogen. Ecogenitate medie. Vezica biliară-94x28mm cu inflexiune piriform. Pancreasul 12x12x14 mm, contur regulat. Parenchimul omogen, ecogenitate medie. Splina 108 mm, omogena. În cavitatea pleurală nu se constată colecție lichidiană.

Spirometrie cu test bronhodilatator: FVC-73%; FEV1-80%; PEF-119%; FEV/FVC-118%; MEF75-118%; MEF50-115%; MEF25-142%; Concluzie: Dereglări de ventilație pulmonară cu formă restrictivă gr.I. După test bronhodilatator: FVC-68%; FEV1-75%; PEF-115%; FEV/FVC-118%; MEF75-119%; MEF50-117%; MEF25-139%; Concluzie: Dereglări de ventilație pulmonară cu formă restrictivă gr.I.

Radiografia pulmonară: cutia toracică emfizematoasă, orizontalizarea coastelor, desen pulmonar accentuat bilateral; chisturi pulmonare în lobul superior pe stânga ?



Figura 1. Radiografia pulmonară la pacient cu emfizem pulmonar.

Fibrobronhoscopia: Lumenul bronșiilor liber. Corp străin nu se depistează. Mucoasa fără modificări endoscopice. În bronhului lobar superior din stânga o protruzie (mase granulare?), 0,5cm, cu mucoasa neschimbată. În rest – fără modificări endoscopice.

Tomografia computerizată: În lobul superior stâng al plămânului se determină multiple bule panlobulare de aer, cu diametrul de la 1.0 cm până la 2.5 cm. Alte formațiuni de volum, focare, zone de infiltrație în țesutul pulmonar nu se determină. Traheea, bronhiile nu sunt deformate. Ganglionii limfatici nu sunt

măriți. Cordul în normă. Lichid nu se determină. *Concluzie:* Emfizem bulos al lobului superior stâng al plămânului.

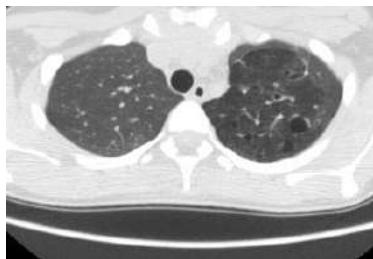


Figura 2. CT pulmonară la pacient cu emfizem bulos, lob superior pe stânga.

Diagnostic clinic: (J439) Emfizem secundar, bulos al lobului superior pe stânga. (J961) Insuficiență respiratorie cronică, grad I. (B440). Aspergilloză pulmonară invazivă.

Discuții.

Emfizemul pulmonar pediatric, deși este o patologie rară, reprezintă o provocare diagnostică și terapeutică semnificativă datorită varietății de forme și mecanisme patogenetice. Emfizemul lobar congenital, emfizemul interstițial pulmonar și emfizemul secundar au fiecare particularități clinice și etiologice distincte, necesitând evaluări și strategii terapeutice personalizate.

Emfizemul secundar este semnificativ mai rar întâlnit la copii comparativ cu alte afecțiuni pulmonare, iar cazurile raportate în literatura medicală sunt adesea asociate cu expunerea la toxine sau boli respiratorii cronice. Spre deosebire de emfizemul congenital, emfizemul secundar poate trece neobservat dacă nu este însoțit de simptome respiratorii evidente, ceea ce subliniază importanța monitorizării copiilor cu factori de risc. Având în vedere că emfizemul secundar la copii poate fi dificil de detectat în absența unor simptome severe, evaluările imagistice detaliate sunt esențiale în identificarea precoce a leziunilor pulmonare, mai ales la copiii din grupuri de risc. Emfizemul secundar are o progresie lentă dar poate produce deteriorări pulmonare pe termen lung, astfel încât monitorizarea funcției respiratorii și evitarea factorilor de risc reprezintă aspecte esențiale în managementul acestei afecțiuni.

Cazul prezentat cu depistarea emfizemului bulos cu localizare în lobul superior într-un context clinic minor, dar identificarea diferitor germeni

(*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*), fungi (*Candida albicans*), dar și a anticorpilor specifici pentru *Aspergillus fumigatus* permit a presupune, că modificările buloase ar putea fi cauzate de acești agenți bacterieni pneumotropi prin asociere cu fungi, printre care și *Aspergillus spp.*

Concluzie.

Emfizemul bulos la adolescenți evoluează cu semne clinice minore, lent progresiv, cu instalarea tulburărilor funcționale respiratorii, modificări imagistice buloase localizate în lobul superior, confirmate prin computer tomografie pulmonară.

Bibliografie:

1. Alexander G. Mathioudakis Lowie E.G.W. Vanfleteren, Lies Lahousse Show More European Respiratory Review, 2020.
2. *Congenital Lobar Overinflation*. Radiopaedia, 2023.
3. Emily M. DeBoer, MD; Wayne J. Morgan, et all. Defining and Promoting Pediatric Pulmonary Health in Pediatrics American Academy of Pediatrics, 2023.
4. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2024.
5. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report.
6. Jiang, Y., Zhang, W., Liu, X. *Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050*, JAMA Network, 2023.
7. Nationwide Children's Hospital. *Pulmonary interstitial emphysema*, 2023.
8. Nisa Patel, MS, MSN, FNP-C, APRN, PHN. An update on COPD prevention, diagnosis, and management: The 2024 GOLD Report, 2024.
9. Șciuca S. *Esențialul în pneumologia copilului*. Chișinău, 2007, 272 p.
10. Șciuca S., Petrovici V., Selevestru R., Neamțu L., Adam I., Balanetchi L., Tomacinschi C. *Bronșiectaziile la copii*. Chișinău, Tipografia Centrală, 2018, 360p.

MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN ASPERGILOZA PULMONARĂ LA COPII

**Buga Nelea^{1,2}, Selevestru Rodica¹, Balanețchi Ludmila¹,
Tomacinschii Cristina^{1,2}, Șciuca Svetlana^{1,2}**

, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Infecțiile fungice cu *Aspergillus spp.* sunt menționate în structura etiologică a bolilor cronice pulmonare, cum este fibroza chistică, imunodeficiențe, bronșiectazii, etc. Exacerbările pulmonare, caracterizate prin simptome respiratorii și înrăutățirea funcției pulmonare, sunt cauza principală de morbiditate și scăderea calității vieții în bolile pulmonare cronice. Exacerbările pulmonare recurente sunt asociate cu scăderea pe termen lung a funcției pulmonare și micșorarea ratei de supraviețuire. **Obiectivul:** cercetarea manifestărilor clinice în aspergiloza pulmonară la copii cu maladii cronice bronhopulmonare.

Material și metode. În studiu au fost incluși 15 copii cu maladii cronice bronhopulmonare: fibroza chistică – 7 pacienți, astm bronșic – 3 copii, emfizem lobar unilateral și tuberculoză pulmonară câte 2 copii și bronșiolită obliterantă - un copil, aflați la tratament în staționar. Aprecierea cantitativă a anticorpilor totali anti-*Aspergillus fumigatus* (IgM, IgA, IgG) prin metode de hemaglutinare indirectă (IHA). Rezultatele sunt exprimate sub forma de titru (norma <1/80). Toți pacienții au fost examinați imagistic prin CT pulmonară.

Rezultate. Vârsta medie a copiilor din studiu a fost 11,2±4,3 ani (vârsta maximă – 16 ani, minimă – 5 ani, mediana – 13,5 ani și mode – 5 ani). Manifestările clinice depistate la copiii cu maladii cronice bronhopulmonare au inclus: tusea persistentă, inițial uscată, mai accentuată noaptea sau dimineața, wheezing, dispnee, febră, fatigabilitate a fost prezentă la toți pacienții examinați (100 %), patru pacienți (26,66%) au prezentat durere toracică, șapte pacienți (46,66%) au prezentat expectorație mucopurulentă iar doi pacienți (13,33%) hemoptizie. Toți copii au beneficiat de tratament cu antibiotice care sensibilizează bacteriile care colonizează căile respiratorii; cu toate acestea, 25% dintre pacienți n-au reușit să-și recupereze funcția pulmonară inițială după tratamentul unei exacerbări pulmonare evidențiind necesitatea unui tratament îndelungat.

Concluzii. Persistența *Aspergillus* în afecțiunile bronhopulmonare la copii a fost asociată cu manifestări clinice persistente timp îndelungat, exacerbări pulmonare mai frecvente, spitalizări frecvente.

Cuvinte cheie: *Aspergillus*, maladii bronhopulmonare, manifestări clinice, copii

PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII – ACTUALITĂȚI ETIOLOGICE

**Selevestru Rodica¹, Liciu Radu¹, Șciuca Svetlana^{1,2}, Adam Ianoș¹,
Efros Dorina¹, Lungu Maria¹, Chiviriga Alina¹**

¹Departamentul de pediatrie, Clinica Pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Studiile efectuate asupra pneumoniei la copii au identificat multiple cauze și caracteristici, precum predominanța virusurilor respiratorii, cum ar fi virusul sincițial respirator și rinovirusul, precum și bacteriile ca *Streptococcus pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae*, iar pacienții cu coinfecții prezintă o severitate relativ crescută a bolii, subliniind necesitatea unei diagnosticări precise și a tratamentului adecvat [12]. Studiul național al etiologiei în pneumonii la copiii spitalizați a constatat o predominare a infecției gram pozitivă cu *Streptococcus viridans*, *Beta-hemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus* [13]. Absența pneumococului și frecvența redusă a bacilului hemofilus în culturile bacteriologice, pot fi explicate, ca rezultat al implementării în perioada ultimului deceniu a vaccinurilor antipneumococic și anti-HiB în calendarul de imunoprofilaxie sau necesită să fie cercetate în afara pandemiei COVID-19 [8,17]. Este prezentată o analiză a literaturii de specialitate în acest domeniu.

Cuvinte cheie: copii, pneumonie comunitară, etiologie.

Summary

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN - CURRENT ETIOLOGICAL TRENDS

**Selevestru Rodica¹, Liciu Radu¹, Șciuca Svetlana^{1,2}, Adam Ianoș¹, Efros Dorina¹,
Lungu Maria¹, Chiviriga Alina¹**

Studies on pneumonia in children have identified multiple causes and characteristics, including the predominance of respiratory viruses such as respiratory syncytial virus and rhinovirus, as well as bacteria like *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. Patients with co-infections tend to

experience relatively higher disease severity, underscoring the need for accurate diagnosis and appropriate treatment [12]. A national study on the etiology of pneumonia in hospitalized children found a predominance of Gram-positive infections with *Streptococcus viridans*, *Beta-hemolytic streptococcus*, and *Staphylococcus aureus* [13]. The absence of pneumococcus and the lower prevalence of *Haemophilus influenzae* in bacteriological cultures may be explained by the implementation of pneumococcal and Hib vaccines in the immunization schedule over the past decade, or this may need further investigation outside the COVID-19 pandemic context [8,17]. A literature review in this field is presented.

Keywords: children, community-acquired pneumonia, etiology

Etiologia pneumoniei comunitare la copii include multipli bacterii, virusuri și alte microorganisme: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tip B, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, virusul respirator sincițial (VRS), virusul gripal, adenovirusurile, rinovirusurile, SARS-CoV-2 și altele. Infecțiile: *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii* și alți fungi pot cauza pneumonia la copii, în special la cei cu sistem imunitar slăbit [15].

Prin teste antigenice din secreții respiratorii (Luminex xTAG Respiratory Virus Panel Fast și testul PCR în timp real) au fost relatate rezultatele studiului unde virusului respirator sincițial (RSV)-A și -B a fost cea mai frecventă cauză a pneumoniei comunitare, fiind prezent la 188 copii (31.7%), urmat de rinovirus (n = 144, 24.3%), bocavirus (n = 60, 10.1%), virusurile gripale (n = 57, 9.6%) și hMPV (n = 49, 8.2%). Coinfecții virale au fost observate la 117 copii (19.7% din totalul înscrierilor; 26.9% din cazurile cu infecții virale). Coinfecțiile au prezentat dovezi radiografice de pneumonie cu sindrom radiologic de condensare semnificativ mai des decât infecțiile cu un singur virus (OR 1.72, 95% CI 1.05-2.81). Concluziile acestui studiu subliniază importanța virusurilor respiratorii în rândul copiilor cu pneumonie comunitară. Evidențiază caracteristicile atât ale infecțiilor cu un singur virus, cât și ale co-infecțiilor asociate cu boala [4].

Pneumonia comunitară (din comunitate) la copiii de vârstă școlară este cel mai adesea asociată cu infecțiile virale, însă rolul virusurilor în pneumonia comunitară la această grupă de vârstă rămâne încă neclară. Un studiu prospectiv a evaluat 75 de copii de vârstă școlară internați cu PC pentru detectarea agenților patogeni virali și bacterieni. Au fost efectuate analize prin reacții de polimerizare în lanț pentru viruși și bacterii atipice. S-au realizat și teste imunologice de

identificare a anticorpilor IgM, G pentru agenți patogeni bacterieni în probele de ser, atât în faza acută, cât și în faza de convalescență. Infecții virale au fost identificate în 65% din cazuri. Rinovirusul a fost detectat la 45% dintre pacienți, iar alte infecții virale au fost prezente în 31% din cazuri. Agenți patogeni bacterieni cei mai frecvent întâlniți au fost *Mycoplasma pneumoniae*, diagnosticată în 35% din cazuri. ADN-ul *Chlamydia pneumoniae* nu a fost detectată la niciun pacient, iar rezultatele testelor serologice au fost pozitive doar la 2 pacienți (3%). Infecțiile mixte, atât virale, cât și bacteriene, au fost documentate la 35% dintre pacienți. Prevalența semnificativă a infecțiilor virale și a infecțiilor mixte susține ipoteza că prezența unui virus, care poate acționa fie ca agent patogen direct, fie indirect, poate fi mai degrabă o regulă decât o excepție în dezvoltarea pneumoniei comunitare la copiii de vârstă școlară care necesită spitalizare [18].

Estimarea incidenței pneumoniei comunitare la copii care îndeplineau criteriile radiologice pentru pneumonie (de la 6 săptămâni până la 18 ani), în perioada noiembrie 2010 - septembrie 2013 în opt centre medicale a fost bazată pe rezultatele testelor din culturi de sânge și revărsatele pleurale. Analizele din secrețiile respiratorii au fost investigate prin metode convenționale și moleculare. În total, au fost identificate cel puțin un potențial agent patogen în 705 (68,3%) din cele 1032 de cazuri. Printre acestea, bacteriile au fost implicate în 420 (40,7%) cazuri, virusurile în 180 (17,4%) cazuri, iar infecțiile mixte bacteriene-virale în 105 (10,2%) cazuri. Cei mai frecvenți agenți patogeni bacterieni au fost *Streptococcus pneumoniae* (31,6%) și *Mycoplasma pneumoniae* (22,6%). Adenovirusul (5,9%) a fost cel mai comun virus identificat. RSV a fost semnificativ asociat cu copiii sub 2 ani. Str. pneumoniae a fost identificat preponderent la cei cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, iar M. pneumoniae la cei cu vârsta peste 5 ani. Rata anuală de incidență a spitalizărilor pentru pneumonia comunitară a fost cea mai mare la copiii cu vârsta între 2 și 5 ani (229,7 la 100.000). În perioada 2011-2012, s-a înregistrat o scădere semnificativă a ratei de spitalizare la copiii sub 5 ani, pentru pneumoniile cauzate de pneumococ, adenovirus sau co-infecții, și pentru pneumoniile complicate. Agenți patogeni implicați în pneumonia comunitară la copii s-au schimbat în urma creșterii ratelor de vaccinare pneumococică conjugată [1].

Analizând retrospectiv un studiu de cohortă cu copii (vârste cuprinse între 3 luni și 18 ani), internați cu pneumonie comunitară în 6 spitale pediatrice între 2007 și 2011, s-a identificat că eficiența hemoculturilor la acești pacienți este redusă. Caracteristicile copiilor cu un risc crescut de bacteriemie rămân în mare parte necunoscute. Dintre cei 7509 de copii internați cu pneumonie comunitară, doar 2568 (34,2%) au avut hemoculturi efectuate în prima zi de spitalizare. Vârsta

medie a acestora a fost de 3 ani. Din total, 65 de copii cu hemoculturi efectuate au prezentat bacteriemie (2,5%), iar 11 copii (0,4%) au avut bacteriemie cu un agent patogen nesensibil la penicilină. Prevalența bacteriemiei a fost crescută la copiii cu un număr de leucocite mai mare de 20×10^3 celule/ μ L (5,4%) și la copiii cu pneumonie confirmată radiografic (3,3%). Prin urmare, obținerea hemoculturilor nu este necesară la copiii spitalizați cu pneumonie comunitară în afara unei secții de terapie intensivă [14].

Diagnosticul de pneumonie virală are o rată de identificare în creștere, apropiindu-se de 60% în rândul copiilor diagnosticați cu pneumonie comunitară. Prezentarea clinică variază de la pneumonită ușoară la cazuri severe complicate de insuficiență respiratorie. Tratamentul etiologic al pneumoniei virale este posibil doar într-un mic procent de cazuri. Inhibitorii de neuraminidază (Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir) reduc necesitatea suportului ventilator și rata mortalității, în timp ce datele referitoare la alte antivirale sunt limitate. O doză moderată de dexametazonă și heparină pare să fie eficientă la pacienții cu COVID-19, dar eficacitatea lor în pneumonii virale cauzate de alte tipuri de virusuri este încă neclară. Elaborarea unei abordări terapeutice rămâne dificilă datorită numărului limitat de medicamente active și datelor contradictorii [16].

Metapneumovirusul uman (hMPV) reprezintă un paramixovirus recent identificat, asociat cu infecții ale tractului respirator inferior. Infecția cu hMPV a fost identificată în 4,9% cazuri, aproape în 100% la copiii cu vârsta școlară. Astfel, deși hMPV reprezintă o cauză reală, aceasta este rară în cazul pneumoniei dobândite în comunitate [3].

Pneumonia apare frecvent la copiii internați cu SARS COV-2 (COVID-19). Caracteristicile clinice și radiologice ale pneumoniei dobândite în comunitate la copii asociate cu SARS-CoV-2 au fost comparate cu cele din cauza altor etiologii virale. Printre caracteristicile clinice predominante ale pneumoniei comunitare asociată cu SARS-CoV-2 au fost tusea, febra sau dispneea. Limfopenia a fost identificată la 43% dintre pacienți, iar 15% au necesitat internare în secția de terapie intensivă pediatrică. Radiografia toracică a evidențiat condensare (42%) și alte infiltrate (58%). În comparație cu pneumonia comunitară de la alți agenți patogeni virali, copiii cu COVID-19 erau de vârstă mai mare. Au prezentat niveluri mai scăzute de proteine C reactive, dar au necesitat ventilație mecanică mai frecvent. Prognosticul general al copiilor cu COVID-19 și pneumonie comunitară este favorabil [2].

Coinfecțiile sunt des întâlnite în pneumonia comunitară la copii, însă modelul lor etiologic și impactul clinic rămân încă neclare. Un studiu cu 846 copii

diagnosticați cu pneumonie comunitară au fost evaluați pentru prezența agenților patogeni virali și bacterieni în aspiratele nazofaringiene (prin test de imunofluorescență directă sau reacție de polimerizare (PCR) pentru detectarea virusilor). Pentru identificarea *Mycoplasma pneumoniae*, s-au realizat teste PCR pentru aspirate nazofaringiene și teste imunosorbente legate de enzime. Bacteriile au fost detectate în sânge, mostre de lavaj bronhoalveolar sau lichid pleural prin cultură. Agenții patogeni cauzali au fost identificați în 70,1% cazuri. Cei mai frecvent întâlniți agenți patogeni au fost virusul sincițial respirator (VRS) (22,9%), rinovirusul uman (HRV) (22,1%) și *Mycoplasma pneumoniae* (15,8%). Coinfecția a fost identificată la 34,6% dintre pacienți, majoritatea acestora 71,3% fiind infecții mixte. Vârsta sub 6 luni și internarea în unitatea de terapie intensivă pediatrică (UTIP) au fost asociate cu infecția mixtă. Pacienții cu infecții mixte au prezentat o rată mai mare de internare în UTIP. Prevalența crescută a infecțiilor mixte în pneumonia comunitară copilăriei subliniază necesitatea îmbunătățirii diagnosticelor sensibile, accesibile și rapide pentru identificarea precisă a agenților patogeni ai pneumoniei [11].

Pneumonia de etiologie coccică este o afecțiune respiratorie caracterizată de inflamația și infecția parenchimului pulmonar, cauzată de bacterii coccice, care sunt bacterii cu forma sferică sau ovală. Cele două bacterii coccice cel mai frecvent implicate în pneumonia comunitară la copii sunt *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ) poate provoca complicații grave, mai ales la pacienții cu sistem imunitar slăbit sau cu factori de risc preexistenți [15].

Staphylococcus aureus are mai multe tulpini, unele dintre ele fiind rezistente la tratamentul cu antibiotice (MRSA - *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină), ceea ce poate face tratamentul pneumoniei mai dificil. Această bacterie poate fi prezentă în mod normal pe piele și în tractul respirator superior al unor persoane sănătoase, dar poate cauza infecții grave atunci când pătrunde în alte părți ale corpului, inclusiv în plămâni [7].

Haemophilus influenzae de tip b (Hib) este una dintre cele mai comune cauze de pneumonie bacteriană la copii, în special la cei mai mici de 5 ani. Vaccinarea împotriva Hib a redus semnificativ incidența acestei infecții. *Klebsiella pneumoniae* este o bacterie gram negativă care poate cauza pneumonie severă, în special la copiii care au fost internați în spital sau care au afecțiuni subiacente, cum ar fi imunodeficiențele.

Unele tulpini ale *Acinetobacter* pot cauza infecții respiratorii severe la copiii internați în spital sau la cei cu sistem imunitar slăbit [5].

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) reprezintă un agent patogen semnificativ în contextul pneumoniei dobândite în comunitate la copii. În unele regiuni, rata de coinfecție a pneumoniei cu *M. pneumoniae* poate atinge 52%, însă efectele acestei coinfecții cu diverși agenți patogeni nu au fost încă clar înțelese. Au fost analizate cazurile de *M. pneumoniae* internate la Spitalul de Copii 01.01.2014 - 31.12.2016. Pacienții cu coinfecție *M. pneumoniae* și adenovirus uman (HAdV) au fost incluși în grupul de cercetare, în timp ce pacienții cu infecție unică cu *M. pneumoniae* au constituit grupul de control, fiind asociați în funcție de vârstă și timpul de admitere într-un raport de 1:3. Caracteristicile clinice, rezultatele testelor de laborator și severitatea bolii au fost comparate între cele două grupuri. Din totalul de 2540 de cazuri de *M. pneumoniae* internate, treizeci au fost incluse în grupul de cercetare și nouăzeci în grupul de control. Rezultatele au indicat că pacienții din grupul de cercetare (cu coinfecție) au prezentat perioade mai lungi de spitalizare, febră extinsă și o incidență crescută a dispneei, alături de o rată mai mare de utilizare a oxigenoterapiei și a presiunii pozitive continue neinvazive a căilor respiratorii. Nu s-au observat diferențe semnificative la testele de laborator dintre cele două grupuri. În ceea ce privește severitatea bolii, procentele de pneumonie extrem de severă și de boală severă, definite de sistemul de scor clinic, au fost mai mari în grupul de cercetare (cu coinfecție) decât în grupul de control [6].

Copiii cu pneumonie comunitară atipică prezintă rate semnificativ mai scăzute de simptome precum respirație șuierătoare, raluri bronșice și pneumonie interstițială, în timp ce au înregistrat rate mai ridicate de antecedente de astm bronșic, cefalee, dureri în piept și pneumonie lobară. Factorii de risc semnificativi pentru pneumonie comunitară atipică identificați în analiza regresiei logistice multivariate au inclus grupa de vârstă, sezonul de debut al bolii, istoricul de astm bronșic, durata debutului simptomelor până la internare în spital și constatările radiologice. Caracteristicile clinice și factorii de risc pot fi utilizate pentru a identifica copiii cu un risc crescut de a dezvolta pneumonia atipică dobândită în comunitate [10].

Predominarea etiologiei virale - 58% față de cea bacteriană - 28%, iar *Streptococcus pneumoniae* a reprezentat - 13% și virusul paragripal - 9%. Agentul patogen al tuberculozei (*Mycobacterium tuberculosis*) nu a fost inclus. Multe realizări sunt obținute din contul că 80% din pacienți cu vârsta până la 1 an au fost vaccinați contra *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* [8]. Atunci când în țările cu rată joasă a vaccinării *Streptococcus pneumoniae* a fost principala cauză a pneumoniei severe (57,9%). Nu s-au constatat diferențe în alegerea

antibioticelor parenterale inițiale între grupurile cu pneumonie severă și moderată. Alegerea antibioticelor parenterale inițiale nu a fost asociată cu progresia pneumoniei pneumococice [9].

Concluzie: Etiologia pneumoniei comunitare la copii poate varia în funcție de mai mulți factori, inclusiv vârsta copilului, starea generală de sănătate, istoricul medical și factorii de risc individuali. În general, pneumoniile comunitare la copii sunt cauzate de o varietate de agenți patogeni, inclusiv bacterii, virusuri, fungi și alte microorganisme. Este important să se înțeleagă actualizările și tendințele actuale în etiologia pneumoniei comunitare la copii pentru a asigura diagnosticul și tratamentul adecvat.

Astfel, cercetările care furnizează informații actualizate despre incidența și tendințele agenților patogeni asociate cu pneumoniile comunitare la copii, sunt esențiale pentru administrarea promptă a terapiei adecvate empirice.

Declarație de conflict de interese: Autorii declară că nu există conflicte de interese.

Bibliografie:

1. Chi H, Huang YC, Liu CC, Chang KY, Huang YC, Lin HC, Chang LY, Ho YH, Tsao KC, Mu JJ, Huang LM, Hsieh YC; Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. Characteristics and etiology of hospitalized pediatric community-acquired pneumonia in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2020 Oct;119(10):1490-1499. doi: 10.1016/j.jfma.2020.07.014
2. Del Valle R, Ballesteros Á, et al.. Comparison of pneumonia features in children caused by SARS-CoV-2 and other viral respiratory pathogens. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(10):2374-2382. doi: 10.1002/ppul.26042
3. Don M, Korppi M, Valent F, Vainionpää R, Canciani M. Human metapneumovirus pneumonia in children: results of an Italian study and mini-review. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(10):821-6. doi: 10.1080/00365540802227110
4. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, Fossali E, Pelucchi C, Principi N. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Jan;7(1):18-26. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x
5. Falade AG, Ayede AI. Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries--a review. *Afr J Med Med Sci.* 2011 Dec;40(4):293-308. PMID: 22783679
6. Gao J, Xu L, Xu B, Xie Z, Shen K. Human adenovirus Coinfection aggravates the severity of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *BMC Infect Dis.* 2020 Jun 16;20(1):420. doi: 10.1186/s12879-020-05152-x

7. Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):208-16. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283387984
8. Howie SRC, Ebruke BE, et al.. The Etiology of Childhood Pneumonia in The Gambia: Findings From the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Sep 1;40(9S):S7-S17. doi: 10.1097/INF.0000000000002766
9. Huang CY, Chang L, et al. Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. Risk factors of progressive community-acquired pneumonia in hospitalized children: a prospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Feb;48(1):36-42. doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.009
10. Huong PLT, Hien PT, Lan NTP, Tuan DM, Anh DD, Binh TQ. Clinical Patterns and Risk Factors for Pneumonia Caused by Atypical Bacteria in Vietnamese Children. *Indian Pediatr*. 2021 Nov 15;58(11):1056-1058
11. Jiang W, Wu M, Zhou J, Wang Y, Hao C, Ji W, Zhang X, Gu W, Shao X. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 20;17(1):787. doi: 10.1186/s12879-017-2891-x
12. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017 (11):1392-1398
13. Liciu Radu, Ceban Ana, Conica Corina, Bugar Maria, Liciu Esfiri, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana. Infecția bacteriană în pneumonia comunitară la copii. In: *Imunodeficiențe primare în Republica Moldova – succese și provocări*, 2023, Chișinău. MS R.Moldova: "Print-Caro" SRL, 2023, pp. 98-101. ISBN 978-9975-175-74-6
14. Lipsett SC, Hall M, Ambroggio L, Desai S, Shah SS, Brogan TV, Hersh AL, Williams DJ, Grijalva CG, Gerber JS, Blaschke AJ, Neuman MI. Predictors of Bacteremia in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Hosp Pediatr*. 2019 Oct;9(10):770-778. doi: 10.1542/hpeds.2019-0149
15. Nascimento-Carvalho CM. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. *J Infect Dis*. 2001;5(2):87-97. doi: 10.1590/s1413-86702001000200007
16. Pagliano P, Sellitto C, Conti V, Ascione T, Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection*. 2021 Aug;49(4):607-616. doi: 10.1007/s15010-021-01603-y
17. Șciuca Svetlana, Selevestru Rodica, Liciu Radu, Ceban Ana, Marina Ala, Conica Corina. Rolul vaccinării în structura etiologică a pneumoniei comunitare la copii. In: *Pediatria – specialitate multidisciplinară: Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova*, 2024, Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2024, Ed. 8-a, p.62

BRONȘIECATAZII ȘI ASPERGILLUS: DIFICULTĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Buga Nelea^{1,2}, Selevestru Rodica^{1,2}, Șciuca Svetlana^{1,2},

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

² IMSP, Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică asociază frecvent un risc sporit de colonizare a căilor aeriene de către bacterii patogene și alte microorganisme, inclusiv și fungi filamentoși de *Aspergillus fumigatus*. Aspergiloza bronhopulmonară alergică la copii reprezintă o reacție alergică la colonizarea plămânilor cu ciuperca *Aspergillus fumigatus*, cunoscută ca și una dintre maladiile cu o povară semnificativă la nivel mondial prin scădere accelerată a funcției pulmonare și evaluarea incidenței acesteea. Este asociată cu o mortalitate și morbiditate importantă, fără a avea strategii de management bine structurate. Bronșiectazia a fost odată considerată rară la copii, dar este din ce în ce mai recunoscută în ultimele două decenii, probabil datorită creșterii gradului de conștientizare a stării și disponibilității metodelor de diagnosticare sensibile [3] în special, CT pulmonar de înaltă rezoluție.

Scopul: prezentarea unui caz clinic de bronșiectazie la copil cu infecție pulmonară cu *Aspergillus fumigatus*.

Rezultate. Pacient sex masculin, vârsta de 15 ani, cu diagnosticul de bronșiectazie. Este confirmată infecția pulmonară mixtă: *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*.

Concluzii: Coinfecția agresivă cu *Aspergillus* și *Pseudomonas* pe fondal de afectare pulmonară severă a determinat o evoluție progresivă la acest copil cu formarea bronșiectaziilor.

Cuvinte cheie: Bronșiectazie, *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, copii.

Introducere.

Etiologia bronșiectaziilor variază mult pe plan geografic și în funcție de vârstă [1-4]. Fibroza chistică reprezintă un factor etiologic important la copii și la adulții tineri, dar totuși, în majoritatea studiilor cele mai frecvente rămân a fi bronșiectaziile postinfecțioase (post-pneumonice sau post-tuberculoase). Incidența

bronșiectaziei la copii este foarte variabilă, variind de la 0,2 la 735 la 100.000 de copii anual, pe baza extrapolării datelor publicate [9]. Bronșiectazia afectează copiii din țările cu venituri mici, medii și mari [9]. De exemplu, incidența raportată a bronșiectaziei la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani variază de la 0,2 la 100.000 de copii în Anglia, la 3,7 la 100.000 de copii în Noua Zeelandă [9-11]. Într-un studiu din Statele Unite ale Americii, bronșiectazia fără legătură cu fibroza chistică a fost diagnosticată la 4,2 la 100.000 adulți tineri.

Exacerbările pulmonare, caracterizate prin simptome respiratorii și înrăutățirea funcției pulmonare, sunt cauza principală de morbiditate și scăderea calității vieții în bolile pulmonare cronice. Exacerbările pulmonare recurente sunt asociate cu scăderea pe termen lung a funcției pulmonare și micșorarea ratei de supraviețuire [7].

Cauzele nu sunt pe deplin înțelese; cu toate acestea, noile cercetări au demonstrat ca extinderea fulminantă a bacteriilor predominante în infecție cronică, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus* au un rol contribuabil. Tratamentul include de obicei antibiotice care sensibilizează bacteriile care colonizează căile respiratorii; cu toate acestea, uneori tratamentul este insuficient, iar bacteriile sunt rezistente, chiar și în timpul exacerbării. În plus, 25% dintre pacienți nu reușesc să-și recupereze funcția pulmonară inițială după tratamentul unei exacerbări pulmonare evidențiind necesitatea unui tratament îndelungat [8, 13]. Infecțiile căilor respiratorii la pacienții cu boala pulmonară cronică sunt frecvent polimicrobiene. Luând în considerație că un sfert dintre pacienți nu răspund pe deplin la tratamentul conform antibiogramelor în exacerbări, o mai bună înțelegere a infecției căilor respiratorii este esențială pentru dezvoltarea de noi abordări terapeutice.

Scopul lucrării: prezentarea unui caz clinic de bronșiectazie la copil cu infecție mixtă *Pseudomonas aeruginosa* și *Aspergillus fumigatus*.

Pacient sex masculin, vârsta de 15 ani, se internează în IMSP IMC în secția Pneumologie cu tuse productivă, vâscoasă, galben-verzuie, fatigabilitate, inapetență, astenie. Născută de la sarcina a 3-a (a doua sarcină avort spontan), a 2-a naștere la termenul de 39 săptămâni, fiziologic cu masa – 3700gr; talia- 54cm, scor Apgar – 8/8. La evidența medicului gastrolog cu gastrită cronică.

Copilul se considera bolnav din luna iunie 2024, când au apărut tuse chinuitoare, congestie nazală, rinoree, subfebrilitate a urmat tratament la domiciliu, dar fara rezultat semnificativ. La data de 22.08.24 s-a adresat la medic, se suspecteaza TBC, copilul se internează în spitalul de fiziopneumologie or.Ceadir-Lunga.

La data de 26.08.24 s-a efectuat *radiografia cutiei toracice*: opacitati polimorfe de intensitate medie în lobii superiori bilateral. *Testul BAAR din lavajul bronchial* – negativ. Copilul a urmat tratament cu Amoxicilina 1,0 gr x 2 ori/zi i/m, starea cu ameliorare clinica. La data de 4.09.24 s-a efectuat *CT pulmonar* cu concluzia: aspect CT de proces bronhopulmonar cronic, boala bronșiectatică cu ectazii cilindrice și semne de exacerbare în lobii superiori bilateral; limfadenită reactivă hilară și mediastinală. La 09.09.24 copilul se adreseaza repetat la medic se indică tratament cu tab. Cefuroxim 500mg x 2 ori/zi, Selencor forte, Nixar 10 mg starea fără ameliorare semnificativă. La data de 12.09.2024 s-a efectuat testarea la *Ac Aspergillus fumigatus IgM* - 19,9 (>11 pozitiv) și *Ac Aspergillus fumigatus IgG* – 8,8 (negativ <9).

Hemoleucograma (08/10/2024): Hb 160 g/l, (crescut) Ht 48% (crescut), Leucitoză $11.80 \times 10^9/L$, Nes 9%, (crescut), Segm 60% (crescut), Eozinofilie 4%, Limfopenie 21%, Monocitoză 6%, VSH:9 mm/h.

Biochimismul seric(08/10//24): ALT: 45U/L; AST:38 U/L; bilirubina totala 13.20 $\mu\text{mol/l}$; creatinina 62 $\mu\text{mol/l}$; glucoza – 4.60 $\mu\text{mol/l}$; proteina totala – 75.30 g/l.

Analiza generala a urinei (08/10/2024): galbena, epiteliu plat: 2-4, leucocite: 3-4, Proteine: negativ, reacția: acidă, transparența: transparentă.

Teste imunologice (08/10/2024) ASLO pozitiv (579,9UI/ml).

ECG (08/10/2024): Aritmie cu migratia ritmului prin atri. Ritm sinusal, FCC 83/min AE verticala. Scurtarea intervalului PQ. Sindromul repolarizarii precoce.

Examenul bacteriologic al sputei – *Pseudomonas aeruginosa*, titru 10^6 .

Spirometria cu test bronhodilatator (08.10.2024): FVC – 71,53%, FEV₁ – 83,10%, PEF – 79,38%, FEV₁/FVC – 84,47%, După test bronhodilatator: FVC – 73,31%, FEV₁ – 85,49%, PEF – 74,31%, FEV₁/FVC – 118,23%. *Concluzie*: Dereglari de ventilatie ulmonara cu forma restrictivă gr.I

Discuții.

Aspergillus fumigatus se confirmă frecvent la pacienții cu maladii bronhopulmonare. *Aspergillus fumigatus* este cel mai frecvent izolat, cu probe de spută găsite pozitive la 16% dintre copii și adolescenți și până la 58% când se include și pacienți mai în vârstă [9]. În studiul nostru am avut la bază analiza rezultatelor investigațiilor imunologice în ser cu aprecierea Anticorpilor *Aspergillus fumigatus* IgM – pozitiv.

Utilizarea protocolelor specifice de diagnosticare fungică constând din mediu selectiv pentru ciuperci și metode moleculare a crescut semnificativ detectarea *Aspergillus* în ultimii ani. Colonizarea căilor respiratorii poate fi suspectată atunci când *Aspergillus* este cultivat în două sau mai multe probe peste un an la pacienții

fără simptome respiratorii noi și fără IgG fungice specific în ser. La copiii mai mici, datele sunt neclare și prevalența colonizării poate fi subestimată, deoarece această grupă de vârstă produce rareori spută pentru diagnostic etiologic [10, 3].

Concluzii:

Actualmente aspergiloza pulmonară este subdiagnosticată și subestimată ca și complicație a maladiilor bronhopulmonare. Persistența *Aspergillus* în asociere cu *Pseudomonas aeruginosa* a fost asociată cu manifestări clinice severe de afectare pulmonară, persistența infecției, tratamente îndelungate și anevoios, î

Bibliografie

1. Williams HD, Davies JC. Basic science for the chest physician: *Pseudomonas aeruginosa* and the cystic fibrosis airway. *Thorax*. 2012; 67: 465-467.
2. Folkesson A, Jelsbak L, Yang L et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10: 841-851.
3. Amati, F., et al., Investigating the Etiology of Bronchiectasis: You Do Not Find What You Do Not Look For. *Respiration*, 2017. 93(3): p. 228-229.
4. Sabino R, Ferreira JA, Moss RB et al. Molecular epidemiology of *Aspergillus* collected from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015; 14: 474-481.
5. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130: 222-226.
6. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010; 137: 171-176.
7. Harun SN, et al. *Aspergillus* and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2019; 74: 125-131. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211550.
8. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 836-842. doi:10.1164/rccm.201503-0578OC.
9. Zhao J, Yu W. Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *PeerJ*. 2018 Nov 9; 6: e5931. doi: 10.7717/peerj.5931.
10. Karen Keown, et al.. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *European Respiratory Review* 2020 29: 200011; DOI: 10.1183/16000617.0011-2020.
11. Fainardi V, et al.. Clinical Impact of *Aspergillus fumigatus* in Children with Cystic Fibrosis. *Microorganisms*. 2022 Mar 29; 10(4): 739. doi: 10.3390/microorganisms10040739.
12. Harun SN, et al.. Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) study group. *Aspergillus* and progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2019 Feb; 74(2): 125-131. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211550.
13. Șciuca S., Selevestru R., Tomacinschi C., Balanețchi L., Roataru-Cojocari D., Cotoman A. PCN-392 Aspergiloza pulmonară la copii. Chișinău, 2021, 38 p.

CORP STRĂIN (DINTE) ÎN ARBORELE BRONȘIC – CAZ CLINIC ÎN PEDIATRIE

***Mighic Carolina, Victor Rascov, Valentina Sâmboteanu, Livșiț Irina, Garbi Ina,
Gagauz Mariana, Rotaru-Cojocari Diana, Șciuca Svetlana***
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Conform statisticilor National Safety Council, obstrucția căilor respiratorii prin corp străin este a patra cauză principală de deces accidental. Aspirația de corp străin reprezintă patrunderea accidentală prin faringe și laringe a unor obiecte sau elemente dure în căile respiratorii, care provoacă ulterior obstrucție. Aceasta poate duce la dificultăți de ventilație și oxigenare, rezultând astfel o morbiditate înaltă. Principala cauză a decesului a fost atribuită leziunii cerebrale hipoxice-ischemice [1].

Copiii de vârstă mică sunt deosebit de expuși riscului datorită activității și curiozității lor crescute, precum și diminuării supravegherii de către părinți pe măsură ce aceștia cresc. Căile respiratorii superioare sunt de obicei locul obstrucției datorită particularităților anatomice și morfologice de vârstă ca: lipsa dinților molari, structura nazofaringelui și îngustarea anatomică relativă a arborelui traheobronșic. Aspirația traheobronșică de corp străin este o problema foarte frecventă la copii [1]. Aspirarea unui corp străin în trahee sau laringe este un eveniment care poate pune viața în pericol, și necesită gestionarea urgentă pentru a elibera căile respiratorii. Istoricul medical este singurul factor cel mai predictiv în suspiciunea clinică de aspirație de corpi străini [1, 4].

Aspirația unui corp străin în trahee sau laringe este un eveniment care poate pune viața în pericol, mai ales în pediatrie. Aspirația de corp străin este frecventă fără martori și, prin urmare, este necesar un grad ridicat de suspiciune la copiii mici cu simptome respiratorii [2]. Istoricul medical și anamneza pacientului este singurul factor cel mai predictiv în suspiciunea clinică de aspirație de corpi străini. „Sindromul de penetrare” definit de debutul brusc de sufocare și tuse cu sau fără vărsături ar trebui să provoace îngrijorări pentru aspirația de corp străin [3,5].

Constatările imagistice radiografice includ vizualizarea unui corp străin radioopac, atelectazie, modificări postobstructive. În prezența unei suspiciuni clinice ridicate, chiar și cu investigația imagistică (radiografie) fără modificări, trebuie

efectuată bronhoscopie pentru o evaluare amănunțită a căilor respiratoria, cu extragerea corpului aspirat.

Extracția bronhoscopică a corpurilor străine a căilor respiratorii poate fi realizată în siguranță atât cu bronhoscopul rigid, cât și cu cel flexibil, la copii. Bronhoscopia rigidă permite controlul căilor aeriene și oferă o vizualizare excelentă cu o varietate de instrumente auxiliare disponibile. Din ce în ce mai mult, bronhoscoapele flexibile pentru pediatrie au fost utilizate cu succes în extracția a corpurilor străine a căilor respiratorii. O întârziere a diagnosticului crește morbiditatea, inclusiv tusea, respirația șuierătoare, edemul și formarea de țesut de granulație. Evaluarea și îndepărtarea bronhoscopică trebuie efectuate de îndată ce se suspectează diagnosticul de aspirare de corp străin [6]. Manifestările clinice ale aspirației de corp străin pot varia de la o prezentare asimptomatică până la o urgență care pune viața în pericol.

Pacienții pot prezenta clinic tuse acută, dureri în piept, dispnee, hemoptizie inexplicabilă, pneumonie care se vindeca cu dificultăți. Pacienții cu aspirație de corp străin iatrogen, precum ar fi un dinte rupt aspirat în timpul unei intubări dificile sau un instrument rupt sunt scenarii tot mai frecvente în unitatea de terapie intensivă.

Scopul studiului este de a elucida particularitățile aspirației unui dinte în arborele bronșic în contextual unui copil cu afecțiune neurologică severă.

Prezentare de caz clinic. Pacient R., vârstă 16 ani, spitalizat la Institutul Mamei și Copilului

Istoricul bolii nu este cunoscut din motivul lipsei părinților. Din documentele medicale prezentate este cunoscut că copilul a fost internat și examinat la Institutul de Ftiziopneumologie pentru examinări TBC, care a fost exclusă, dar în urma explorării prin CT toracelui a fost vizualizat atelectazia segmentară și prezența corpului străin „dinte” în segmentul S3 pe dreapta.

Obiectiv: starea generală a copilului extrem de gravă conform patologiei de bază „Paralizie cerebrală infantilă, retard psihoemoțional și motor sever”. Copilul ceșexic, cu multiple deformații a membrilor inferioare toate articulațiile și membrele superioare - articulația carpiană, scolioză, poziția patologică a capului. Prezintă accese convulsive minore la orice sunet mai tare sau lumină. De menționat că lipsește dintele 3 pe dreapta superior. Tegumentele și mucoasele vizibile palide. Este aplicată sonda nazo-gastrică. Auscultativ în plămâni respirația aspră, cu multiple raluri cripitante pe dreapta. Zgomotele cordului ritmice, clare. Abdomenul accesibil la palpare, fără defans muscular, indolor.

Radiografia cutiei toracice efectuată la data de 21.10.24: în proiectia S3 pe dreapta se depistează corp străin (dinte) pe fond de pneumofibroza locală. La nivelul S2,3 se vizualizează formațiuni chistice, multiple cu pereți îngroșați și cu conținut aeric (bronșiectazii sacciforme). Hilul pulmonar drept deformat, omogenizat. Mediastinul ușor deplasat spre dreapta. Pulmonul stâng transparent. Sinusurile pleurale libere.

Computer tomografia toracelui (fig.1) în data de 03.10.2024 cu concluzia: date imagistice sugestive pentru bronșiectazii chistice în S3 pe dreapta. Arie fibroatelectatică subsegmentară în S6, S10 pe stânga. Limadenopatie mediastinală subcentimetrică. Corp străin hiperdens intrapulmonar pe dreapta în S3 – dinte. Deformarea cutiei toracice. Scolioza toracală destro-convex.

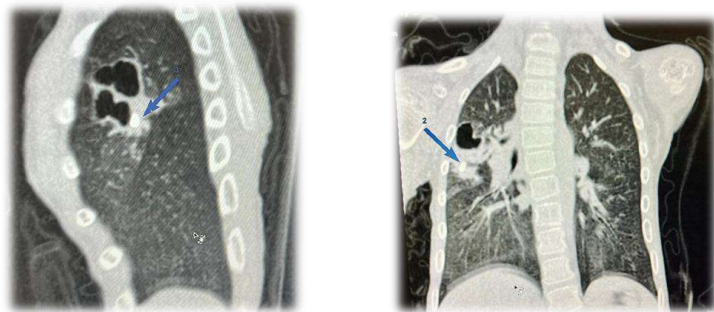


Figura 1. Tomografia computerizată a toracelui – corp străin – dinte în bronhia lobului superior pe dreapta

Bronhoscopie. La prima fibrobronhoscopie efectuată la data de 09.10.24 se constată lumenul bronhiilor deformat, permeabil; în lumen conținut purulent în cantitate sporită, mucoasa congestionată, ușor se traumează și sângerează la instrumentală. Corp străin nu se vizualizează.

Se efectuează repetat bronhoscopia la data de 16.10.24. Coardele vocale simetrice. Traheia intubată cu videobronhoscop 3.5mm. Intubarea traheei liberă. Mucoasa congestionată. Inelele simetrice, rigide. Carina permeabilă. În lumenul bronșiilor principali și segmentari bilateral conținut muco-purulent, tulbure, vâscoasă în cantitate moderată, cu dinamică pozitivă. Lumenul bronșiilor permeabil pe tot parcursul, din dreapta lumenul bronșiilor superioare deformat, îngustat, lumenul B2 îngustat, practic închis, permeabilitate imposibilă din motivele tehnice, poziția superior-dreapta-posterioară. Corp străin nu a fost vizualizat, posibil încapsulat. Osteomurile bronșiilor cu contractarea adecvată. Concluzie endoscopică: Endobronșită cataral-purulentă grad I bilaterală; corpul străin nu s-a vizualizat.

Diagnostic clinic: Corp străin bronșic pe dreapta (dinte). Bronșiectazii chistice în lobul superior pe dreapta (S3). Arie fibroatelectatica subsegmentară în S6, S10 pe stânga. Limadenopatie mediastinală subcentimetrică. Paralizie cerebrală infantilă. Retard mental și motoric sever. Sindrom convulsiv. Deformarea cutiei toracice. Scolioza toracală destro-convex. Contractura în toate articulațiile membrilor inferiori și art. carpiene. Cașexie.

Particularitățile cazului. Complexitatea cazului este determinată de patologia neurologică, aspirația de corp străin (dinte), care reprezintă o urgență medicală ce necesită abordare complexă și multidisciplinară cu implicarea medicilor endoscopiști, chirurgilor pediatri, pneumologi, medici ATI, neurologi.

Concluzii: Inhalarea unui corp străin în caile respiratorii este un eveniment care poate pune viața în pericol, și necesită gestionarea imediată. Simptomul de sufocare trebuie să fie suspectat din start ca aspirație de corp străin. Pacienții cu patologie neurologică au risc sporit de aspirație a corpurilor străine. Respirația liberă sau o radiografie toracică nu exclude aspirația unui corp străin, localizarea acestuia ne dictează simptomatologia și tactica ulterioară de rezolvare a cazului.

Bibliografie

1. Karen L. Swanson¹ Airway foreign bodies: what's new? Semin Respir Crit Care Med 2004.
2. Goyal R, Nayar S, Gogia P, Garg M. Extraction of tracheobronchial foreign bodies in children and adults with rigid and flexible bronchoscopy. Journal of bronchology & interventional pulmonology. 2012 Jan 1;19(1):35-43.
3. Cutrone C, Pedruzzi B, Tava G, et al. The complimentary role of diagnostic and therapeutic endoscopy in foreign body aspiration in children. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2011 Dec 1;75(12):1481-5
4. Frederic Berry, Christopher Stemland, Foreign Body Aspiration, in Essence of Anesthesia Practice (Third Edition), 2011
5. Dodson H, Cook J. Foreign body airway obstruction (FBAO). In StatPearls [Internet] 2021 26 Jul; Ed StatPearls
6. Divyansh Bajaj, Ashutosh Sachdeva, Desh Deepak. Foreign body aspiration. J Thorac Dis . 2021 Aug;13(8):5159-5175
7. Hasdiraz L, Oguzkaya F, Bilgin M, Bicer C. Complications of bronchoscopy for foreign body removal: experience in 1035 cases. Annals of Saudi medicine. 2006 Jul;26(4):283-7

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPIII PREMaturi: ASPECTE PATOGENICE

Aliona Cotoman^{1,2}, Svetlana Șciuca^{1,2}, Eva Gudumac

¹*Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie, IP Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

Rezumat: Displazia bronhopulmonară este o afecțiune respiratorie cronică ce afectează nou-născuții prematuri, în special pe cei care necesită intervenție medicală intensivă și asistență respiratorie timpurie în viața lor neonatală. Infecția intrauterină poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pulmonare a prematurului și poate influența dezvoltarea DBP. DBP este cea mai frecventă morbiditate respiratorie la sugarii prematuri, care afectează aproape 10.000 de nou-născuți în fiecare an în Statele Unite. În ultimele două decenii, incidența DBP a rămas în mare parte neschimbată; cu toate acestea, patofiziologia sa schimbat odată cu îmbunătățirea substanțială a managementului respirator al sugarilor cu greutate extrem de mică la naștere (GEMN). Aici am încercat să revizuiam și să rezumăm în mod cuprinzător literatura actuală despre patogeniza DBP. Scopul nostru este de a oferi o perspectivă pentru a ajuta la progresul în continuare în prevenirea și gestionarea DBP severă la sugarii GEMN.

Cuvinte cheie: displazie bronhopulmonară, patogenie, greutate, vîrsta de gestație.

Introducere: Prezența DBP este influențată de factori atât antenatali, cât și postnatali [1]. Infecția și inflamația antenatală reduc riscul de deficit de surfactant [2], probabil prin explozia cortizolului fetal [3]. Reducerea semnelor de suferință respiratorie poate fi corelată cu diminuarea riscului de DBP. Cu toate acestea, markerii infecției antenatale sunt asociați cu un risc înalt de DBP în rândul nou-născuților prematuri [4]. Infecția neonatală, inclusiv sepsisul și pneumonia, de asemenea sunt factori de risc pentru DBP. Cauza leziunilor pulmonare, atât în infecția antenatală, cât și în cea postnatală, se consideră citochinele proinflamatorii [5]. Aceste citochine pot fi produse de către macrofage în plămâni sau în căile aeriene, sau pot fi transportate în pulmoni prin intermediul circulației pulmonare. Inițial, ventilația mecanică drept factor de risc pentru DBP a fost descoperită de către Northway și coaut. [6,7]. Creșterea presiunii intrapulmonare și leziunile tisulare cauzate de barotraumă și toxicitatea oxigenului conduc la eliberarea

mediatorilor proinflamatori, care sunt asociați cu dezvoltarea DBP. Prin urmare, ventilația mecanică de asemenea poate provoca inflamație pulmonară.

Patogeneza DBP [8] este multifactorială și poate începe în uter, cu declanșatori care interferează cu dezvoltarea plămânilor, provocând naștere prematură [1,8]. Factorii ce contribuie la dezvoltarea DBP pot fi identificați în perioada de viață intrauterină. Factorii genetici, infecția fetală, inflamația, oxidantul stresului, glucocorticoidul prenatal etc. pot duce la naștere prematură, fiind implicați în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie (SDR). Tratamentul SDR după aplicarea prematură a ventilației mecanice și suplimentarea oxigenului afectează plămânul imaturului. Sechelele pulmonare pot fi determinate de infecție, inflamație, stres oxidativ și malnutriție, care interferează cu dezvoltarea pulmonară postnatală. Deși plămânul rănit se poate recupera parțial datorită tratamentului și regenerării eficiente, supraviețuirii bolilor pulmonare cronice neonatale sunt afectați mai târziu, atât în copilărie, cât și la vârsta adultă. [9,10]

Acești factori prenatali includ retardul de creștere intrauterină pentru vârsta gestațională, corioamnionita, predispoziția genetică și expunerea la produse din tutun, alcool și droguri [11,12]. După nașterea prematură, resuscitare, ventilație mecanică, oxigenoterapie pentru a trata SDR, infecția este, de asemenea, cea care poate cauza vătămarea pulmonară la pacienții cu risc de DBP [13,14]. Ventilația și oxigenul suplimentar declanșează deteriorarea țesuturilor și interferează cu plămânul în curs de dezvoltare, ducând la alveolarizare și vascularizare aberantă [15]. Inflamațiile cauzate de infecția intrauterină și strategiile de tratament postnatal pentru SDR constituie, de asemenea, factori importanți în dezvoltarea DBP [16,17].

Inflamația atrage și activează celulele inflamatorii, inclusiv macrofage și neutrofile, care, împreună cu proteazele și citokinele eliberate de acestea, migrează în interstițiul dintre două straturi ale membranei respiratorii – endoteliul vascular rănit și epiteliul pulmonar – și provoacă îngroșarea septului și fibroză. În plus, celulele inflamatorii se acumulează în lumenul alveolar după traversarea membranei respiratorii [3]. În DBP severă, scurgerile din fibrinogenul proteinelor plasmatice în lumenul alveolar vor duce la depunerea fibrinei pe partea luminală a membranei respiratorii și vor reduce funcția pulmonară [18]. Mai mult, funcția pulmonară este afectată în continuare de remodelarea vasculară. Aceste celule vor prolifera și se vor contracta, reducând astfel lumenul vascular, ceea ce duce la hipertensiune pulmonară și boli ale inimii drepte [19].

Supraviețuirii unei nașteri premature și ai DBP sunt afectați nu doar direct după naștere; funcția pulmonară poate fi afectată și mai târziu, în copilăria

timpurie și la începutul vârstei adulte. Acești copii sunt respitalizați frecvent pentru infecții ale căilor respiratorii, wheezing, astm și prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune pulmonară arterială și boli pulmonare cronice obstructive la vârste relativ tinere. În plus, ei pot suferi și de alte morbidități ale prematurității, cum ar fi retinopatia, tulburările de neurodezvoltare și creșterea întârziată [20,21], care pot duce la multiple handicapuri și, prin urmare, nu numai că afectează în mod negativ calitatea vieții lor, ci rezultă într-o povară grea pentru familie și societate. Prin urmare, este stringentă elaborarea unor noi strategii de tratare eficientă a simptomelor sindromului de detresă respiratorie după nașterea prematură, pentru a preveni leziunile pulmonare ale plămânului imatur, DBP și morbiditatea ulterioară [17].

Fenotipul observat la prematurii cu DBP este rezultatul final al unui proces multifactorial complex, în care diferiți factori prenatali și postnatali compromit dezvoltarea normală a plămânului imatur .

La nou-născuții prematur, plămânii sunt deseori expuși la mai multe surse de rănire, atât înainte, cât și după naștere. Aceste expuneri, împreună cu susceptibilitatea genetică la dezvoltarea pulmonară, pot provoca deteriorarea parenchimului, inducând o abatere de la calea normală de dezvoltare. Bebelușii născuți la o vârstă gestațională de 23 până la 30 de săptămâni, pe parcursul fazelor canaliculare și saculare ale dezvoltării pulmonare prezintă cel mai mare risc pentru displazie bronhopulmonară. Momentul specific și durata expunerilor influențează modelul de afectare pulmonară ce poate apărea [22]. În special, prevalența DBP la sugarii ventilați mecanic este invers legată de vârsta gestațională și de greutatea la naștere. Conform cercetărilor, dezvoltarea incompletă a plămânilor sau leziunea în timpul unei ferestre critice de dezvoltare a plămânului influențează apariția DBP [23]. Pe lângă prematuritate, alți câțiva factori pot perturba creșterea alveolară, inclusiv dezvoltarea vasculară pulmonară, dar fără a se limita la ventilația mecanică, toxicitatea oxigenului, infecția pre- sau postnatală, inflamația și restricția de creștere sau deficiențele nutritive. Este recunoscută relația dintre predispoziția genetică și riscul de boală.

Actualmente nu există o teorie unică referitoare la mecanismele fiziopatologice din țesutul pulmonar al prematurului, însă este cunoscut faptul că au loc modificări semnificative la prematurii diagnosticați cu sindromul de detresă respiratorie, care necesită ventilație mecanică sau o concentrație mare de oxigen inspirat. Aceste modificări apar din cauza dereglărilor schimbului de gaze, colapsului pulmonar, fibrozei, disfuncției și inflamației țesutului pulmonar [24].

Prematuritatea reprezintă un factor important de risc pentru infecțiile neonatale cu debut timpuriu, prevalența acestor infecții fiind de până la 26/1.000 de nou-născuți cu greutate extrem de mică la naștere și de 8/1.000 de nou-născuți cu greutate la naștere între 1.000 g și 1.500 g. De asemenea, prevalența în cadrul populației de prematuri cu VG sub 35 de săptămâni este cuprinsă între 4,8% și 16,9%, comparativ cu nou-născuții cu VG peste 35 de săptămâni, la care prevalența variază între 0,47% și 1,24% [25]. Infecțiile neonatale cu debut timpuriu au o incidență variabilă în funcție de regiune, inclusiv între unitățile medicale, dar și în funcție de vârsta de gestație – incidența crește odată cu scăderea VG, fiind în general cuprinsă între 0,5–4/1.000 de nașteri cu feți vii în cazul infecțiilor confirmate prin hemoculturi [26].

Conform unei metaanalize a 122 de studii, sepsisul neonatal timpuriu confirmat prin examinări de laborator la nou-născuții din mame cu infecție amniotică confirmată de laborator a constituit în medie 17,2%, prevalența sepsisului neonatal confirmat de laborator la nou-născuții din mame cu factori de risc (ruperea prelungită a membranelor amniotice, ruperea prematură a membranelor amniotice etc.) a fost de 2,9% și 19,2% [27].

Infecțiile neonatale cu debut timpuriu sunt produse de germeni transmiși vertical de la mamă fie intrauterin, fie în timpul travaliului, fie prin intermediul lichidului amniotic infectat și/sau transplacentar în cazul bacteriemiei (infecția intraamniotică), fie în timpul nașterii, ascendent [28].

În ultimii ani, multe țări au semnalat modificări ale etiologiei infecțiilor neonatale cu debut timpuriu, observându-se o reducere a infecțiilor produse de SGB și creșterea prevalenței infecțiilor cu *Escherichia coli*. În cazul prematurilor însă, etiologia infecțiilor neonatale cu debut timpuriu este dominată de germeni gramnegativi, în special de *E. coli*. Etiologia infecțiilor neonatale poate include și alte bacterii, precum *S.aureus* și stafilococul coagulazo-negativ, streptococi nonpiogenici (*viridans*, *mitis*), specii de enterococi, bacili gramnegativi (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*), *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, dar și virusuri (virusul herpetic tipurile 1 și 2, enterovirusuri și parechovirusuri) și fungi [29].

Infecția intrauterină este o cauză majoră a travaliului prematur cu sau fără membrane intacte. Ea este prezentă în aproximativ 25% din toate nașterile premature și cu cât vârsta gestațională la naștere este mai mică, cu atât frecvența infecției intraamniotice este mai mare. De asemenea, microorganismele pot avea acces la făt înainte de naștere. Cele mai frecvente microorganisme implicate în infecțiile intrauterine sunt *Ureaplasma urealyticum*, speciile *Fusobacterium* și

Mycoplasma hominis. Rolul *Chlamydia trachomatis* și a virusurilor în travaliul prematur rămâne de stabilit [30]

Așa dar, infecția/inflamația intrauterină joacă un rol important în dezvoltarea leziunii pulmonare și a displaziei bronhopulmonare la nou-născuții prematuri. Deși este probabilă o geneză multifactorială, mecanismele implicate în DBP după infecția/inflamația intrauterină în mare parte nu sunt cunoscute.

În concluzie, patogenia displaziei bronhopulmonare este multifactorială, incluzând factori de risc precum nașterea prematură, ventilația mecanică, toxicitatea oxigenului, infecțiile și factorii genetici. Se consideră că leziunile pulmonare asociate cu DBP rezultă din interacțiunea dintre imaturitatea pulmonară, expunerea fetală și neonatală la mediatori inflamatori, stresul oxidativ și semnalizarea anormală a factorului de creștere. Aceste leziuni conduc la afectarea creșterii alveolare și vasculare, rezultând un model caracteristic de dezvoltare anormală a plămânilor, care include scăderea alveolarizării, îngroșarea interstițiului și vascularizația perturbată. Deși patogenia DBP nu este încă pe deplin înțeleasă, progresele în cercetare ar putea facilita identificarea unor ținte terapeutice potențiale pentru această afecțiune complexă.

Bibliografie

1. Dankhara N., Holla I., Ramarao S., and R. Kalikkot Thekkevedu, "Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology," 2023. doi: 10.3390/jcm12134207.
2. Zecchi R. *et al.*, "Surfactant-assisted distal pulmonary distribution of budesonide revealed by mass spectrometry imaging," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 6, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13060868.
3. Balany J. and Bhandari V., "Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia," 2015. doi: 10.3389/fmed.2015.00090.
4. Bury G. *et al.*, "Diagnosis of neonatal late-onset infection in very preterm infant: Inter-observer agreement and international classifications," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 3, 2021, doi: 10.3390/ijerph18030882.
5. Speer C. P., "Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants," 2004. doi: 10.1016/S1526-0542(04)90045-0.
6. Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y., and Northway W. H., "Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia," *N Engl J Med*, vol. 276, 1967.
7. Cokyaman T., "Bronchopulmonary Dysplasia Frequency and Risk Factors in Very Low Birth Weight Infants: a 3-Year Retrospective Study," *North Clin Istanbul*, 2019, doi: 10.14744/nci.2019.23427.
8. Kalikkot Thekkevedu R., Guaman M. C., and Shivanna B., "Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology," 2017. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014.

9. Moore P. E. *et al.*, “Early oxidative stress biomarkers predict short and long-term respiratory morbidities in preterm infants,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 191, 2015.
10. Protti A. *et al.*, “Lung stress and strain during mechanical ventilation: Any difference between statics and dynamics?,” *Crit Care Med*, vol. 41, no. 4, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31827417a6.
11. Kramer B. W., “Antenatal inflammation and lung injury: Prenatal origin of neonatal disease,” *Journal of Perinatology*, vol. 28, 2008, doi: 10.1038/jp.2008.46.
12. Johnson M. *et al.*, “Prenatal Exposure to Air Pollution and Respiratory Distress in Term Newborns: Results from the MIREC Prospective Pregnancy Cohort,” *Environ Health Perspect*, vol. 132, no. 1, 2024, doi: 10.1289/EHP12880.
13. Beitler J. R., Malhotra A., and Thompson B. T., “Ventilator-induced Lung Injury,” 2016. doi: 10.1016/j.ccm.2016.07.004.
14. Gien J., Kinsella J., Thrasher J., Grenolds A., Abman S. H., and Baker C. D., “Retrospective Analysis of an Interdisciplinary Ventilator Care Program Intervention on Survival of Infants with Ventilator-Dependent Bronchopulmonary Dysplasia,” *Am J Perinatol*, vol. 34, no. 2, 2017, doi: 10.1055/s-0036-1584897.
15. Vasques F., Duscio E., Cipulli F., Romitti F., Quintel M., and Gattinoni L., “Determinants and Prevention of Ventilator-Induced Lung Injury,” 2018. doi: 10.1016/j.ccc.2018.03.004.
16. Cressoni M. *et al.*, “Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 189, no. 2, 2014, doi: 10.1164/rccm.201308-1567OC.
17. Powers K., “Acute respiratory distress syndrome,” *J Am Acad Physician Assist*, vol. 35, no. 4, 2022, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27.
18. Kallapur S. G. and Jobe A. H., “Contribution of inflammation to lung injury and development,” 2006. doi: 10.1136/adc.2004.068544.
19. Speer C. P., “New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants,” in *Biology of the Neonate*, 2001. doi: 10.1159/000047092.
20. Zin A. and Gole G. A., “Retinopathy of Prematurity-Incidence Today,” 2013. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.001.
21. Ma J., Gao Q., Liu G., Han M., Tian X., and J. Zheng, “Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in extremely preterm infants,” *Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases*, vol. 37, no. 1, 2021, doi: 10.3760/cma.j.cn511434-20191011-00325.
22. Eric C Eichenwald M., MDAnn R Stark, “Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features,” *Jan 07, 2020*, 2020.
23. Kalikkot Thekkevedu R., El-Saie A., Prakash V., Katakam L., and Shivanna B., “Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies,” 2022. doi: 10.3390/jcm11030557.
24. Bhandari A B. V., “Pathogenesis, phatology and pathophysiology of pulmonary sequele of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Biosci*,” vol. 8, pp. 370–80, 2003.
25. Risk factors for early neonatal sepsis in the term baby. Sri Lanka Journal of Child Health, “No Title,” *Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? Research and Reports in Neonatology*, vol. 9, pp. 9–20, 2019.

26. Üstün N., "Incidence, risk factors, and adverse outcomes of acute kidney injury in very premature neonates: A single center experience," *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 5, 2021, doi: 10.3906/SAG-2012-348.
27. Alsulaiman A., Abuouf M., and Abou Al Seoud M., "Bronchopulmonary dysplasia (BPD) incidence and predictor factors in infant ≤ 32 weeks ga a local experiencea local experience," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 27, 2014.
28. Chan GJ., Lee ACC., Baqui AH., "No Title," *Risk of Early Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta Analysis* *PLoS Med*, vol. 10(8), p. e1001502., 2013.
29. Cunha G. S., Mezzacappa Filho F., and Ribeiro J. D., "Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 79, no. 6, 2003, doi: 10.1590/s0021-75572003000600015.
30. Collins J. J. P. et al., "Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*," *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 299, no. 6, 2010, doi: 10.1152/ajplung.00183.2010.

INFECȚIA CU VIRUSUL RUBELLA CAUZĂ DE INFERTILITATE ȘI MALFORMAȚII LA FĂȚ: PATOGENIE, CLINICĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (REVIU BIBLIOGRAFIC)

***Coroban Milena¹, Catrinici Rodica²**

¹ State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department
of Pediatrics,

² Obstetrics, Gynecology and Human Reproduction Discipline, Nicolae Testimîțanu
University

Rezumat: *Infecțiile TORCH* reprezintă un grup de infecții cauzate de agenți patogeni precum Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus și Herpes simplex, care pot fi transmise de la mamă la făt în timpul sarcinii, având potențialul de a provoca complicații severe atât la mamă, cât și la copil. Transmiterea verticală a infecției cu Rubella declașează sindromul rubeolic congenital (CRS) ce afectează nou născutul și poate duce la anomalii congenitale severe și tulburări de dezvoltare pe termen lung la descendenți, subliniind necesitatea detectării precoce și a unor strategii preventive ținute. Vaccinarea pre-concepțională este esențială pentru femeile cu probleme de fertilitate, pentru a preveni ca infecția cu virusul Rubella să afecteze eventuala sarcină.

Cuvinte cheie: *Infertilitatea, Infecții, TORCH, Rubella, Sindrom rubeolic congenital, Vaccinare*

Summary: *TORCH infections* refer to a group of infections caused by pathogens such as *Toxoplasma*, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes simplex, which can be transmitted from mother to fetus during pregnancy, with the potential to cause severe complications in both the mother and the child. Vertical transmission of rubella infection triggers congenital rubella syndrome (CRS), which affects the newborn and can lead to severe congenital abnormalities and long-term developmental disorders in offspring, highlighting the need for early detection and targeted preventive strategies. Pre-conception vaccination is essential, especially for women with fertility issues, to prevent Rubella infection from impacting a potential pregnancy.

Key words: *Infertility, Infections, TORCH, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, Vaccination*

Termenul *complex TORCH* se referă la un grup de infecții congenitale, incluzând toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirusul, herpes simplex și altele, precum sifilisul și hepatita B. Aceste infecții sunt cauzate de agenți patogeni precum *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, virusul rubeolei, virusul hepatitei B, citomegalovirusul și virusul herpes simplex (VHS). De asemenea, în acest grup pot fi incluse infecțiile cauzate de virusul imunodeficienței umane (HIV), parvovirusul B19, virusul varicelei sau virusul ZIKA, o boală virală transmisă de țânțarii din genul *Aedes* [1]. Prezența oricărei infecții din *complexul TORCH* poate genera consecințe semnificative asupra sănătății femeii, fie că se află în stadiul de planificare a unei sarcini, fie în timpul gestației. Aceste infecții pot afecta sănătatea maternă și paternă prin complicații acute sau cronice conducând la infertilitate [1].

Ulterior sunt relatate date din literatura de specialitate despre una din aceste infecții și anume Rubella și mecanismele prin care influențează planificarea unei sarcini sau dezvoltarea fătului.

Rubella este o infecție virală contagioasă transmisă prin picături în aer, frecvent întâlnită la copii și adulți. Ea se răspândește ușor atunci când o persoană contagioasă tușește sau strănută [6].

Virusul rubeolei este membru al familiei *Togaviridae* și este unicul reprezentat al genului *Rubivirus*. Este un virus ARN monocatenar. Proteina sa de bază este înconjurată de un strat de lipoproteine ce conțin două glicoproteine, E1 și E2. Pentru acest virus se cunoaște un singur rezervor și acesta este organismul uman [7].

Vorbind despre epidemiologie, Rubeola este răspândită pe toate continentele. Morbiditatea prin rubeola a scăzut odata cu introducerea vaccinurilor, astfel în ultimii ani se înregistrează cazuri rare sau izolate (figura 1). Pe de altă parte, în țările unde nu se vaccinează populația, copii în vârstă de 1-7 ani sunt cei mai afectați afectați [2].

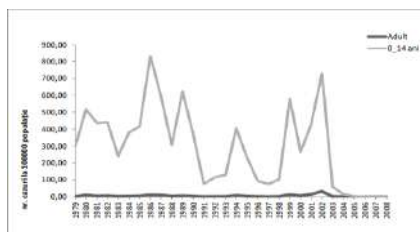


Figura 1. Morbiditatea prin rubeola la copii și adulți în RM, anii 1980-2008. [2]

Cele mai frecvente îmbolnăiri sunt în sezonul iarnă-primăvară, iar epidemii și erupții se semnalează mai frecvent în creșe, grădinițe, școli, colegii și cazarmе. În Republica Moldova, vaccinul împotriva rubeolei a fost introdus în programul național de vaccinare obligatorie în anul 2002 [2].

Mecanismele de transmitere sunt pe cale aeriană cu ajutorul picăturilor minuscule eliminate de persoana contagioasă la strănut, tuse. Din secrețiile nazofaringiene se formează aerosoli umezi cu dispersie înaltă. Infectarea poate avea loc și în cazul contactării articolelor proaspăt contaminate cu eliminările din nas sau faringe și posibil sânge, urină sau fecale. Un alt mod de transmitere este cel transplacentar de la mamă la făt în cazul când mama suporta această infecție în primele trei luni de sarcină [2]. Odată ce s-a intrat în contact cu agentul patogen, este nevoie de 7-24 de zile până la apariția primelor simptome [2]. Implatarea și multiplicarea virusului are loc în nazofaringe, apoi se răspândește spre ganglionii limfatici.

Studiile sugerează o simptomatică ușoară în caz de contactarea virusului Rubella. Simptomatică este caracteristică atât pentru femei cât și pentru bărbați. Virusul poate cauza febră scăzută, până la 39°C, erupții cutanate, ganglioni limfatici inflamați, greață și conjunctivită ușoară. Femeile adulte infectate pot să prezinte și artrită, artralгии, care durează 3-10 zile [6]. Nu sunt date suficiente pentru a demonstra corelația dintre infertilitate masculină sau feminină și infecția virală Rubella, însă sunt bine cunoscute efectele devastatoare ale acestui virus în perioada gestației.

Viremia organismului mamei este cauza infectării ulterioare și a placentei. Replicarea virusului placentar duce la infectarea organelor fetale [7]. În cazul infecției cu Rubella ce este contactat în sarcină, influențează dezvoltarea și bunăstarea fătului, având potențialul de a determina malformații congenitale, retard de creștere intrauterină sau deficiențe neurologice pe termen lung, compromițând astfel sănătatea copilului.

Sindromul rubeolic congenital este bine definit ca fiind patologia ce afectează toate țesuturile fătului. Infecția cu virusul rubeolei are efecte diferite în fiecare țesut, variind de la impact minim până la distrugerea celulelor [7]. Rubeola cauzează tulburări de organogeneză prin scăderea numărului de celule, ce duce la sechele majore asupra fătului. Semnele și simptomele frecvente ale sindromului rubeolic congenital includ cataractă, deficiență de auz neurosenzorial, bolile cardiace congenitale, icterul, purpura, hepatosplenomegalia și microcefalia (figura 2.) [3].

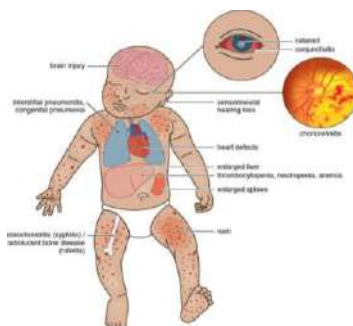


Figura 2. Manifestările clinice ale infecției intrauterine asupra fătului [8].

- Cataracta: apare în aproximativ 30% din nou-născuții infectați.
- Deficiența de auz neurosenzorial: afectează 60% din copilașii născuți cu rubeolă.
- Malformațiile cardiace congenitale: se întâlnesc în 40-50% din cazuri.
- Microcefalie: aproximativ 10-20% din nou-născuți pot prezenta această patologie.
- Hepatosplenomegalie: întâlnită în 20-30% din copii afectați.
- Purpura: se întâlnește mai rar [4].

Infectarea cu virusul *rubeola* în primul trimestru de sarcină crește riscul apariției acestor manifestări cu 85% [4].

Deși virusul Rubella este o boală ușoară din punct de vedere a manifestărilor clinice, infecția în timpul sarcinii poate duce la consecințe grave

asupra fătului. OMS estimează aproximativ 100 000 cazuri apărute anual al sindrului rubeolic congenital, iar până la introducerea vaccinării, 4 copii din 1000 născuți vii s-au născut cu CRS [5, 6].

Testele serologice sunt primul pas în diagnosticul infecției virale. Anticorpii specifici IgM sunt primul indicator al formării statusului imun în urma contactării cu infecția acută. La laboratoarele din țară se pot efectua teste serologice prin metodele virusologice sau imunologică prin tehnica ELISA, pentru a detecta titrul de anticorpi chiar și la câteva zile de la apariția exantemului. Nivelul maxim IgM este atins după 2-3 săptămâni de la debut [2]. Screening-ul prenatal pentru determinarea statusului imun al mamei este cel mai important pentru a putea efectua planul de recomandări.

Managementul prenatal al mamei și fătului depinde foarte mult de vârsta gestațională la care a debutat infecția virală Rubella. Dacă infecția este depistată până la 18 săptămâni de gestație, fătul prezintă un risc major de infectare și apariția simptomelor severe. Întreruperea sarcinii ar putea fi luată în calcul în această situație. Pentru infecțiile după 18 săptămâni de gestație, sarcina ar putea fi continuată cu monitorizare ecografică, urmată de examenul neonatal și testarea imunoglobulinei G (RV IgG) [9].

Vaccinarea este cheia prevenirii tuturor afecțiunilor descrise în acest articol. Administrarea unei singure doze în copilărie scade atât contractarea virusului, cât și transmiterea lui ulterioară în societate și chiar la făt. Femeile infertile sunt considerate a fi o categorie prioritară de vaccinare. Infertilitatea este o problemă subestimată în întreaga lume, însă vaccinarea ar putea salva sarcina ulterioară de infecția cu rubeolă ce ar provoca o povară fiziologică, psihologică și economică majoră asupra părinților. Prin urmare, există protocoale stabilite pentru a investiga starea imunitară la rubeolă a tuturor femeilor infertile înainte de a le trata de patologia de bază ce le cauzează greutăți în conceperea unui copil [10].

Infecțiile TORCH pot rămâne adesea asimptomatice la femei, dar riscurile pentru sănătatea maternă și pentru făt sunt considerabile, subliniind importanța screening-ului și a prevenției în perioada pre-concepțională. Ar trebui să se pună accent pe vaccinare, dar și pe planificarea sarcinii cu efectuarea tuturor analizelor. Rubeola și sindromul rubeolic congenital pot fi prevenite prin vaccinul ROR. OMS prezintă date precum o singură doză de vaccin rubeolic cu tulpina viu atenuată oferă o imunitate mai mult de 95% și pe durată lungă. La fel controlul regulat la medicul de familie în timpul sarcinii este o etapă obligatorie. Este important de vaccinat femeile cu probleme de fertilitate, înainte de a trata infertilitatea. Deși

acoperirea globală a vaccinului împotriva rubeolei a atins doar 70% în 2020, eradicarea globală a rubeolei rămâne un obiectiv ambițios, dar realizabil [5].

Concluzii: Vaccinarea pre-concepțională este esențială, în special pentru femeile cu probleme de fertilitate, pentru a preveni ca infecția cu virusul Rubella să afecteze eventuala sarcină. Testarea gravidei pentru prezența anticorpilor este bine să se efectueze în perioada pre-concepției, pentru că depistarea lor în primul trimestru de sarcină ar putea chiar duce la întreruperi de sarcină nejustificate sau la consecințe grave și ireversibile pentru făt.

Bibliografie:

- [1] Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809363
- [2] Prisăcaru, Viorel, Epidemiologie specială: Man./Viorel Prisăcaru; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Epidemiologie: red.-coord.:Ana Manole; SA „Tipogr. Reclama”, 2015 („Tipogr. Reclama” SA) - pag. 192
- [3] Donos Ala. PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII: PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENETICE, CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI PROGRAME DE RECUPERARE. Teza de doctor habilitat în științe medicale; Chișinău, 2016. CZU: 616.24-002-022-036.2-053.2+615.37
- [4] Shukla S, Maraqa NF. Congenital Rubella In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 29939656
- [5] A. K. Winter și W. J. Moss, „Rubella”, *The Lancet*, vol. 399, nr. 10332, pp. 1336–1346, apr. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02691-X.
- [6] World Health Organization. (n.d.). *Rubella*. Retrieved October 27, 2024, from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
- [7] Zimmerman LA, Reef SE. Rubella (German Measles). In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw Hill; 2022. Accessed 8/25/2022
- [8] Devaraju, M., Li, A., Ha, S., Li, M., Shivakumar, M., Li, H., Nishiguchi, E. P., Gérardin, P., Waldorf, K. A., & al-Haddad, B. J. S. (2023). Beyond TORCH: A narrative review of the impact of antenatal and perinatal infections on the risk of disability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153, 105390. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105390>
- [9] Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubeola și sarcina: diagnostic, management și rezultate. *Prenat Diagn*. Dec 2014; 34 (13): 1246-53
- [10] Prasanna L Kakarla, Anil K Bilollikar, Sukrutha G Reddy, Vyjayanthi Sreenivasan. Rubella Immune Status among Infertile Women: A Priority Vaccination Cohort. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine*. 2021. Volume 12. Issue 3. p.56-59. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1227>

CRITERII DE SUSPECȚIE A PACIENȚILOR CU IDP: ISTORIC ȘI EVOLUȚIE (Reviu bibliografic)

Efros Dorina¹, Șciuca Svetlana¹, Tomacinschi Cristina^{1,2}, Selevestru Rodica¹, Pletosu Igor¹

¹*Departamentul de pediatrie, Clinica Pneumologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Introducere. Lista celor 10 semne de alarmă pentru erorile înăscute ale imunității (EII) sau numitele imunodeficiențe primare (IDP) au fost propuse de JMF în colaborare cu imunologii, având ca scop creșterea conștientizării asupra acestei probleme medicale insuficient discutate și cunoscute în rândul lucrătorilor medicali, în special medicilor de familie/asistența medicală primară, care ar putea suspecta o EII atunci când un pacient întrunește 2 sau mai multe semne [1,2]. Utilizarea chestionării active ar facilita un diagnostic probabil de IDP mult mai frecvent. Deci, pentru copiii cu patologii infecțioase chestionarul (JMF) rămâne important de actual.

Cuvinte cheie: copii, semnelor de alarmă (JMF), IDP, imunocompromiși, imunitate umorală.

WARNING SIGNS FOR SUSPECTING PATIENTS WITH IDP: HISTORY AND EVOLUTION (Bibliographic review)

Efros Dorina¹, Șciuca Svetlana¹, Tomacinschi Cristina^{1,2}, Selevestru Rodica¹, Pletosu Igor¹

Summary

Introduction. The list of 10 warning signs for inborn errors of immunity (IEI) or also primary immunodeficiencies (IDPs) have been proposed by the JMF in collaboration with immunologists, with the aim of raising awareness of this insufficiently discussed and known medical problem among medical workers, in especially GPs/primary care, who may suspect IBD when a patient meets 2 or more signs [1,2]. The use of active questioning would facilitate a likely diagnosis of IDP much more frequently. So, for children with infectious pathologies the questionnaire (JMF) remains important and current.

Key words: children, warning signs (JMF), IDP, immunocompromised, humoral immunity.

Reviu bibliografic:

Imunodeficiențele primare reprezintă maladii rare, dar cumulativ constituie un procentaj important în morbiditatea și mortalitatea populației pediatrice. Astfel, în unele circumstanțe clinice, aceste boli ar trebui luate în considerare când se realizează un diagnostic diferențiat la un copil frecvent bolnav. Intervalul mediu de la prima întâlnire cu un medic primar sau pediatru până la diagnosticul final de IDP variază de la 9 luni la 4,7 ani [3]. Acest lucru este inacceptabil deoarece întârzierea stabilirii diagnosticului și inițierii terapiei de substituție cu imunoglobuline sau alt tip de tratament corespunzător, corelează direct cu o morbiditate severă, mortalitate înaltă și costuri crescute pentru îngrijirile medicale [4].

Când au apărut ca diagnostic clinic, pattern-ul manifestărilor clinice a IDP se exprima ca o predispoziție la infecții recurente severe sau neobișnuite. Medicii au învățat să recunoască modelele clinice ale bolii care sugerează că un pacient poate avea o tulburare de imunodeficiență primară subiacentă. De-a lungul anilor, numeroși clinicieni și oameni de știință din varii compartimente ale medicinei au început să se implice în diagnosticul și managementul IDP, dar și diverse organizații non-profit, precum JMF, IPOPI, PIA își au un rol substanțial în suportul familiilor și sistemului medical [2].

În rezultat, au fost elaborate semne de alarmă pentru a crește gradul de conștientizare asupra IDP a medicilor. Utilizând aceste semne, medicii ar identifica mai ușor și mai rapid copiii care ar putea suferi de IDP și ar iniția precoce o conduită necesară întru stabilirea unui diagnostic specific.

Primele semne de alarmă pentru IDP au fost dezvoltate în 1993 [5] de o organizație numită Jeffrey Modell Foundation (JMF), fiind bazate pe o întâlnire de consens a experților din domeniu în colaborare cu imunologii. Lista consta din 10 semne de alarmă pentru IDP, bazate în special pe manifestările deficiențelor predominant de anticorpi, fiind grupul cu cea mai mare pondere în rândul imunodeficiențelor primare. Caracteristicile clinice pun accent pe infecții recurente ale tractului respirator superior și inferior (sinusuri, urechi, plămâni), infecții fungice superficiale persistente sau dezvoltarea infecțiilor profunde (abcese localizate sau infecții transmise prin sânge). De asemenea, nevoia de antibiotice intravenoase sau orale pe termen lung, eșecul de a adăuga corespunzător în greutate sau de a se dezvolta normal în copilărie și antecedentele familiale de IDP (tabelul 1). Acestea aveau menirea să ridice nivelul de cunoaștere asupra acestei probleme. IDP, la acel moment, erau un subiect insuficient discutat și studiat în rândul lucrătorilor medicali, în special a medicilor de familie. Aceștia din urmă, fiind prima verigă de

interacțiune a populației cu sistemul medical ar putea suspiciona o IDP atunci când un pacient întrunește 2 sau mai multe semne pe parcursul unui an și ar indica un diagnostic ulterior mai detaliat [2,3].

Copiilor spitalizați cu antecedente de infecții frecvente ar trebui să li se culeagă anamnestical medical detaliat și, pe lângă un examen fizic complet, să fie evaluați conform celor 10 semne de alarmă ale IDP descrise de JMF. Această abordare ar permite diagnosticarea precoce a pacienților cu IDP și inițierea unui tratament eficient înaintea dezvoltării leziunilor organice [6].

Cele 10 semne de alarmă propuse de JMF au fost și sunt promovate și utilizate pe larg de către populația generală și medicii de specialitate. Eficacitatea lor ca test de screening pentru IDP a fost evaluată în diverse studii.

Un studiu realizat de Reda și coautorii a concluzionat că atunci când 2 și mai multe semne din cele propuse de JMF sunt pozitive, sensibilitatea este de 94%, iar specificitatea de 64% pentru selectarea pacienților suspecți pentru o IDP [7].

Un alt studiu a investigat simptomele a 563 de copii tratați la două centre terțiare de imunizare pediatrică din nordul Angliei la începutul anului 2011 [8]. Cea mai înaltă valoare predictivă în studiu a avut istoricul familial, utilizarea de antibiotice intravenoase pentru sepsis la copiii cu IDP neutrofilic și eșecul creșterii la copiii cu IDP limfocitar T ca având o importanță secundară. Utilizând aceste trei semne, 96% dintre pacienții cu deficiențe de neutrofile și complement și 89% dintre copiii cu IDP limfocitar T au putut fi identificați corect.

Tabelul 1. Cele 10 semne de alarmă pentru imunodeficiențele primare pediatriche [2,3].

Nr. Semnul de alarmă

1. ≥ 4 otite noi aciziționate în timp de 1 an
2. ≥ 2 sinuzite severe în timp de 1 an
3. ≥ 2 luni de tratament per os cu antibiotic fără efect sau cu efect minimal
4. ≥ 2 episoade de pneumonie în timp de 1 an
5. incapacitatea copilului de a adauga în greutate sau de a crește normal
6. abcese recurente, profunde ale pielii sau ale organelor
7. afte bucale persistente sau infecție fungică a pielii
8. necesitatea administrării intravenoase a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor
9. ≥ 2 infecții profunde, inclusiv septicemie, meningite
10. istoric familial de imunodeficiență primară

Într-un studiu realizat pentru investigarea utilității celor 10 semne de alarmă pentru depistarea IDP și SID, a fost demonstrat un scor mai înalt conform semnelor propuse de JMF în rândul pacienților cu IDP decât a celor cu SID și grupul de control, cu sensibilitatea de 92% și specificitatea de 93,5%. Acest lucru confirmă faptul că semnele de alarmă propuse de JMF sunt un instrument important pentru suspiecția și stabilirea precoce a diagnosticului de IDP [9].

Alt studiu identifică faptul că utilitatea diagnostică a celor 10 semne de alarmă propuse de JMF este mai bună în populația pediatrică decât cea adultă, cu o sensibilitate de 64%. Semnele de alarmă găsite într-o proporție semnificativ crescută în comparație cu grupurile de control pentru pacienții pediatrici cu IDP au fost: pneumonie cu evoluție trenantă, eșec în creștere, necesitate de antibiotice intravenos, infecție bacteriană gravă, otită medie recurentă [10].

Descoperiri importante s-au realizat în domeniul imunodeficiențelor primare, în ultimele decenii, care au permis lărgirea spectrului nostru de cunoștințe asupra acestui subiect. Cu toate acestea, criteriile JMF nu s-au actualizat pentru a lua în considerare faptul că, actualmente, grupul imunodeficiențelor primare cuprinde nu doar boli caracterizate prin infecții frecvente și/sau atipice, dar și autoimunitate, autoinflamație și malignitate. Astfel, multiple studii și review-uri se concentrează pe progresele în înțelegerea IDP, limitările actuale ale celor 10 semne de alarmă și recomandări pentru a asigura diagnosticarea în timp util a pacienților cu IDP în viitor [2].

Diverse studii au fost realizate pentru testarea celor 10 semne de avertizare propuse de JMF, care au demonstrat capacitatea limitată a acestora de a identifica copii cu IDP [11].

Observațiile recente au constatat faptul că criteriile JMF sunt pe de parte de ideal [2], și de fapt o treime din pacienții cu IDP nu întâmpină nici un criteriu din cele 10 propuse [12].

Astfel, mai multe propuneri au fost înaintate în literatură pentru a îmbunătăți lista existentă JMF. Una din propuneri, vine cu 12 semne de alarmă pentru IDP la sugari, incluzând pe lângă semnele de infecție, reacția post-vaccinare împotriva tuberculozei cu BCG de infecție diseminată, defecte cardiace congenitale, hipocalcemia și semne de autoimunitate. Cu toate că spectrul de semne a crescut considerabil, aplicabilitatea pentru diagnostic nu a fost stabilită [13].

Un alt studiu și-a propus să compare utilitatea criteriilor JMF existente versus criteriile JMF actualizate cu 4 criterii non-infecțioase (tabelul 2). Cei mai puternici factori predictivi ai erorilor înnăscute ale imunității (IEI) au fost tulburările hematologice-oncologice, istoricul familial pozitiv și autoimunitatea. Pacienții cu

IEI fără niciun semn din cele 10 și, respectiv, 14 semne de avertizare au fost 20,4% și 14%, iar 20,3% și 6,8% dintre pacienții cu IEI severe nu prezentau niciun semn din cele 10 și, respectiv, 14. În concluzie, lista JMF modificată prin adăugarea a patru criterii non-infecțioase nu a îmbunătățit sensibilitatea diagnosticului, specificitatea, PPV (valoare predictivă pozitivă) și NPV (valoare predictivă negativă). Cu toate acestea, am documentat că 14 semne de avertizare sunt un instrument de diagnostic mai bun decât 10 semne de avertizare în identificarea pacienților cu IEI severă. Manifestările neinfecțioase ale IEI necesită o mai mare conștientizare, în special în rândul medicilor hematologi, oncologi, reumatologi, gastroenterologi și alergologi, atât în practica primară, cât și în cea specializată non-imunologie [14]. Cele 4 semne de alarmă adiționale pentru imunodeficiențele primare pediatrie [14]: eczemă severă, alergii, tulburări hematologice și oncologice, autoimunitatea

Eldeniz et al. de asemenea s-au exprimat asupra necesității de a modifica criteriile JMF, raportând importanța statistică în prezicerea IDP a următoarelor semne precum: diaree cronică, istoric familial extins de tuberculoză, maladii reumatice și malignități. Tot ei au fost cei care au sugerat că semnele non-infecțioase, precum boli autoimune, autoinflamatorii, limfoproliferative și malignitățile, ar trebui considerate drept semne de alarmă [9]. În căutarea unor criterii suplimentare pentru promovarea identificării imunodeficiențelor, un studiu a stabilit o precizie diagnostică ușor îmbunătățită a semnelor de avertizare cu adăugarea autoimunității în cohorta pediatrică cu IDP, în timp ce atopia s-a constatat a avea o asociere negativă cu prezența IDP în populația pediatrică [10]. De asemenea, studiul pentru investigarea utilității celor 10 semne de alarmă, dar și pentru identificarea unor semne de alarmă suplimentare, a stabilit doi pacienți, care nu au întocmit nici un semn din cele 10, dar având un istoric de diaree cronică, au fost diagnosticați cu IDP. În rezultat, acest semn ar putea suplimenta lista celor existente, precum și consanguinitatea parentală și antecedentele familiale de tuberculoză. O remarcă importantă stabilită de acest studiu a constat și în faptul că istoricul familial de moarte prematură, boli reumatice și stări maligne a fost mai frecvent întâlnit în grupul IDP decât în grupul control [9]. În studiul retrospectiv realizat pe 64 de copii din Egipt, simptomele cele mai frecvente asociate IDP au fost: necesitatea terapiei cu antibiotice intravenoase, simptome gastrointestinale și pneumonii recurente în decurs de 12 luni [15].

Există și alte semne și complicații potențial alarmante pentru IDP [16]: boală autoimună de etiologie necunoscută, infecții oportuniste, complicații după vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate (în special după vaccinarea BCG împotriva tuberculozei), boli cronice de grefă-contra-gazdă (implantare feto-maternă), micobacterioză sistemică atipică, dermatită persistentă și recalcitrantă la sugari, separare întârziată a cordonului ombilical [16].

În literatura de specialitate, există studii care subliniază necesitatea screening-ului pacienților cu complicații în urma vacinării BCG pentru a identifica o posibilă imunodeficiență congenitală (IEI). BCG-ita diseminată oferă dovezi importante ale unei IEI subiacente, dar chiar și adenita persistentă localizată după vaccinul BCG poate fi un semn de avertizare al IEI subiacentă [17].

Pe lângă cele 10 semne de alarmă propuse de JMF, pentru IDP în general, recent această fundație vine și cu seturi de semne de suspjecție pentru diverse entități în parte, cum ar fi boala granulomatoasă cronică (CGD), sindromul WHIM și sindromul PI3K delta activat. De asemenea, din cauza faptului că odată cu utilizarea semnelor de suspiciune IDP rămân subdiagnosticate și problema diagnosticului întârziat rămâne astringentă, JMF a lansat un *software SPIRIT® Analyzer* menit să fie un instrument efectiv de a revizui istoricul medical a pacienților și a identifica subiecți cu risc crescut de imunodeficiență primară. Totuși, acesta nu este un instrument diagnostic, iar o conduită clinică și de laborator ulterioară este necesară pentru a confirma sau a exclude suspiciunea de IDP [5]. Cele 10 semne de avertizare sunt utilizate ca instrument principal de screening pentru IDP în mai mult de 35 de țări din întreaga lume, cu toate acestea, subdiagnosticarea sau diagnosticarea întârziată a IDP rămâne o provocare. Mai este de lucru până a reuși să obținem o listă unică cu adevărat aplicabilă și utilă pentru chestionare activă a pacienților cu suspjecție la o imunodeficiență primară. Din acest motiv, pentru a evita moartea prematură și consecințele severe cauzate de diagnosticarea întârziată a IDP, campaniile de conștientizare trebuie să fie, direcționate pentru a răspunde nevoilor unice pe care le poate prezenta fiecare zonă geografică și situațiilor concrete cu care se întâlnesc medicii din diverse specialități. Totuși, sigur este faptul că trebuie de avut în vedere nu doar aspectul predisunerii la infecții a pacienților cu imunodeficiență, ci și diversele tulburări alergice, autoimune, autoinflamatorii, limfoproliferative și oncologice. Astfel, pacienții care prezintă caracteristici neinfecțioase și nu pot fi identificați prin screeningul cu cele 10 semne de suspiciune conform JMF ar putea fi interogați cu precizie și să fie supuși evaluării imunologice, ceea ce ar duce la un diagnostic mai precoce.

Bibliografie:

1. www.info4pi.org
2. Arkwright, P.D. & A.R. Gennery. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. În: *The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I*. 2011, nr. 1238, pp. 7–14.
3. Modell, Vicki et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)--diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. În: *Immunologic research*. 2011, nr. 51.1, p. 61-70. doi:10.1007/s12026-011-8241-y.
4. Lankisch P. et al. The Duesseldorf Warning Signs for Primary Immunodeficiency: Is it Time to Change the Rules?. În : *Journal of Clinical Immunology*, 2015, nr. 35, pp : 273-279.
5. Modell J. Jeffery Modell Foundation 10 warning signs of primary immunodeficiency. 2012. Disponibil la : <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
6. Tavakol, Marzieh et al. Diagnostic Approach to the Patients with Suspected Primary Immunodeficiency. În: *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2020, nr. 20(2), pp. 157-171. doi:10.2174/1871530319666190828125316.
7. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. În : *J Clin Immunol*. 2009, nr. 29, pp. 343–351.
8. Stephen B, Hajjar J. Overview of Basic Immunology and Translational Relevance for Clinical Investigators. În: *Adv Exp Med Biol*. 2018, nr. 995, pp. 1-41.
9. Eldeniz Fadime Ceyda , Gul Yahya , Yorulmaz Alaaddin , Guner Sukru Nail , Keles Sevgi , Reisli Ismail. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. În: *Frontiers in Immunology*. 2022, nr. 13. ISSN 1664-3224.
10. Bjelac, Jaclyn A et al. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. În : *Journal of clinical immunology*. 2019, nr. 39.1, pp. 90-98.
11. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. În : *Pediatrics*. 2011, nr.127(5), pp. 810–816.
12. Jyothi, S.; Lissauer, S.; Welch, S.; Hackett, S. Immune deficiencies in children: An overview. În: *Postgrad. Med. J*. 2013, nr. 89, pp. 698–708.
13. Carneiro-Sampaio, M.; Jacob, C.M., A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2011, 22, 345–346.
14. Dąbrowska, Anna et al. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. În : *Journal of clinical medicine*. 2023, nr. 12(10), pp. 3401. doi:10.3390/jcm12103401.
15. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. În : *J Clin Immunol*. 2009, nr. 29, pp. 343–351.
16. Jesenak Milos, Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders in Children. În: *Frontiers in Pediatrics*, 2014, nr. 2. ISSN=2296-2360.
17. Roxo-Junior, Pêrsio et al. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency. În : *Italian journal of pediatrics*. 2013, nr. 39, p. 54.

[illegible]

[illegible]

[illegible]



„NICOLAE TESTEMITANU”



Платформа по
здоровохранению



CONFERINȚA NAȚIONALĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ „ACTUALITĂȚI ÎN PEDIATRIE – ABORDĂRI MULTIDISCIPLINARE ÎN CONDUITA MEDICALĂ A COPILULUI”

Chișinău, 1 noiembrie 2024