

Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Rodica Eremciuc, Vladimir Iacomî

EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ
A PREPARATULUI GOLIMUMAB ÎN
ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Vladimir Iacomî, Ninel Revenco,
Eremciuc Rodica, Silvia Foca,
Angela Cracea, Gădarji Olga

MONITORIZAREA TERAPIEI CU
METOTREXAT ÎN ARTRITA JUVENILĂ
IDIOPATICĂ: VARIAȚII FARMACOGENETICE

Revenco Ninel, Eremciuc Rodica

VELOCITATEA CREȘTERII ȘI DEZVOLTAREA
PUBERTARĂ LA PACIENȚII CU
ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

MATERIALELE CONFERINȚEI: „MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR AL COPILULUI”

CONFERENCE MATERIALS: „INTERDISCIPLINARY MANAGEMENT OF CHILDREN”



**MATERIALELE CONFERINȚEI:
„MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR
AL COPILULUI”**

**CONFERENCE MATERIALS:
„INTERDISCIPLINARY MANAGEMENT
OF CHILDREN”**

CONFERINȚĂ ȘTIINȚIFICĂ NAȚIONALĂ CU
PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ BIENALĂ
CHIȘINĂU-SIBIU, EDIȚIA A V-A

NATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE WITH
BIENNIAL INTERNATIONAL PARTICIPATION
CHIȘINAU-SIBIU, 5TH EDITION

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISBN 978-9975-58-274-2

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Rodica Eremciuc, Vladimir Iacomi. EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A PREPARATULUI GOLIMUMAB ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ	11	Ninel Revenco, Angela Cracea, Silvia Foca, Rodica Eremciuc, Vladimir Iacomi. THE CLINICAL AND PARACLINICAL EFFICACY OF GOLIMUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
Vladimir Iacomi, Ninel Revenco, Eremciuc Rodica, Silvia Foca, Angela Cracea, Gaidarji Olga. MONITORIZAREA TERAPIEI CU METOTREXAT ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ: VARIAȚII FARMACOGENETICE	17	Vladimir Iacomi, Ninel Revenco, Eremciuc Rodica, Silvia Foca, Angela Cracea, Gaidarji Olga. MONITORING OF METHOTREXATE THERAPY IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: PHARMACOGENETIC VARIATIONS
Revenco Ninel, Eremciuc Rodica. VELOCITATEA CREȘTERII ȘI DEZVOLTAREA PUBERTARĂ LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ	24	Revenco Ninel, Eremciuc Rodica. HEIGHT VELOCITY AND PUBERTAL DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
Revenco Ninel, Andrieș Lucia, Dolapciu Elena, Jivalcovschi Ala, Eremciuc Rodica, Coeva Ana, Nedealcova Elena, Prisneac Iuliana, Cebotari Corina. PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE ALE INFECȚIEI CU SARS-COV-2 LA COPII: EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA	32	Revenco Ninel, Andries Lucia, Dolapciu Elena, Jivalcovschi Ala, Eremciuc Rodica, Coeva Ana, Nedealcova Elena, Prisneac Iuliana, Cebotari Corina. IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF SARS- COV-2 INFECTION IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF REPUBLIC OF MOLDOVA
Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari. FACTORII DE RISC POSTNATALI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPIII CU EXCES PODERAL ȘI ISTORIC FAMILIAL AGRAVAT PRIN BOLI CARDIOVASCULARE	39	Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Matraguna, Svetlana Cojocari. POSTNATAL RISK FACTORS IN ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND FAMILY HISTORY WITH CARDIOVASCULAR DISEASES
Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Lupușor Nadejda, Griu Corina, Feghiu Ludmila, Cuzneț Ludmila, Racoviță Stela, Tihai Olga, Revenco Ninel, Groppa St. RESURSE DE AMELIORARE A DEZVOLTĂRII COPILOR CU UNELE PATOLOGII GENETICE	51	Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Lupusor Nadejda, Griu Corina, Feghiu Ludmila, Cuznet Ludmila, Racovita Stela, Tihai Olga, Revenco Ninel, Groppa St. RESOURCES FOR IMPROVING CHILDREN'S DEVELOPMENT WITH SOME GENETIC PATHOLOGIES
Dolinschii Amalia, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Călcii Cornelia. EFICACITATEA TERAPIEI ABA ASUPRA COMPORTAMENTULUI LA COPIII CU AUTISM INFANTIL	61	Dolinschii Amalia, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Calcii Cornelia. THE EFFECTIVENESS OF ABA THERAPY ON BEHAVIOR IN CHILDREN WITH AUTISM

COMITETUL DE ORGANIZARE

Prof. Ninel Revenco — Șef Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Prof. Mihai-Leonida Neamțu — Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)

Conf. Angela Cracea — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr. Ioana Mătăcuță-Bogdan — Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

Conf. Cornelia Călcii — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Asist. univ. Vladimir Iacomi — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

ȘL Dr. Luminița Dobrotă — Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

COMITETUL ȘTIINȚIFIC

Prof. Svetlana Hadjiu — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Jana Bernic — Șefa Catedrei Chirurgie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Olga Cirstea — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Svetlana Șciuca — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. Angela Ciuntu — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Tatiana Raba — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Nelea Mătrăgună — Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Dr. Cristian Berghea-Neamțu — Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

Dr. Adeline Larisa Pangratie — Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/Spitalul Clinic Județean din Arad (România)

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Managementul interdisciplinar al copilului”, conferință științifică națională cu participare internațională bienală (5 ; 2022 ; Chișinău ; Sibiu). Materialele conferinței: „Managementul interdisciplinar al copilului” : Conferință științifică națională cu participare internațională bienală = Conference materials: „Interdisciplinary management of children” : National scientific conference with biennial international participation, Ediția a 5-a, Chișinău-Sibiu / comitetul științific: Svetlana Hadjiu (președinte) [et al.] ; comitetul de organizare: Ninel Revenco (președinte) (Moldova), Mihai-Leonida Neamțu (co-președinte) (România) [et al.]. – [Chișinău] : S. n., 2022 (Taicom (Ridgeone Group)). – 167 p. : fig., fot., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Min. Sănătății al Rep. Moldova, USMF „Nicolae Testemițanu”, Societatea de Pediatrie din Rep. Moldova. – Texte : lb. rom., engl. – Cuprins paral.: lb. rom., engl. – Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-274-2 (PDF).

616-053.2(082)=135.1=111

M 20



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL
Comanda Nr. 47/0522
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111
taicom@taicom.md | www.taicom.md
022-227-368 | 067-713-082

Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia, Lupușor Nadejda, Feghiu Ludmila, Griu Corina, Cuzneț Ludmila, Racoviță Stela, Tihai Olga, Sprincean Mariana, Revenco Ninel.
PARTICULARITĂȚI CLINICO-DIAGNOSTICE ALE ENCEFALOPATIILOR MITOCONDRIALE

66

Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Lupusor Nadejda, Feghiu Ludmila, Griu Corina, Cuznet Ludmila, Racovita Stela, Tihai Olga, Sprincean Mariana, Revenco Ninel.
MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHIES, CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES

Selevestru Rodica, Bugan Maria, Cotoman Aliona, Tomacinschi Cristina, Ceahlău Mariana, Șciuca Svetlana.
INFECȚIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX LA COPIII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ

75

Selevestru Rodica, Bugan Maria, Cotoman Aliona, Tomacinschi Cristina, Ceahlau Mariana, Sciuca Svetlana.
HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY PNEUMONIA

Rașcov Victor, Cenușa Florin, Lisnic Ana Maria, Rotaru-Cojocari Diana, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana.
SEMNIIFICAȚIA CLINICĂ A CORPILOR STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII LA COPII

79

Rascov Victor, Cenusă Florin, Lisnic Ana Maria, Rotaru-Cojocari Diana, Selevestru Rodica, Sciuca Svetlana.
THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF FOREIGN BODY IN THE RESPIRATORY PATHWAYS IN CHILDREN

Adam Ianoș, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana.
SEMNIIFICAȚIA ATOPIEI ȘI IMUNITĂȚII UMORALE ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII CU BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

84

Adam Ianos, Selevestru Rodica, Sciuca Svetlana.
THE SIGNIFICANCE OF ATOPIA AND HUMORAL IMMUNITY IN THE ASTHMA IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

REVIU DE LITERATURĂ

REVIEW OF THE LITERATURE

M. L. Neamțu, N. Revenco, L. Dobrota, C. Berghea-Neamțu
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ITU, DATE PRELIMINARE

88

M. L. Neamtu, N. Revenco, L. Dobrota, C. Berghea- Neamtu
UTI DIAGNOSIS AND TREATMENT, PRELIMINARY DATA

Luminița Dobrotă, Cristian Berghea-Neamțu, Olga Cîrstea
ORA DE AUR ÎN PEDIATRIE

97

Luminita Dobrota, Cristian Berghea-Neamtu, Olga Cirstea
GOLDEN HOUR IN PEDIATRICS

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ÎN COVID-19 LA COPII

100

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN

Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea, Olesea Grin, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
COLONIZAREA NAZOFARINGIANĂ CU PNEUMOCOC ÎN ERA POSTVACINALĂ LA COPIII DE VÂRSTĂ MICĂ: REVISTA LITERATURII

105

Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea, Olesea Grin, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
PNEUMOCOCCAL NAZOPHARINGIAN COLONIZATION IN THE POSTVACCINAL ERA IN YOUNG CHILDREN: LITERATURE REVIEW

Tatiana Raba, Ludmila Bologa, Ninel Revenco, Eugen Tcaciuc, Alexandru Corlăteanu, Olesea Nicu, Olga Tighineanu, Svetlana Bădărău, Svetlana Liubarscaia, Irina Iavorschi
BOALA CELIACA LA COPII: CONCEPȚII ACTUALE ALE MANAGEMENTULUI DIAGNOSTIC

110

Tatiana Raba, Ludmila Bologa, Ninel Revenco, Eugen Tcaciuc, Alexandru Corlateanu, Olesea Nicu, Olga Tighineanu, Svetlana Badarau, Svetlana Liubarscaia, Irina Iavorschi
CELIAC DISEASE IN CHILDREN: CURRENT CONCEPTS OF DIAGNOSTIC MANAGEMENT

Ioana Mătăcuță-Bogdan
MICROBIOTA ȘI INFECȚIA CU SARS-CoV-2

120

Ioana Matacuta-Bogdan
MICROBIOTA AND SARS-CoV-2 INFECTION

CAZ CLINIC

CLINICAL CASE

Bernic Jana, Ciuntu Angela, Petrovici Vergil, Roller Victor, Baluțel Tatiana
DIVERTICUL AL VEZICII URINARE ASOCIAT CU MEGAURETEROHIDRONEFROZĂ OBSTRUCTIVĂ BILATERALĂ LA COPIL

125

Bernic Jana, Ciuntu Angela, Petrovici Vergil, Roller Victor, Baluțel Tatiana
BLADDER DIVERTICLE ASSOCIATED WITH BILATERAL OBSTRUCTIVE MEGAURETEROHYDRONEPHROSIS IN A CHILD

Ciuntu Angela, Beniș Svetlana, Gavriluța Valeriu, Jana Bernic, Baluțel Tatiana, Sergiu Postolache
EVOLUȚIA REFLUXULUI VEZICO-URETERAL SPRE BOALA CRONICĂ RENALĂ

132

Ciuntu Angela, Beniș Svetlana, Gavriluța Valeriu, Jana Bernic, Baluțel Tatiana, Sergiu Postolache
THE EVOLUTION OF BLADDER-URETHRAL REFLUX TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

Svetlana Liubarscaia, Tatiana Raba, Olga Tihai
MANIFESTĂRI HEPATICE LA PACIENȚII
CU INFECȚIA SARS-COV-2

137

Svetlana Liubarscaia, Tatiana Raba, Olga Tihai
HEPATIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS
WITH SARS-COV-2 INFECTION

**Racoviță Stela, Sprincean Mariana, Moșin Veaceslav,
Capcelea Svetlana, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel**
45,X/46,XY LA BĂRBAT CU INFERTILITATE:
RAPORT DE CAZ CLINIC

145

**Racovita Stela, Sprincean Mariana, Mosin Veaceslav,
Capcelea Svetlana, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel**
45, X/46, XY IN MEN WITH INFERTILITY:
CLINICAL CASE REPORT

REZUMATE

150

ABSTRACTS

Programul

Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a V-a,
„MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR AL COPILULUI”
organizată de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
și Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (Romania)
sub egida Societății de Pediatrie din Moldova

13 mai 2022

Ediție online

09 ⁰⁰ -09 ³⁰	Înregistrarea on-line a participanților		
09 ³⁰ -09 ⁴⁰	Cuvânt de salut	Acad. Emil Ceban, rector USMF ”Nicolae Testemițanu” Acad. Stanislav Groppa, Prorector USMF ”Nicolae Testemițanu” Prof. Ninel Revenco, Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova Prof. Mihai-Leonida Neamțu, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)	
09 ⁴⁰ -11 ²⁰	SESIUNEA I Moderatori: Prof. Mihai-Leonida Neamțu (România), Prof. Ninel Revenco		
09 ⁴⁰ -10 ⁰⁰	Diagnosticul și tratamentul infecțiilor de tract urinar, date preliminare	Prof. Mihai-Leonida Neamțu ȘL Dr. Luminița Dobrota Dr. Cristian Berghea-Neamțu	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu / Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
10 ⁰⁰ -10 ²⁰	Ora de aur în pediatrie	ȘL Dr. Luminița Dobrotă Dr. Cristian Berghea-Neamțu	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu / Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
10 ²⁰ -10 ⁴⁰	Hypertrigliceridemia la copiii cu COVID-19	Dr. Adeline Horga	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu / Spitalul Clinic Județean din Arad (România)
10 ⁴⁰ -11 ⁰⁰	Microbiota și infecția cu SARS-COV-2	Dr. Ioana Mătăcuță-Bogdan	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu / Spitalul Clinic Județean din Sibiu (România)
11 ⁰⁰ -11 ²⁰	Evaluarea riscului cardiovascular a pacientului pediatric obez – o abordare practică	Dr. Mihai Negrea Conf. Dr. Mihai Bogdan Neamțu	Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)
11 ²⁰ -11 ⁴⁰	Pauză		

11 ⁴⁰ -14 ⁴⁰	SESIUNEA II Moderatori: ȘL Dr. Luminița Dobrota (România), Prof. Svetlana Hadjiu		
11 ⁴⁰ -12 ⁰⁰	Eficiența clinică și paraclinică a preparatului Golimumab în artrita juvenilă idiopatică	Conf. Angela Cracea	USMF „Nicolae Testemițanu”
12 ⁰⁰ -12 ²⁰	Complicațiile cardiovasculare în COVID-19 la copii	Conf. Lilia Romanciuc	USMF „Nicolae Testemițanu”
12 ²⁰ -12 ⁴⁰	Monitorizarea terapiei cu Metotrexat în artrita juvenilă idiopatică: variații farmacogenetice	Asist. univ. Vladimir Iacomi	USMF „Nicolae Testemițanu”
12 ⁴⁰ -13 ⁰⁰	Factorii de risc postnatali în hipertensiunea arterială esențială la copiii cu exces ponderal și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare	Dr. Lilia Bichir-Thoreac	USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
13 ⁰⁰ -13 ²⁰	Velocitatea creșterii și dezvoltarea pubertară la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică	Asist. univ. Rodica Eremciuc	USMF „Nicolae Testemițanu”
13 ²⁰ -13 ⁴⁰	Resurse de ameliorare a dezvoltării copiilor cu unele patologii genetice	Conf. Mariana Sprincean	USMF „Nicolae Testemițanu”
13 ⁴⁰ -14 ⁰⁰	Eficacitatea terapiei aba asupra comportamentului la copiii cu autism infantil	Conf. Cornelia Călcâi	USMF „Nicolae Testemițanu”
14 ⁰⁰ -14 ²⁰	Particularități clinico-diagnostice ale encefalopatiilor mitocondriale	Prof. Svetlana Hadjiu	USMF „Nicolae Testemițanu”
14 ²⁰ -14 ⁴⁰	Aprecierea imunoenzimatică a factorului ciliar neurotrofic în accidentul vascular cerebral ischemic la copii	Conf. Mariana Sprincean	USMF „Nicolae Testemițanu”
14 ⁴⁰ -15 ⁰⁰	<i>Pauză</i>		
15 ⁴⁰ -16 ⁴⁰	SESIUNEA III Moderatori: Dr. Ioana Mătăcuță (România), Conf. Tatiana Raba		
15 ⁰⁰ -15 ²⁰	Boala celiaca la copii: concepții actuale ale managementului diagnostic	Conf. Tatiana Raba	USMF „Nicolae Testemițanu”
15 ²⁰ -15 ⁴⁰	Manifestări hepatice la pacienții cu infecția SARS-COV-2	Dr. Svetlana Liubarscaia	USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
15 ⁴⁰ -16 ⁰⁰	Diverticul al vezicii urinare asociat cu megaureterohidronefroza obstructivă bilaterală la copil	Prof. Jana Bernic	USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ⁰⁰ -16 ²⁰	Infecția cu virusul herpes simplex la copiii cu pneumonie comunitară	Asist. univ. Rodica Selvestru	USMF „Nicolae Testemițanu”

16 ²⁰ -16 ⁴⁰	Evoluția refluxului vezico-ureteral spre boala cronică renală	Prof. Angela Ciuntu	USMF „Nicolae Testemițanu”
16 ⁴⁰ -17 ⁰⁰	<i>Întrebări și discuții</i>		

Programul

Conferinței naționale cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a V-a,
„MANAGEMENTUL INTERDISCIPLINAR AL COPILULUI”
 organizată de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
 și Facultatea de Medicină de la Universitatea “Lucian Blaga” din Sibiu (Romania)
 sub egida Societății de Pediatrie din Moldova

14 mai 2022

Ediție online

09 ⁰⁰ -09 ³⁰	<i>Înregistrarea on-line a participanților</i>		
09 ³⁰ -09 ⁴⁰	<i>Cuvânt de salut</i>	Acad. Emil Ceban, Rector USMF „Nicolae Testemițanu” Acad. Stanislav Groppa, Prorector USMF „Nicolae Testemițanu” Prof. Ninel Revenco, Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova Prof. Mihai-Leonida Neamțu, Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)	
09 ⁴⁰ -11 ²⁰	SESIUNEA I Moderatori: Prof. Ninel Revenco, Prof. Svetlana Hadjiu		
09 ⁴⁰ -09 ⁵⁰	Colonizarea nazofaringiană cu pneumococ în era postvacinală la copiii de vârstă mică: revista literaturii	Asist. univ. Dina Bujor	USMF „Nicolae Testemițanu”
09 ⁵⁰ -10 ⁰⁰	Particularitățile imunologice ale infecției cu SARS-CoV-2 la copii: experiența Republicii Moldova	Asist. univ. Elena Dolapciu	USMF „Nicolae Testemițanu”
10 ⁰⁰ -10 ¹⁰	Caracteristicile statusului epileptic refractar la copii (caz clinic)	Conf. Cornelia Călcâi	USMF „Nicolae Testemițanu”
10 ¹⁰ -10 ²⁰	Impactul encefalopatiilor epileptice și de dezvoltare asupra neurodezvoltării	Asist. univ. Ludmila Feghiu	USMF „Nicolae Testemițanu”
10 ²⁰ -10 ³⁰	Diagnosticul genetic al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii	Dr. Olga Tihai	USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
10 ³⁰ -10 ⁴⁰	Manifestările neurologice în SARS-CoV-2 la copii	Dr. Olga Constantin	USMF „Nicolae Testemițanu”

10 ⁴⁰ -10 ⁵⁰	Rezultatele neurologice la distanță la copiii cu accident vascular cerebral ischemic	Dr. Lupușor Nadejda	USMF „Nicolae Testemițanu”
10 ⁵⁰ -11 ⁰⁰	Disfuncțiile vegetative suprasegmentare și cognitiv-afective la pacienții cu astrocitom pilocitic cerebelos în perioada postoperatorie la distanță	Dr. Corina Grîu	USMF „Nicolae Testemițanu”
11 ⁰⁰ -11 ¹⁰	Rolul biomarkerilor în managementul infecțiilor tractului urinar la copii	Dr. Ludmila Bociarova	USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
11 ¹⁰ -11 ²⁰	Profilul de sensibilizare moleculară în astmul bronșic la copii	Dr. Nicu Olesea	USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
11 ²⁰ -11 ³⁰	Semnificația clinică a corpurilor străini în căile respiratorii la copii	Dr. Victor Rașcov	USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Mamei și Copilului
11 ³⁰ -12 ⁰⁰	<i>Întrebări și discuții. Încheierea lucrărilor conferinței</i>		

Comitetul organizatoric:

Președinte:	Prof. Ninel Revenco , Șef Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
Co-Președinte:	Prof. Mihai-Leonida Neamțu , Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu (România)
Secretari:	Conf. Angela Cracea , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Dr. Ioana Mătăcuță-Bogdan , Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)
Membri:	Conf. Cornelia Călcîi , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Asist. univ. Vladimir Iacomî , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” ȘL Dr. Luminița Dobrotă , Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România)

Comitetul științific:

Președinte:	Prof. Svetlana Hadjiu , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vice-președinte:	Prof. Jana Bernic , Șefa Catedrei Chirurgie Pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Secretar:	Conf. Olga Cîrstea , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Membri:	Prof. Svetlana Șciuca , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Prof. Angela Ciuntu , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Conf. Tatiana Raba , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Conf. Nelea Mătrăgună , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Dr. Cristian Berghea-Neamțu , Facultatea de Medicină de la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu (România) Dr. Adeline Larisa Pangratie , Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu/Spitalul Clinic Județean din Arad (România)

SPEAKERI ȘI MODERATORI AL CONFERINȚEI BIENALE MOLDO-ROMÂNE



Ninel REVENCO
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar,
Master în Științe Sociale
Director Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”



Mihai-Leonida NEAMȚU
Profesor universitar, Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Romania
Medic primar pediatru, supraspecializare pneumologie pediatrică, competențe
în ecografie generală și specială, management spitalicesc, managementul
securității, sănătății și al relațiilor de muncă, programe de sănătate



Svetlana HADJIU
dr.hab.st.med., prof.univ.
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”



Luminita DOBROTA
Doctor în Științe Medicale
Șef Lucrări Disciplina Pediatrie, Universitatea
„Lucian Blaga” din Sibiu, Romania
Medic primar pediatru, atestat în medicina respiratorie



Jana BERNIC
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar



Angela CIUNTU
Doctor habilitat în științe medicale,
Profesor universitar
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”



Mihai-Octavian NEGREA
Doctorand, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu, Romania



Conf. univ. Mariana SPRÎNCEAN
Doctor în psihologie
Conferențiar universitar
Secundariat clinic în genetică medicală
Rezidențiat în neurologie



Dr. Adeline Larisa HORGA
Medic specialist Pediatrie
Doctorand în cadrul Universității „Lucian Blaga” din Sibiu, Romania
Asistent universitar la Universitatea „Vasile Goldis” din Arad, Romania
Membru al Societății Române de Pediatrie



Dr. Ioana MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN
Doctor în științe medicale
Medic primar pediatru în cadrul Spitalului Clinic de Pediatrie din Sibiu
Președinte al Asociației Propediatria

^{1,2}NINEL REVENCO, ¹ANGELA CRACEA, ^{1,2}SILVIA FOCA, ^{1,2}RODICA EREMCIUC, ¹VLADIMIR IACOMI

EFICIENȚA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A PREPARATULUI GOLIMUMAB ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

Departamentul Pediatrie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE CLINICAL AND PARACLINICAL EFFICACY OF GOLIMUMAB IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis (JIA), number of painful joints, number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor, the global evaluation of disease by the patient, the sedimentation rate of the erythrocyte, C-reactive protein, Golimumab.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) as defined ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), is a persistent arthritis which begins before the age of 16 years and with duration 6 weeks without being able to determine a definite cause of disease. In this study we include 17 children with JIA who administrated Golimumab every 4 weeks. We appreciate the number of painful joints, the number of swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine paraclinical indices: general blood analyzes, C-reactive protein. The results of the study show that during the treatment with Golimumab at the children with juvenile idiopathic arthritis decrease the number of painful and swollen joints, the global evaluation of disease by the doctor and by the patient and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). Also, we determine that the indices of acute phase of inflammation, the sedimentation rate of the erythrocyte and C-reactive protein decrease during the treatment with Golimumab.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ С ГОЛИМУМАБОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, количество болезненных суставов, количество припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, Голимумаб.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), по определению ИЛАР (Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001), является стойким артритом, который появляется в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, без определения причины заболевания. В данное исследование было включено 17 детей с ЮИА, у которых определялось количество болезненных и припухших суставов, глобальная оценка болезни врачом и пациентом, функциональный статус (СНАК). Все дети были обследованы и лабораторно (общий анализ крови, С-реактивный белок) до, во время и после лечения. Дети получали Голимумаб подкожно каждые 4 недели в дозе 30 мг/м²/месяц. В результате исследования выявлено, что во время лечения препаратом Голимумаб у детей с ювенильным идиопатическим артритом, снизилось количество болезненных и припухших суставов, улучшилась глобальная оценка болезни врачом и пациентом, оценка качества жизни (СНАК). Также было установлено, что все параметры острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок) снизились значительно во время лечения препаратом Голимумаб.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; Edmonton, 2001), reprezintă o artrită persistentă ce debutează înaintea vârstei de 16 ani, durează cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză certă a bolii [1]. AJI este cea mai frecventă boală reumatică la copii. Ea afectează semnificativ funcția articulară, rezultând deformări articulare, insuficiența creșterii și persistența artritei active în viața de adult. Maladia se caracterizează prin sinovită cronică, prin deteriorarea cartilajului și prin eroziuni osoase.

AJI este o boală autoinflamatorie cu posibila anomalie congenitală a sistemului imun. Interacțiunile dintre macrofage, celulele T, celulele B și fibroblaști sunt importante în patogenia AJI. Aceste interacțiuni sunt facilitate de efectele citokinelor care induc producția altor citokine proinflamatorii [2]. AJI este o afecțiune autoinflamatorie, în care IL-1 este implicată ca o citokină-pivot, iar limfocitele dețin un rol de bază. În articulațiile afectate de AJI s-au atestat nivele ridicate de TNF- α , IL-1 β și IL-6 [3]. La acțiunea unor factori, încă nedeterminați, are loc activarea aberantă a fagocitelor, monocitelor, a macrofagelor și neutrofilelor cu eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-1, IL-6, IL-18 și a proteinelor proinflamatorii S100, care concură la dezvoltarea inflamației sistemice [4, 5].

TNF- α este o citokină proinflamatorie. Ea reprezintă o moleculă de 26 kDa legată de membrană din care molecula de TNF- α activă solubilă de 17 kDa este eliberată de enzima de conversie a TNF- α . Nivelurile circulante de TNF- α sunt foarte variabile [6].

Citokina TNF- α este implicată în mai multe procese biologice, cum ar fi remodelarea țesuturilor, permeabilitatea barierei celulelor epiteliale, activarea macrofagelor, recrutarea celulelor inflamatorii, eficacitatea inflamației locale și sistemice și amplificarea altor acțiuni proinflamatorii ale citokinelor. Funcțiile biologice ale TNF- α sunt legate de concentrația și durata expunerii la molecula de TNF- α [6].

În situația acută, producția locală de TNF- α are o acțiune pozitivă de creștere a expresiei moleculelor de adeziune pe endoteliul vascular pentru a permite macrofagelor și neutrofilelor să ajungă la locurile de afectare a țesuturilor. TNF- α activează fagocitele pentru a elimina agenții infecțioși și resturile celulare. Expunerea sistemică sau prelungită la TNF- α poate fi dăunătoare. Reglarea exprimării genei TNF- α este implicată în patogeniza mai multor boli inflamatorii autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, artrita juvenilă idiopatică și boala inflamatorie intestinală [6].

TNF- α acționează prin legarea de receptorul celular TNF (TNFR), prezent pe toate celulele din organism.

Familia TNFR-urilor are mulți membri: primii doi descoperiți au fost TNFR1 și TNFR2. TNFR2 are o afinitate mai mare pentru TNF- α , în special la concentrații mai mici de molecule, și provoacă proliferarea limfocitelor T. TNFR1 necesită concentrații mari de TNF- α și provoacă moartea celulelor prin citotoxicitate și apoptoză. Ambele TNFR sunt eliberate într-o formă solubilă care neutralizează acțiunea TNF- α , concurând cu receptorii legați de celule. Formele solubile ale receptorului TNF stabilizează moleculele de TNF- α și previn degradarea acestuia. Mutațiile în TNFR sunt probabil implicate în sindroamele autoinflamatorii [6].

Nivelurile mari de TNF- α sunt legate de severitatea răspunsului inflamator. Creșterea nivelurilor circulante de TNF- α este mult mai mare la unii pacienți decât la alții [6].

TNF- α joacă o funcție cheie în inflamația inițială și prelungită și în distrugerea articulațiilor, controlând producția de interleukină-1 (IL-1) și alte citokine proinflamatorii, inclusiv interleukina-6 (IL-6) și interleukina-8 (IL-8). TNF- α mediază inflamația și distrugerea articulațiilor prin inducerea sintezei și eliberării de metaloproteineze inflamatorii, prostaglandine și oxid nitric într-o varietate de tipuri de celule, precum și inhibarea producției de componente ale matricei. Rolul TNF- α în AJI este sugerat de constatările unor niveluri ridicate de TNF- α în lichidele sinoviale ale acestor pacienți [6].

Luând în considerație cele expuse mai sus, inhibarea activității TNF- α este actuală în terapia AJI.

Golimumab este un anticorp monoclonal uman IgG1 specific pentru factorul uman de necroză tumorală alfa (TNF- α) care prezintă multiple glicoforme cu mase moleculare de aproximativ 150-151 kilodaltoni. Produsul medicamentos Golimumab este o soluție sterilă de anticorp furnizată fie ca seringă preumplută cu o singură doză (cu un dispozitiv de protecție pasiv pentru ac), fie ca un autoinjector preumplut cu doză unică. Golimumab este furnizat în 2 concentrații: 50 mg de anticorp Golimumab în 0,5 ml de soluție și 100 mg de anticorp Golimumab în 1 ml de soluție. La concentrația de 50 mg, 0,5 ml de Golimumab conține 50 mg de anticorp Golimumab. La concentrația de 100 mg, 1 ml de Golimumab conține 100 mg de anticorp Golimumab [7].

Golimumab este un anticorp monoclonal uman care se leagă atât de formele bioactive solubile, cât și de cele transmembranare ale TNF- α uman. Această interacțiune previne legarea TNF- α de receptorii săi, inhibând astfel activitatea biologică a TNF- α . Nu a existat nicio dovadă a legării anticorpului golimumab la alți liganzi ai superfamiliei TNF; în special, anticorpul golimumab nu s-a legat

sau nu a neutralizat limfotoxina umană. Golimumab nu a lizat monocitele umane care exprimă TNF transmembrănar în prezența celulelor complement sau efectoare. Nivelurile crescute de TNF- α în sânge, sinoviale și articulații au fost implicate în patofiziologia mai multor boli inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă. TNF- α este un mediator important al inflamației articulare care este caracteristică acestor boli. Golimumab a modulat efectele biologice in vitro mediate de TNF în mai multe teste biologice, inclusiv expresia proteinelor de adeziune responsabile de infiltrarea leucocitelor (E-selectină, ICAM-1 și VCAM-1) și secreția de citokine proinflamatorii (IL-6, IL-8, G-CSF și GM-CSF) [8].

În studiile clinice, după administrarea Golimumab s-au observat scăderi ale proteinei C reactive, interleukinei-6 (IL-6), metaloproteinazei matricei-3 (MMP-3), moleculei de adeziune intercelulară (ICAM-1) și factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) [8].

Golimumab se administrează în doză de 30 mg/m² suprafață corporală, maxim 50 mg/doză la fiecare 4 săptămâni. După administrarea subcutanată a Golimumab timpul median pentru atingerea concentrațiilor serice maxime (Tmax) a variat între 2 și 6 zile. Biodisponibilitatea absolută a Golimumab administrat subcutanat a fost estimată la aproximativ 53%. Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene, corticosteroizilor orali sau sulfasalazinei nu a influențat clearance-ul medicamentului Golimumab [8].

Multiple studii au demonstrat eficacitatea, dar și inofensivitatea tratamentului biologic cu Golimumab la copiii cu AJI [13, 14, 15].

Criteriile de includere a pacienților la tratamentul biologic conform recomandărilor ACR [9]:

- Golimumab poate fi administrat pacienților cu vârsta de 2 ani și mai mult;
- Artrită juvenilă idiopatică poliarticulară activă FR-pozitivă/FR-negativă cu debut ≥ 6 luni;
- AJI sistemică fără simptome sistemice, dar cu poliartrită cu durata ≥ 6 luni;
- AJI forma oligoarticulară cu evoluție extensivă;
- Artrită psoriazică activă cu implicare poliarticulară;
- AJI activă în pofida utilizării metotrexatului per os/subcutanat/intramuscular cu durata de cel puțin 3 luni în doză săptămânală ≥ 10 mg/m²;
- Dacă pacientul administrează glucocorticosteroizi, el trebuie să primească o doză constantă de ≤ 10 mg prednisolon sau 20 mg/kg/zi pe o durată de ≥ 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu golimumab;

- Nu au anamneză de tuberculoză latentă sau activă; nu are semne și simptome sugestive de tuberculoză activă la examenul clinic.

Criteriile de excludere a pacienților din grupul de tratament biologic conform recomandărilor ACR [9]:

- ✓ Reacții alergice, de hipersensibilitate sau intoleranță la golimumab sau alte imunoglobuline sau excipienții lor;
- ✓ Istoric anterior de sindrom al activării macrofagale;
- ✓ Inițierea terapiei DMARDS și/sau terapiei imunosupresive cu 4 săptămâni înainte de începerea cercetării;
- ✓ Prezența altei maladii inflamatorii, care ar putea confunda evaluarea beneficiului terapiei cu golimumab, inclusiv, dar nu și limitat la următoarele: lupus eritematos sistemic, boala Lyme;
- ✓ Tratament cu glucocorticosteroizi intraarticular, intramuscular sau intravenos cu 4 săptămâni înainte de prima administrare a medicamentului cercetat;
- ✓ Infecțiile severe, tuberculoza;
- ✓ Malignitățile;
- ✓ Imunodeficiențele;
- ✓ Insuficiența de organ.

Scopul studiului. Determinarea eficienței clinice și paraclinice a tratamentului cu Golimumab la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 17 copii cu AJI: 10 fetițe și 7 băieți. Forma poliarticulară a artritei juvenile idiopatice au prezentat 8 copii, forma oligoarticulară cu evoluție extensivă – 6 copii, iar 3 copii au prezentat artrită cu entezite. Vârsta pacienților la includere în studiu a constituit în medie 12 ani (minim – 5 ani, maxim – 17 ani). Durata bolii la includerea în studiu a fost în medie 46 luni (minim – 4 luni, maxim – 120 luni). La includere, în timpul și la finele studiului au fost determinați parametrii clinici și paraclinici. Indicii clinici analizați au fost: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluarea globală a bolii de către medic și pacient [10]. Pentru evaluarea deficitului funcțional s-a utilizat chestionarul de evaluare a dizabilității funcționale (CHAQ), propus de ACR [11]. Scorul CHAQ a inclus 13 întrebări. La punctajul obținut la întrebările 1-10 se aplică coeficienți speciali, iar la indicele obținut se sumează punctajul de la întrebările 11-13. Indicii paraclinici analizați: hemoleucograma (leucocitele, neutrofilele, VSH), indicii fazei acute a inflamației (proteina C-reactivă), nivelul transaminazelor, colesterolului. Durata tratamentului biologic cu Golimumab a constituit 6 cure.

Rezultatele studiului. Protocolul de includere în studiu a inclus următoarele date: numele și prenumele pacientului, data, luna, anul nașterii, vârsta și durata bolii la

inclusiunea în studiu, masa (kg) și talia (cm) la includerea în studiu, diagnosticul și criteriile de includere, determinarea activității bolii și a factorilor de prognostic rezervați, calcularea dozei de Golimumab.

La includerea în studiul clinic s-au determinat următoarele modificări: numărul articulațiilor dureroase (NAD) a prezentat valori cuprinse între 1 și 28 (valoarea medie – 10,7), numărul articulațiilor tumefiate (NAT) a demonstrat valori cuprinse între 0 și 22 (valoarea medie – 5,2), evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic (EGBP și EGBM) au avut valori asemănătoare, în medie fiind 64,7 mm (minim – 50 mm, maxim – 90 mm). Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a prezentat valori cuprinse între 4 și 16 (valoarea medie – 9,8).

Paraclinic, la includerea în studiu s-a determinat proces inflamator activ: valorile vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) au fost până la 50 mm/h (valoarea medie – 18 mm/h), iar indicii proteinei C-reactive (PCR) au fost până la 48 IU/ml (valoarea medie – 10,9 IU/ml). Indicele de activitate al bolii (DAS28) [12] la includerea în studiu, a demonstrat grad mediu de activitate, având valoarea medie – 4,3 (minim – 3 și maxim – 7,82).

Astfel, după 3 luni de tratament biologic NAD a prezentat valoarea medie de 5,8, iar NAT a avut valoarea medie de 2,4. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 37,8 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 6,1 (figura 1).

Paraclinic, după 3 luni de tratament biologic s-a determinat o ameliorare semnificativă a procesului inflamator. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 10,1 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 6,8 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat remisie medicamentos indusă, având valoarea medie de 2,4.

După 6 luni de tratament cu Golimumab NAD a prezentat valoarea medie de 5,6, iar NAT a avut valoarea medie de 1,2. Evaluarea globală a bolii de către pacient și de către medic s-au micșorat, în medie fiind 30 mm. Punctajul la Chestionarul pentru evaluarea funcțională (CHAQ) a scăzut până la valoarea medie de 5.

Paraclinic, după 6 luni de tratament cu Golimumab procesul inflamator a continuat să se amelioreze. Astfel, valoarea medie a VSH a constituit 11,3 mm/h, iar indicii proteinei C-reactive au avut valoarea medie de 1,3 IU/ml. Indicele de activitate al bolii (DAS28) a demonstrat remisie medicamentos indusă, având valoarea medie de 2,4.

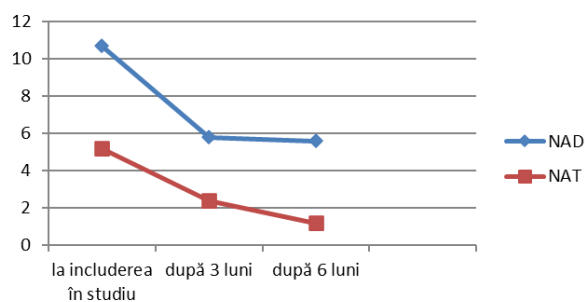


Fig. 1. Dinamica numărului articulațiilor dureroase (NAD) și tumefiate (NAT) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Golimumab

În figura 1 observăm că NAD la includerea în studiu a avut valoarea medie de 10,7, iar pe parcursul tratamentului cu Golimumab s-a micșorat, atingând valoarea medie de 5,6 după 6 luni de tratament. NAT la includerea în studiu a avut valoarea medie de 5,2, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, atingând valoarea medie de 1,2 după 6 luni de tratament.

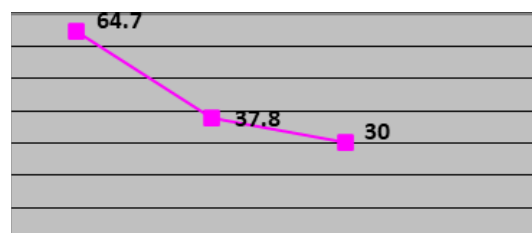


Fig. 2. Dinamica Evaluării globale a bolii la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Golimumab

Figura 2 demonstrează că evaluarea globală a bolii la includerea în studiu a avut valoarea medie de 64,7 mm, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, după 6 luni de tratament atingând valoarea medie de 30 mm.

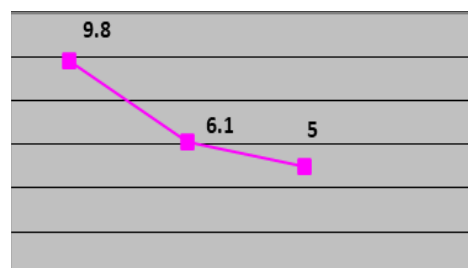


Fig. 3. Dinamica Chestionarului pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Golimumab

Figura 3 demonstrează că Chestionarul pentru evaluarea funcțională a copiilor (CHAQ) la includerea în studiu a avut valoarea medie de 9,8, iar pe parcursul tratamentului biologic s-a micșorat, după 6 luni de tratament atingând valoarea medie de 5.

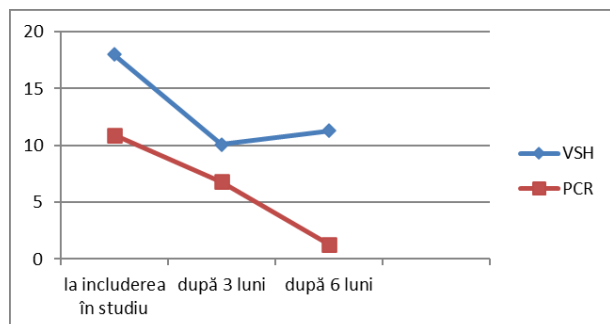


Fig. 4. Dinamica Vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), mm/h și Proteinei C reactive (PCR), g/l la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Golimumab

Viteza de sedimentare a hematiilor la includerea în studiu a avut valori moderate (valoarea medie – 18 mm/h), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 6 luni de tratament atingând valori normale (valoarea medie – 11,3 mm/h). Proteina C reactivă la includerea în studiu a avut valori înalte (valoarea medie – 10,9 g/l), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 6 luni de tratament fiind 1,3 g/l (figura 4).

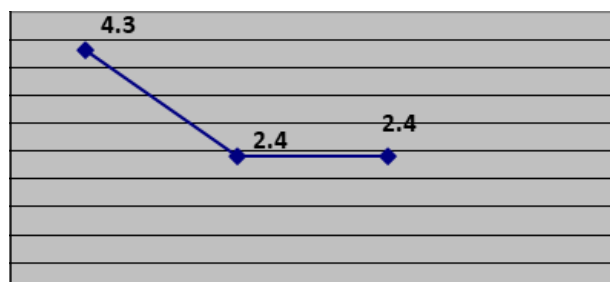


Fig. 5. Dinamica Indicelui de activitate al bolii (DAS28) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică care au administrat Golimumab

Indicele de activitate al bolii (DAS28) la includerea în studiu a demonstrat activitate moderată (valoarea medie – 4,3), iar pe parcursul tratamentului biologic a scăzut, după 6 luni de tratament demonstrând remisie medicamentos indusă (valoarea medie – 2,4) (figura 5).

Pe parcursul tratamentului cu Golimumab 3 copii au prezentat anemie gradul I.

Discuții. Artrita juvenilă idiopatică este una din afecțiunile severe, care compromit grav capacitatea funcțională, până la handicap fizic, prin leziuni osteoarticulare, determină mortalitate prematură prin afecțiuni sistemice și care au un impact medical, social și economic major. Până în prezent, în AJI persistă mai multe aspecte patogenetice tenebre sau insuficient elucidate.

În studiul randomizat, dublu-orb, controlat placebo, toți pacienții au primit Golimumab (30 mg/m² suprafață corporală; maxim: 50 mg/doză) la fiecare 4 săptămâni împreună cu metotrexat săptămânal. Dintre cei 173 de pacienți cu AJI poliarticulară înrolați, 89,0% au avut un răspuns ACR30, 79,2% – un răspuns ACR50, 65,9% – un răspuns ACR70, iar 36,4% – un răspuns ACR90. Golimumab a contribuit la o îmbunătățire clinică rapidă și semnificativă la copiii cu AJI poliarticulară activă. Golimumab a fost bine tolerat și nu au apărut reacții adverse neașteptate [13].

Studiul retrospectiv unicentric a inclus pacienți cu AJI cărora li s-a administrat golimumab pentru uveită activă după eșecul tratamentului cu adalimumab. Au fost studiați 10 pacienți de genul feminin (17 ochi afectați, vârsta medie 14,3±6,7 ani). Doi pacienți au fost trecuți la golimumab din cauza non-răspunsului primar la adalimumab, opt au fost comutați din cauza pierderii răspunsului. La 5 pacienți cu pierderea răspunsului au fost asociați anticorpi neutralizanți anti-adalimumab. Răspunsul la golimumab a fost observat la cei 8 pacienți cu pierderea răspunsului, în timp ce cei 2 pacienți cu non-răspuns primar la adalimumab, de asemenea, nu au răspuns la golimumab. Trei dintre cei 8 respondenți au experimentat pierderea răspunsului. La sfârșitul studiului, 4 din cei 5 respondenți rămași au reușit să obțină răspuns complet. Unul a obținut un răspuns parțial. Golimumab este o opțiune terapeutică eficientă la pacienții care prezintă pierderea răspunsului până la adalimumab. Pacienții fără răspuns primar la adalimumab ar trebui trecuți la un agent biologic cu un alt mod de acțiune, dar nu a continua de a bloca calea TNF-alfa [14].

Copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani cu AJI poliarticulară activă în ciuda terapiei cu metotrexat timp de 2 luni au primit 80 mg/m² golimumab în săptămânile 0, 4, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 52 plus metotrexat săptămânal până în săptămâna 28. În total, 127 de copii au fost tratați cu golimumab. Dintre aceștia 127 de pacienți, 113 (89%) pacienți au rămas în studiu până la săptămâna 52. Vârsta medie a pacienților la momentul includerii în studiu a fost de 13 ani, majoritatea pacienților au fost de genul feminin (73%) și au prezentat AJI poliarticulară RF-negativă (43%) și RF-pozitivă (35%). Cele mai frecvente medicamente utilizate anterior au fost

antiinflamatoare nesteroidiene (94%) și glucocorticoizii sistemici (57%). În total, 28 de pacienți (22%) au primit tratament biologic anterior; dintre ei 25 de pacienți au primit anterior terapie anti-TNF, majoritatea (80%) au primit etanercept. La momentul includerii în studiu, 72% dintre pacienți au administrat antiinflamatoare nesteroidiene, 37% – glucocorticoizi orali, iar 10% administrau un alt DMARD decât metotrexat. În săptămânile 28 și, respectiv, 52, îmbunătățirea medie a fost de 92% și 96% pentru activitatea globală a bolii de către medic, 63% și 70% pentru evaluarea globală a bolii de către pacient, 94% și 100% pentru numărul de articulații active, 89% și 85% pentru numărul de articulații cu mișcări limitate, 57% și 63% pentru funcția fizică prin CHAQ și 53% și 48% pentru proteina C-reaktivă. Răspunsurile ACR 30, 50, 70 și 90 au fost observate încă din săptămâna 4. În săptămâna 28, 70% dintre pacienți au obținut cel puțin ACR 70 și aproape jumătate (47%) au atins ACR 90; ratele de răspuns au fost menținute până în săptămâna 52. Ratele de răspuns au fost ACR30 – 84%, ACR50 – 80%, ACR70 – 70% și ACR90 – 47% în săptămâna 28 și s-au menținut până în săptămâna 52. Golimumab a fost bine tolerat și a oferit o eficacitate clinică bună la copii și adolescenți cu AJI poliarticulară activă [15].

Concluzii

1. Pe parcursul tratamentului cu Golimumab la copiii cu artrită juvenilă idiopatică s-a determinat ameliorare clinică vădită prin scăderea numărului articulațiilor dureroase și tumefiate, evaluării globale a bolii de către pacient și medic și a scorului CHAQ.

2. Indicii paraclinici au înregistrat scăderea procesului activ inflamator în urma tratamentului cu Golimumab.

Bibliografie

1. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*. 2002, 41, pp. 1183-1189.
2. Hahn Y. S., Kim J. G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010, 53(11), pp. 921-930.
3. Kenny T. P., Shu S. A., Moritoki Y. Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food*. 2009, 12(1), pp. 1-7.
4. Lin C. F., Lei H. I., Lin Y. S. Antibody-mediated endothelial cell damage via nitric oxide. *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10(2), pp. 213-221.
5. Lin C. F., Lei H. I., Shian A. L. Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus

nonstructural protein-1 via production of nitric oxide. *J. Immunol*. 2002, 169(2), pp. 657-664.

6. Scardapane A., Breda L., Lucantoni M., Chiarelli F. TNF- α Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications? *Int J Rheumatol*. 2012, 2012: 756291.

7. SEER [database online]. US Population Data 1969-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Release date: January 3, 2007. Available at: <http://seer.cancer.gov/popdata/>.

8. European Medicines Agency. [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports_\(EPAR\):_Simponi_\(updated\).Golimumab,Arthritis,Psoriatic,Spondylitis,Ankylosing,Colitis,Ulcerative;Arthritis,Rheumatoid](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports_(EPAR):_Simponi_(updated).Golimumab,Arthritis,Psoriatic,Spondylitis,Ankylosing,Colitis,Ulcerative;Arthritis,Rheumatoid). Date of authorisation: 01/10/2009, Revision: 43, Authorised, Last updated: 28/01/2022.

9. American College of Rheumatology 2011 Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, 2011. Available at www.rheumatology.org (accessed 18 March 2021)

10. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A., Lovell D. J., Felson D. T., Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997, 40(7), pp. 1202-1209.

11. Singh G. Childhood Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1994, 37, pp. 1764-9.

12. Wells G., Becker J.-C., Teng J., Dougados M., Schiff M., Smolen J. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009, 68, pp. 954-960.

13. Brunner H.I. et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomized-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018, 77, pp. 21-29.

14. Lanz S. et al. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatric Rheumatology*. 2021, 19(132), pp. 1-6.

15. Ruperto N. et al. Open-label phase 3 study of intravenous golimumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2021, 60, pp. 4495-4507.

© VLADIMIR IACOMI¹, NINEL REVENCO¹, EREMCIUC RODICA¹, SILVIA FOCA², ANGELA CRACEA¹,
GAIDARJI OLGA¹

VLADIMIR IACOMI¹, NINEL REVENCO¹, EREMCIUC RODICA¹,
SILVIA FOCA², ANGELA CRACEA¹, GAIDARJI OLGA¹

MONITORIZAREA TERAPIEI CU METOTREXAT ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ: VARIAȚII FARMACOGENETICE

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

MONITORING OF METHOTREXATE THERAPY IN IDIOPATHIC JUVENILE ARTHRITIS: PHARMACOGENETIC VARIATIONS

Key words: Methotrexate, arthritis, gene, efficacy, toxicity, folate.

The treatment of the child with juvenile idiopathic arthritis includes many non-pharmacological and pharmacological variables that are interspersed both at the onset and on the escalation stages of the medication. For both actors, the patient and the doctor, the therapeutic efficacy that increases the quality of life of this child is essential. Genetic susceptibility to drug efficacy has been shown to be the technological outbreak that could currently guide the practitioner in choosing a personified therapy. For many decades, methotrexate is the world's gold standard for both adults with rheumatoid arthritis and children with juvenile idiopathic arthritis. Unfortunately, a considerable number of patients do not achieve an adequate therapeutic response. Folate antagonist, increased plasma clearance, low therapeutic dose - these are key features that induce the need to study its biomolecular effect and predictors of administration outcome. Multiple serological biomarkers are used to elucidate its toxic and ineffective potential, one of which is the enzymes involved at the cellular level in folate metabolism. Methylenetetrahydrofolate reducedase, a regulatory enzyme that participates in the primary metabolic stage is the subject of study for several centers dealing with this topic. The pharmacological response of methotrexate is of paramount importance to mutations in the gene encoding this enzyme. The pharmacogenomic impact of these changes is the reduction of early childhood disability due to the inefficiency and subclinical toxicity of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis. Finally, we review the results of the pharmacogenetics study at the clinic we represent.

РЕЗЮМЕ

МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАЦИИ

Лечение ребенка с идиопатическим ювенильным артритом включает в себя множество немедикаментозных и фармакологических переменных, которые перемежаются как в его инициации, так и на этапах медикаментозной эскалации. Для обоих действующих лиц, пациента и врача, важна терапевтическая эффективность, повышающая качество жизни этого ребенка. Было показано, что генетическая предрасположенность к эффективности лекарств является технологическим прорывом, который в настоящее время может направлять практикующего врача при выборе персонифицированной терапии. В течение многих десятилетий метотрексат оставался препаратом выбора для лечения идиопатического ювенильного артрита. Это мировой золотой стандарт как для взрослых с ревматоидным артритом, так и для детей с ювенильным идиопатическим артритом. К сожалению, у значительного числа пациентов не достигается адекватный терапевтический ответ. Антагонист фолиевой кислоты, повышенный клиренс из плазмы, низкая терапевтическая доза - являются

ключевые особенности, которые вызывают необходимость изучения его биологического молекулярного эффекта и предикторов исхода введения. Для выяснения его токсического и неэффективного потенциала используются многочисленные серологические биомаркеры, одним из которых являются ферменты, участвующие на клеточном уровне в метаболизме фолиевой кислоты. Метилентетрагидрофолат-редуктаза, регуляторный фермент, участвующий в первичной стадии метаболизма, изучают в нескольких центрах, занимающихся этой темой. Фармакологический ответ метотрексата имеет первостепенное значение при мутациях в гене, кодирующем этот фермент. Фармакогеномное влияние этих изменений заключается в снижении ранней детской инвалидизации вследствие неэффективности и субклинической токсичности метотрексата у детей с идиопатическим ювенильным артритом. В статье описаны результаты фармакогенетического исследования в клинике, которую мы представляем.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică reprezintă o boală inflamatorie cronică multisistemică, caracterizată prin semne clinice și paraclinice de inflamație articulară de genă nedeterminată, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni, debut de până la 16 ani și care necesită suport specializat. Odată ce criteriile de clasificare revizuite ale Colegiului American de Reumatologie au fost aplicate bazei de date a Proiectului Programului de Epidemiologie Rochester, a fost raportată o incidență de 13,9 cazuri de artrită juvenilă idiopatică la 100.000 de copii pe an. Un studiu de follow-up, utilizând aceeași bază de date, a remarcat o scădere a incidenței pe parcursul deceniului următor.

Patogenia și etiologia artritei juvenile idiopatice sunt neclare. Ca și în cazul majorității bolilor autoimune, se consideră că interacțiunile dintre factorii genetici, mecanismele imunitare și expunerile la mediu contribuie în majoritatea cazurilor la instalarea acesteia. Cea mai mare parte a predispoziției genetice este determinată de locuri a complexului major de histocompatibilitate HLA. Multiple locusuri sunt asociate cu dezvoltarea artritei juvenile idiopatice și, în general, aceste asocieri sunt semnificativ distincte de cele observate în artrita reumatoidă. Spectrul de gene ale antigenului leucocitar non-uman care sunt asociate cu artrita juvenilă idiopatică se extinde rapid, dar contribuția lor la riscul de instalare a bolii pare a fi mai puțin semnificativă, iar efectele lor pot fi împărțite între artrita juvenilă idiopatică și alte boli autoimune, inclusiv artrita reumatoidă.

În evoluția progresivă a artritei juvenile idiopatice monocitele se diferențiază în macrofage proinflamatorii. Spre deosebire de macrofagele din țesutul sinovial care fac parte dintr-o membrană sinovială sănătoasă și sunt responsabile pentru homeostaza articulară, numărul de macrofage proinflamatorii crește în timpul progresiei bolii și scade în timpul remisiunii acesteia. Sinoviala hiperplazică rezultă din disfuncția și proliferarea crescută a fibroblastelor precum sunt sinoviocitele. Aceste celule produc citokine și proteinaze care permit acumularea de celule imune în lichidul sinovial. Sinoviocitele și celulele imune asemănătoare fibroblastelor formează o cascadă

inflamatorie cu producție crescută de citokine proinflamatorii cum sunt TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 [1]. Aceste procese vor duce la apoptoza condrocitelor, distrugerea matricei extracelulare a cartilajului și deteriorarea cartilajului. Citokinele proinflamatorii sunt responsabile de eroziunea osoasă în artrita juvenilă idiopatică, prin inducerea osteoclastelor și suprimarea osteoblastelor. Fără un tratament adecvat, pe lângă durerea cronică, afectarea articulației și eroziunea osoasă, va scădea permanent calitatea vieții pacienților. Pentru realizarea unui control adecvat al bolii, este esențială inițierea în timp util a unei terapii adecvate care să acopere efectele individuale ale maladiei de fond.

În prezent, datorită costurilor terapiei și efectelor secundare severe exprimate clinic, metotrexatul este terapia de elecție pentru tratamentul artritei juvenile idiopatice. Cu regret, aproape o treime dintre pacienți nu prezintă un răspuns adecvat la terapia cu metotrexat din cauza ameliorării insuficiente a simptomelor bolii sau apariției efectelor secundare paraclinice sau subclinice care duc la întreruperea tratamentului [5]. Acești pacienți pierd un interval de timp optim pentru începerea terapiei biologice și se confruntă cu manifestări mai severe ale bolii. Pentru a permite predicția răspunsului la terapia cu metotrexat, au fost efectuate numeroase studii farmacogenetice asupra genelor care codifică proteinele implicate în mecanismul de acțiune al acestuia. În plus, mai multe grupuri științifice multicentrice au dezvoltat modele de predicție a farmacogeneticii terapiei cu metotrexat. Potențialul lor de utilizare este înalt în rândul pacienților adulți, la copii acestea fiind limitate din considerentul lipsei unor rezultate multicentrice pe eșantioane largi [4]. Până acum, rezultatele nu sunt concludente și nu au adus îmbunătățiri în practica clinică [5]. În opinia noastră, există câteva motive pentru aceasta. Mecanismul de acțiune al dozei mici de 10mg/m² de metotrexat în AJI nu este pe deplin determinat, dar conform datelor actuale, medicamentul își atinge efectele terapeutice prin mai multe mecanisme diferite și nu este clar dacă toate aceste mecanisme sunt incluse în răspunsul terapiei, cu o contribuție modestă a fiecăruia, sau există un mecanism dominant al acțiunii

acestui. Fiecare mecanism include un număr de proteine codificate cu gene care adăpostesc polimorfisme naturale care afectează activitatea acestor proteine [6]. Studiile de farmacogenetică ar trebui, de asemenea, să analizeze genele care codifică proteinele implicate în dezvoltarea și progresia bolii, mai ales dacă aceste produse genetice sunt vizate direct sau indirect de mecanismul de acțiune al medicamentului [7]. Experții trebuie să țină cont de toate acestea atunci când întocmesc recomandările privind terapia cu metotrexat în artrita juvenilă idiopatică.

Este bine cunoscută metodologia aprecierii clinice a eficacității terapiei la diverse trepte pentru copiii cu artrita juvenilă idiopatică. Aceasta constă în calcularea indicilor de activitate a bolii și evaluarea apariției factorilor de prognostic rezervat al maladiei. Pentru a estima efectul terapeutic, însă, specialistul din domeniul reumatologiei pediatrie are nevoie de careva biomarkeri serologici sau profiluri genetice. Metotrexatul reprezintă un antagonist al acidului folic. Acesta are un clearance plasmatic sporit la o doză terapeutică joasă ceea ce induce necesitatea studierii efectului său biomolecular și a factorilor de predicție a rezultatului administrării.

Două mutații ale genei enzimei reglatoare din ciclul metabolic al foliaților, metilen tetrahidrofolat reductaza MTHFR, C667T și A1298C precum și T677T izolat, sunt cea mai frecventă cauză de toxicitate și eficacitate joasă în terapia cu doze mari de metotrexat, deoarece aceste mutații duc la întârzierea clearance-ului medicamentului [2,4,8].

Obiectivul acestui studiu: a investiga asocierile dintre mutațiile genei MTHFR și intoleranța la metotrexat în doze mici la pacienții cu artrita juvenilă idiopatică.

Material și metode. Au fost luați în studiu observațional tip caz-control pacienții consecutiv spitalizați sau consultați în cadrul Clinicii de Reumatologie Pediatrică a Instituției Medico Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, Republica Moldova, din octombrie 2017 până în iulie 2021, după confirmarea scrisă a consimțământului informat. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova. Criteriile de includere au fost: 1) Copii cu diagnosticul artrita juvenilă idiopatică stabilit conform criteriilor ILAR, care administrează terapia cu metotrexat mai mult de 6 luni; 2) Vârsta copiilor cuprinsă între 1 și 18 ani. Criteriile de excludere au fost: refuzul pentru participare în studiul clinic, copii cu AJI care nu urmează metotrexat și copii cu maladii hepatice acute și cronice. Din fișele medicale ale pacienților au fost extrase următoarele date: vârsta, sexul, greutatea

corporală și înălțimea, vârsta la diagnostic, durata bolii, doza și durata administrării de metotrexat, calea de administrare, suplimentarea cu acid folic. În plus, au fost documentate testele funcției hepatice, precum și tratamentul cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, glucocorticosteroizi și terapie biologică.

Intoleranța la metotrexat a fost măsurată utilizând chestionarul Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS), care a fost validat anterior pentru utilizare în artrita juvenilă idiopatică. Acest chestionar constă din patru domenii: durere abdominală, greață, vărsături și simptome comportamentale și înregistrează simptome anticipatorii și după administrarea metotrexatului, precum și simptome asociative, adică, simptome care apar atunci când ne gândim la metotrexat. Simptomele sunt evaluate în momentul răspunsului la chestionar, fără un interval de timp specific. Simptomele comportamentale includ neliniște, iritabilitate și refuzul de administrare ca răspuns la simptomele gastrointestinale. Fiecare dintre cei 12 itemi ai scalei MISS este punctat pe o scală psihometrică (0 = fără simptome, 1 = simptome ușoare, 2 = simptome moderate, 3 = simptome severe) pentru un scor maxim de 36. După cum s-a stabilit anterior, intoleranța la metotrexat a fost definită ≥ 6 puncte pe chestionarul MISS, incluzând cel puțin un simptom anticipator, asociativ sau comportamental.

Activitatea bolii a fost apreciată după scorul DAS28, care constă din evaluarea a 4 variabile: numărul de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea globală a bolii și valoarea vitezei de sedimentare a hematiilor. Acești parametri se introduc în aplicație electronică care calculează DAS după formula prestabilită. În dependență de valoarea obținută se stabilește o activitate a bolii joasă, moderată sau înaltă.

Subiecții au fost primar repartizați pe loturi conform polimorfismului genetic depistat. ADN-ul a fost preparat din celule mononucleare periferice folosind protocoale standardizate. Prezența celor mai frecvente două mutații în gena MTHFR (C667T și A1298C, precum și T677T izolată) a fost testată utilizând reacția de polimerizare în lanț în timp real.

Datele demografice și clinice au fost analizate folosind statistici descriptive. Asociațiile factorilor demografici sau de tratament cu genotipurile MTHFR au fost analizate folosind statistici univariate (testul chi-pătrat, testul Student), acolo unde este cazul. Corelația dintre parametrii demografici și doza de metotrexat pe metru pătrat de suprafață corporală a fost calculată utilizând coeficientul de corelație al lui Pearson. Mutațiile MTHFR au fost analizate direct și, de asemenea, grupate în categorii

după cantitatea de mutații în cele două locusuri, utilizând statistici neparametrice univariate. Numărul de mutații în aceste două gene a fost anterior asociat cu toxicitatea metotrexatului. Programele statistice utilizate pentru prelucrarea datelor sunt IBM SPSS v.22 și Microsoft Excell 2013.

Rezultatele studiului. Datele demografice ale celor 64 de pacienți incluși în studiu, se prezintă în tabelele de mai jos. Peste jumătate din pacienții înrolați în studiu

sunt adolescenți și doar un sfert reprezintă grupa de vârstă mică. Aceasta se datorează faptului că Clinica de Reumatologie efectuează follow-up-ul la distanță la toți copiii care au inițiat tratament de fond anterior. Astfel, dacă ne referim la grupele de vârstă din tabelul 1 și analizăm grupele din studiu cu distribuția conform sexului din tabelul 2, observăm o tangență cu datele de literatură privind debutul maladiei.

Tabelul 1

Analiza distribuției grupelor de vârstă incluse în studiu

Age at enrolment					
		Frequency	Percents	Percent accepted	Percent accounted
Accepted	0-60 mo	10	15,6	15,6	15,6
	72-132 mo	19	29,7	29,7	45,3
	144-216 mo	35	54,7	54,7	100,0
	Overall	64	100,0	100,0	

Pentru eșantionul de studiu s-a depistat o prevalență a sexului feminin. Acesta predomină în grupele de vârstă mică până la 5 ani și grupele de școlari. Este necesar de a

lua în calcul și forma de boală pe care o manifestă fiecare pacient din studiu pentru a putea explica această distribuție de gen.

Tabelul 2

Analiza distribuției conform sexului pacienților incluși în studiu

Sex					
		Frequency	Percents	Percent accepted	Percent accounted
Accepted	F	36	56,3	56,3	56,3
	M	28	43,8	43,8	100,0
	Overall	64	100,0	100,0	

Conform tabelului 3 rata cea mai mare o reprezintă forma poliarticulară seronegativă ce ocupă aproximativ jumătate din volumul bolii, după care urmează forma

oligoarticulară. O valoare impunătoare de 14% exprimă forma sistemică de boală.

Tabelul 3

Analiza distribuției formei de boală

Diagnostic					
		Frequency	Percents	Percents accepted	Percent accounted
Accepted	AJI OLIGO	22	34,4	34,4	34,4
	AJI POLI FR -	31	48,4	48,4	82,8
	AJI POLI FR +	2	3,1	3,1	85,9
	AJI SIST	9	14,1	14,1	100,0
	Overall	64	100,0	100,0	

Din grupul de forme nozologice ale artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară seronegativă și cea oligoarticulară se prezintă cu o rată crescută a polimorfismului genetic a MTHFR la copiii din studiu. În tabelul 4 sunt prezentate aceste variații genetice și relația lor cu forma bolii. În cele din urmă, categoriile poliarticulare ar putea avea un risc de a dezvolta efecte secundare la metotrexat. Se observă un potențial crescut de intoleranță la

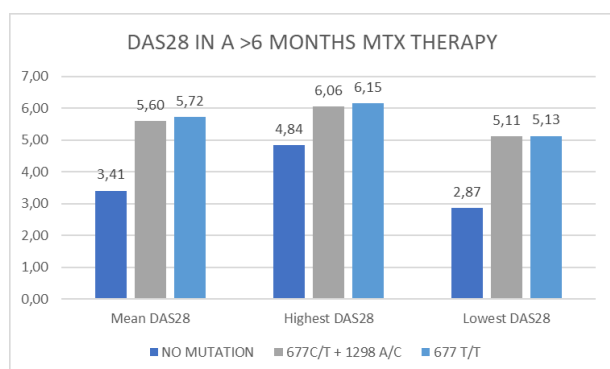
metotrexat și la copiii cu forma oligoarticulară în varianta izolată T677T. Studiile de variație se conduc conform datelor curente prin prisma acestui locus, asociat ulterior cu locusul 1298 în cazul formei heterozigote. În total se observă un volum de 33 (51,5%) copii cu polimorfism genetic în toate grupele de vârstă și forme nozologice determinate ($p=0,002$).

Tabelul 4

**Analiza distribuției variației genetice MTHFR
în dependență de forma bolii**

		MTHFR 677			Total
		C/C	C/T	T/T	
Diagnostic	AJI OLIGO	8	8	6	22
	AJI POLI FR -	16	13	2	31
	AJI POLI FR +	1	0	1	2
	AJI SIST	6	3	0	9
Total		31	24	9	64

Durata bolii a fost asociată în mod semnificativ cu apariția intoleranței la metotrexat. Durata medie a bolii pentru pacienții incluși în studiu a fost 4,8 ani ($p=0,00013$). Observăm acest moment în figura 1, unde la fel se asociază și varianta polimorfismului genetic. Este reprezentativă evaluarea scorului activității bolii DAS28 pentru pacienții din studiu. Conform tabelului 5, se observă o creștere a activității bolii pe fondalul terapiei de fond cu metotrexat, asociat sau nu altor terapii, la copiii homozigoți mutați pentru gena MTHFR. Valorile DAS28 sunt practic similare la pacienții cu modificări în gena respectivă.



**Fig. 1. Analiza distribuției DAS28
în funcție de durata terapiei
cu metotrexat și tipul mutației MTHFR**

Dozele mai mari de metotrexat au fost corelate în mod nesemnificativ cu frecvența intoleranței la metotrexat ($p=$

0,051); a existat o corelație inversă între vârstă și doza de metotrexat ($r^2=0,871, p<0,001$).

Răspunsul clinic complet a fost obținut la 0 (0,0%) purtători ai polimorfismului T677T, comparativ cu 6 (9,3%) purtători ai C677T și la 13 (20,3%) purtători ai genotipului C677C. Pacienții cu genotipul T677T au avut o probabilitate de răspuns de 4,7 ori mai mică în comparație cu pacienții cu genotipul de referință C677C.

Tabelul 5

**Analiza distribuției DAS28 în dependență
de variația genetică a MTHFR**

MTHFR 677	Mean DAS 28	Standard excess error	Median
C/C	3,4984	,821	3,1000
C/T	3,9650	,918	4,2700
T/T	4,1867	1,400	4,2900
Total	3,7702	,590	3,6800

Din 64 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică care urmează metotrexat, 22 (34%) s-au dovedit a avea MISS ≥ 6 ; din 22 de pacienți toți erau tratați cu metotrexat parenteral. Din ei, 6 (27,2%) au avut dureri în epigastru ca simptom anticipator, iar 18 (81,8%) au avut dureri de stomac după administrare de metotrexat ($p=0,0002$). 12 (54,5%) dintre pacienții tratați cu metotrexat parenteral aveau dureri de stomac ca simptom asociativ ($p=0,001$). 8 (36,3%) pacienți tratați cu metotrexat parenteral aveau greață ca

simptom anticipator, iar 3 (13,6%) pacienți aveau greață ca simptom asociativ ($p=0,0012$). Nici un copil cu administrare de metotrexat parental nu a avut vome ca simptom anticipator. 12 (27,2%) pacienți au fost găsiți a avea neliniște și iritabilitate după medicație ($p=0,005$).

Efectele adverse gastrointestinale s-au manifestat clinic la toți purtătorii genotipului homozigot T677T, la 3/22 (13,6%) purtători ai polimorfismului C677T și la 1/22 (4,54%) purtător ai C677C. Toți homozigoții 677TT au avut genotipul combinat homo sau heterozigot cu alela 1298. Probabilitatea oricărui efect advers a fost semnificativ și semnificativ crescută la acești pacienți comparativ cu genotipul de referință (OR 47,8, 95% CI 3,2–359, $p < 0,001$). Frecvența alelei T a fost semnificativ mai mare la pacienții cu efecte adverse decât la cei fără (43,1% vs 11,1%, respectiv; OR 3,55, 95% CI 1,7–9,2, $p < 0,0012$). Folosind acest OR neajustat, probabilitatea raportării fals pozitive de a detecta un OR conservator de 2 a fost de 11%, 46% și, respectiv, 89%, pentru probabilitățile anterioare mari (0,1), moderate (0,01) și scăzute (0,001). Spre deosebire de genotipul MTHFR C677T, asocieră dintre genotipul A1298C izolată și efectele adverse practic nu prezintă schimbări esențiale. Astfel, probabilitatea oricărui efect advers pentru alela 1298 nu a atins semnificație statistică.

Pentru 2 (3,1%) pacienți la care metotrexatul a fost inițial sistat după instalarea toxicității paraclinice cu valori ALT >50 U/L ($p < 0,0003$), s-a depistat polimorfismul combinat C677T/A1298C.

Discuții. Acest studiu demonstrează corelație între două mutații comune ale genei MTHFR și toleranța la metotrexat la o cohortă mică de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică. Mutațiile au fost găsite mai frecvent la pacienții cu intoleranță clinică și paraclinică la metotrexat. Durata bolii a fost semnificativ mai lungă la pacienții cu intoleranță la metotrexat, iar în forme diferite de boală s-a demonstrat, de asemenea, corelație cu vârsta și durata tratamentului cu metotrexat, ceea ce nu este surprinzător. O tendință nesemnificativă către o intoleranță identică la metotrexat cu doze mai mari de metotrexat poate fi explicată printr-o corelație inversă clară între doză și vârstă. Observația că vârsta înaintată la instalarea tratamentului nu este corelată cu intoleranța la metotrexat este interesantă în sine: ne-am putea aștepta ca copiii mai mari să fie mai ușor afectați de un efect pur psihologic. Așa arată datele chestionarului MISS utilizat în studiu. Intoleranța la metotrexat este mult mai frecventă la pacienții mai tineri, apare mai ales în primul an de tratament și se agravează în timp. Intoleranța la metotrexat sub formă de greață și vome anticipative sau asociate are toate semnele distinctive ale unui răspuns condiționat, unde un stimul inițial

neutru prezentat împreună cu un stimul necondiționat duce la un răspuns condiționat chiar și în absența stimulului necondiționat. În chimioterapie, stimulul necondiționat este în mod clar greața indusă de medicamente; cu toate acestea, în terapia cu doze mici de metotrexat greața este rară, iar cazurile de greață anticipativă sunt posibile, în ciuda lipsei de greață post-administrare de preparat. Greața anticipativă în alte medicamente antireumatice este mai puțin frecventă, în ciuda ratelor similare de greață post-tratament. Prin urmare, este rezonabil să presupunem că un alt stimul necondiționat, ascuns, este cauza intoleranței la metotrexat. Metotrexatul este metabolizat rapid și, în terapia cu doze mici, atinge niveluri mai mici de 5 $\mu\text{mol/l}$ în 24 de ore.

Trebuie să subliniem că unele procese fiziologice comune, nespecifice bolii, nu trebuie neglijate în realizarea studiilor de farmacogenetică. De exemplu, în timpul distrugerii cartilajului, are loc una dintre cele mai severe manifestări din artrita juvenilă idiopatică, procesul de apoptoză a condrocitelor. Polimorfismele în codificarea genelor pentru proteinele importante pentru reglarea și execuția acestui proces fiziologic nu trebuie neglijate. Totuși, trebuie de avut în vedere că această revizuire se concentrează doar pe rezultatele privind polimorfismele în secvențele de reglare și codificare ale genelor, fără revizuirea studiilor de influență epigenetică asupra rezultatului terapiei cu metotrexat în artrita juvenilă idiopatică

Concluzii

Importanța polimorfismului MTHFR în alelele 677 și 1298 pentru prognosticul ratei de non-răspuns și reacții secundare la terapia cu metotrexat în artrita juvenilă idiopatică a fost demonstrată clinic și paraclinic. La fel s-a constatat o corelație semnificativă între scorul MISS și mutația enzimatică, care prin evaluare paraclinică non-invazivă sporește posibilitatea controlului administrării metotrexatului de către pacienți pentru asigurarea complianței terapeutice. Validarea cel puțin la nivel național, în cohortă independentă, a screening-ului prin genotipare a enzimei metilentetrahidrofolat reductaza în artrita juvenilă idiopatică, ar ajuta clinicienii în identificarea pacienților cu risc de dezvoltare a intoleranței terapeutice.

Bibliografie

1. David D. Sherry, Atul R.S. Bhaskar, Murali Poduval, C. Eglă Rabinovich. Juvenile Idiopathic Arthritis: Practice Essentials, Background, Etiology and Pathophysiology. Medscape, 2017, <https://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>

2. Siaw – Cheok Liew, Esha Das Gupta. Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. În: European Journal of Medical Genetics, Elsevier Masson SAS, 2015, vol. 58, p.1 – 10
3. Jekic B, Maksimovic N, Damjanovic T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics. 2019 Nov;20(17):1235-1245. doi: 10.2217/pgs-2019-0121. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31648623.
4. Scheuern A, Fischer N, McDonald J, Brunner HI, Haas JP, Hügler B. Mutations in the MTHFR gene are not associated with Methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Feb 29;14(1):11. doi: 10.1186/s12969-016-0071-y. PMID: 26928923; PMCID: PMC4772529.
5. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, Taguchi H, Oshima H, Izumi K, Yamaoka K, Takeuchi T. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open*. 2017 Jan 3;3(1):e000363. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363. PMID: 28123781; PMCID: PMC5237762.
6. Lv S, Fan H, Li J, Yang H, Huang J, Shu X, Zhang L, Xu Y, Li X, Zuo J, Xiao C. Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR,ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 28;9:1390. doi: 10.3389/fphar.2018.01390. PMID: 30546311; PMCID: PMC6279856.
7. van Dijkhuizen, E. H., & Wulffraat, N. M. (2014). Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatric rheumatology online journal*, 12, 51. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-51>
8. Kyvsgaard, N., Mikkelsen, T.S., Als, T.D. *et al*. Single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 19, 51 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00539-9>

REVENCO NINEL^{1,2}, EREMCIUC RODICA^{1,2}

HEIGHT VELOCITY AND PUBERTAL DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

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

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

SUMMARY

Key-words: juvenile idiopathic arthritis, puberty, growth velocity, children

Background. The delayed onset of puberty and a reduced pubertal growth spurt are often reported in patients suffering from chronic diseases. Juvenile idiopathic arthritis is one of the most prevalent chronic diseases in children. It is associated with several complications that can cause short-term or long-term disability and reduce the quality of life. Sequences of the somatic and hormonal changes are presented in both in boys and girls. **Aim:** The aim of this study was to evaluate height velocity, sexual maturation, central and peripheric hormonal profile, and the differences between subgroups of study in children with juvenile idiopathic arthritis. **Material and methods.** 45 patients with a diagnosis of JIA according to the criteria of International League of Associations for Rheumatology were included. Patients' evaluation included baseline assessment and follow up on 6, 12 and 18 months. Patients with any other chronic conditions were excluded from the study. The study was approved by the Ethic committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” from the Republic of Moldova. **Results and discussion.** General characteristics of the group revealed the average age 14.87 ± 0.49 years, the average age at disease onset 9.74 ± 0.64 years, disease duration in the general lot of study was of 5.13 ± 0.66 years. The distribution of participants according to JIA subtypes revealed that 42% had oligoarticular disease. According to subgroups by sex, girls were more often with moderate activity. However, boys showed slightly often than girls higher activity of the disease. At baseline, girls were thinner and shorter than boys. According to disease subtype, we observed that children diagnosed with systemic onset of JIA are the youngest one and, also, those more affected by growth impairment. However, children which at baseline had a shorter history of JIA, in time by 18 months has gradually decrease of Δ SDS more expressed than in the other subgroup of study. The prevalence of the children having a delayed puberty was of 28%. By sexes, girls presented more often delayed puberty than boys, 18% versus 12%. Laboratory tests revealed for pubertal assessment 15.5% of patients with abnormal values of serum gonadotropic sex hormones. However, up to on third of patients had elevated values of sex-hormone binding protein which could represent that less free testosterone is available to target tissues. On central level, laboratory studies revealed prolactin abnormalities in 6.7% of cases. Our results agree with similar studies from the literature that there is a critical role for disease duration in determination of a regular pubertal onset. **Conclusion.** Children with juvenile idiopathic arthritis can develop puberty delay. Early diagnosis and a good control of disease activity are essential in children with juvenile idiopathic arthritis, which could prevent bad influence of the disease on puberty and growth process.

REZUMAT

VELOCITATEA CREȘTERII ȘI DEZVOLTAREA PUBERTARĂ LA PACIENȚII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Cuvinte-cheie: artrita juvenilă idiopatică, pubertate, viteza de creștere, copii

Introducere. Debutul întârziat al pubertății și o velocimetrie a creșterii atenuată sunt adesea raportate la pacienții care

suferă de boli cronice. Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este una dintre cele mai răspândite boli cronice la copii. Este asociată cu mai multe complicații care pot cauza dizabilitate pe termen scurt sau lung și pot reduce calitatea vieții. Secvențele modificărilor somatice și hormonale sunt prezentate atât la băieți, cât și la fete. *Scopul* acestui studiu a fost de a descrie viteza creșterii, maturizarea sexuală, profilul hormonal central și periferic, precum și diferențele dintre subgrupurile de studiu la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Material și metode.* Au fost incluși 45 de pacienți cu diagnostic de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Evaluarea pacienților a inclus evaluarea inițială și urmărirea la 6, 12 și 18 luni. Pacienții cu orice alte afecțiuni cronice au fost excluși din studiu. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. *Rezultate și discuții.* Caracteristicile generale ale lotului au relevat vârsta medie de $14,87 \pm 0,49$ ani, vârsta medie la debutul bolii $9,74 \pm 0,64$ ani, durata bolii în lotul general de studiu a fost de $5,13 \pm 0,66$ ani. Distribuția participanților în funcție de subtipurile AJI a arătat că 42% aveau debut oligoarticular. Conform subgrupurilor pe sex, fetele au fost mai frecvent cu activitate moderată. Cu toate acestea, băieții au arătat puțin mai frecvent decât fetele o activitate mai mare a bolii. La început, fetele erau mai slabe și mai scunde decât băieții. În funcție de subtipul bolii, am observat că copiii diagnosticați cu AJI cu debut sistemic sunt cei mai mici și, de asemenea, cei mai afectați de tulburări de creștere. Cu toate acestea, copiii care la momentul inițial au avut antecedente mai scurte de AJI, în timp, până la 18 luni au scăzut treptat a ΔSDS mai exprimată decât în celălalt subgrup de studiu. Prevalența copiilor cu pubertate întârziată a fost de 28%. Pe sexe, fetele au prezentat mai des pubertate întârziată decât băieții, 18% față de 12%. Testele de laborator au evidențiat pentru evaluarea pubertară 15,5% dintre pacienții cu valori serice anormale ale hormonilor sexuali gonadotropi. Cu toate acestea, până la o treime dintre pacienți au avut valori crescute ale proteinei de legare a hormonilor sexuali, ceea ce ar putea reprezenta că mai puțin testosteron liber este disponibil pentru țesuturile țintă. La nivel central, studiile de laborator au relevat anomalii ale prolactinei în 6,7% din cazuri. Rezultatele noastre sunt similare studiilor analoage din literatură precum că există un rol critic pentru durata bolii în determinarea debutului pubertar regulat. *Concluzii.* Copiii cu artrită juvenilă idiopatică pot dezvolta întârziere la pubertate. Diagnosticul precoce și un bun control al activității bolii sunt esențiale la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, ceea ce ar putea preveni influența nefavorabilă a bolii asupra pubertății și a procesului de creștere.

РЕЗЮМЕ

СКОРОСТЬ РОСТА И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, половое созревание, скорость роста, дети

Введение. Задержка начала полового созревания и замедление пубертатного всплеска роста часто отмечаются у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Ювенильный идиопатический артрит является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. Это связано с несколькими осложнениями, которые могут вызвать краткосрочную или долгосрочную инвалидность и снизить качество жизни. Последовательности соматических и гормональных изменений представлены как у мальчиков, так и у девочек. *Цель исследования.* Целью данного исследования было оценить скорость роста, половое созревание, центральный и периферический гормональный профиль, а также различия между подгруппами исследования у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Материал и методы.* В исследование включено 45 пациентов с диагнозом ЮИА по критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций. Оценка пациентов включала исходную оценку и последующее наблюдение через 6, 12 и 18 месяцев. Пациенты с любыми другими хроническими заболеваниями были исключены из исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану из Республики Молдова. *Результаты и обсуждения.* Общая характеристика группы выявила средний возраст $14,87 \pm 0,49$ года, средний возраст начала заболевания $9,74 \pm 0,64$ года, длительность заболевания в общей массе исследования составила $5,13 \pm 0,66$ года. Распределение участников по подтипам ЮИА выявило, что у 42% было выявлено олигоарткулярное заболевание. По подгруппам по полу девочки чаще были с умеренной активностью. Однако у мальчиков несколько чаще, чем у девочек, проявлялась более высокая активность заболевания. В начале исследования девочки были худее и ниже мальчиков. По подтипу заболевания мы наблюдали, что дети, у которых диагностирован системный дебют ЮИА, являются самыми младшими, а также более

подвержены нарушению роста. Однако у детей, которые исходно имели более короткий анамнез ЮИА, во времени к 18 мес наблюдается постепенное снижение Δ SDS более выраженное, чем в другой подгруппе исследования. Распространенность детей с задержкой полового созревания составила 28%. В зависимости от пола у девочек чаще наблюдалась задержка полового созревания, чем у мальчиков, 18% против 12%. Лабораторные исследования выявили при пубертатной оценке у 15,5% больных аномальные значения сывороточных гонадотропных половых гормонов. Однако до трети пациентов имели повышенные значения белка, связывающего половые гормоны, что может свидетельствовать о том, что меньше свободного тестостерона доступно для тканей-мишеней. На центральном уровне лабораторные исследования выявили нарушения пролактина в 6,7% случаев. Наши результаты согласуются с аналогичными литературными исследованиями о том, что продолжительность заболевания играет решающую роль в определении регулярного начала полового созревания. *Заключение.* У детей с ювенильным идиопатическим артритом может развиваться задержка полового созревания. Ранняя диагностика и хороший контроль активности заболевания имеют важное значение у детей с ювенильным идиопатическим артритом, что может предотвратить плохое влияние заболевания на половое созревание и процесс роста.

Background. The delayed onset of puberty and a reduced pubertal growth spurt are often reported in patients suffering from chronic diseases. [3] Chronic diseases in childhood may delay puberty, especially if they have a prepubertal onset or are so prolonged and severe as to lead to chronic and intense malnutrition.[5] Juvenile idiopathic arthritis [JIA] is one of the most prevalent chronic diseases in children, with an annual incidence of 2–20 cases per 100,000 and a prevalence of 16–150 per 100,000. It is associated with several complications that can cause short-term or long-term disability and reduce the quality of life. Among these, growth and pubertal disorders play an important role. [1,3,4,6] Sequences of the somatic and hormonal changes are presented in both in boys and girls. [7]

The pathogenesis of growth disorders is multifactorial and includes the role of chronic inflammation, long term use of supra-physiological doses of corticosteroids, undernutrition, altered body composition with lean mass reduction, physical inactivity, delays of pubertal onset or slow pubertal progression [1,4]. Similarly, malnutrition, toxic substances, side effects of chronic therapy, emotional deprivation and stress are the most important mechanisms responsible for delayed puberty. [2,7]

Growth in children with JIA is also influenced by sex steroids, thyroid hormone, parathyroid hormone-related peptide, bone morphogenic proteins, transforming growth factors and vitamin D metabolites. This study also showed a restricted potential for recovery of chondrogenesis and longitudinal bone growth after prolonged exposure to pro-inflammatory cytokines, thus explaining greater growth impairment in children with longer periods of symptoms before diagnosis and appropriate therapy initiation. [1,3,6]

The activation and the progression of puberty are strong surrogate markers of adolescents' physical and mental

health and this condition has obvious consequences in children with chronic diseases. [1,5]

Delay of puberty in patients with chronic diseases may result in a decrease in duration and intensity of the pubertal growth spurt resulting in a loss of final height. More than that, delayed puberty is associated with a reduction in the peak bone mass with the possibility of concomitant or future bone fragility. [1]

Aim. The aim of this study was to evaluate height velocity, sexual maturation, central and peripheral hormonal profile, and the differences between subgroups of study in children with juvenile idiopathic arthritis.

Material and methods. This study was carried out in the department of pediatric rheumatology of The Mother and Child Healthcare Institute from Chisinau, within the Doctoral School of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu” from the Republic of Moldova. 45 patients with a diagnosis of JIA according to the criteria of International League of Associations for Rheumatology were included. Patients' evaluation included baseline assessment and follow up on 6, 12 and 18 months. At baseline were assessed general information, JIA characteristics (subtype, disease duration and disease activity), growth parameters, pubertal stages, and laboratory tests of hypothalamic-hypophyseal-gonadal axes. Pubertal stages were determined by visual inspection, using the criteria and definitions described by Tanner. Age at menarche in girls was determined by the interrogation method, by asking girl when she had had her first period. At baseline and follow up on 6,12 and 18 months, the measurements of height and weight were measured and recorded by the same observer using the same measurement device. Anthropometric measurements were converted into Z-scores based on WHO/CDC 2000 database standards. At each point were calculated standard deviation score for weight, height, and body mass index. As

well was calculated velocity of growth by Δ SDS for height between follow up and baseline height measurement. Patients with any other chronic conditions were excluded from the study.

Statistical analyses were performed using a software program for Windows. Descriptive statistics were used to assess the demographic variables. Nonparametric tests and correlations were used to determine associations with variables and puberty. P values less than 0,05 were considered significant.

The study was approved by the Ethic committee of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu” from the Republic of Moldova.

Results and discussion. General characteristics of the group revealed the average age 14.87 ± 0.49 years, the average age at disease onset 9.74 ± 0.64 years, disease duration in the general lot of study was of 5.13 ± 0.66 years. Gender distribution in this population with JIA is 1,64 to 1, female to male ration.

The distribution of participants according to JIA subtypes revealed that 42% had oligoarticular disease, while 29% had polyarthritis RF negative and 18% systemic onset JIA. According to sex distribution, in girls most common form was oligoarthritis. However, systemic onset of JIS was commonly seen in boys than in girls. Participants distribution according to ILAR subtypes of JIA is illustrated in Fig.1 and 2.

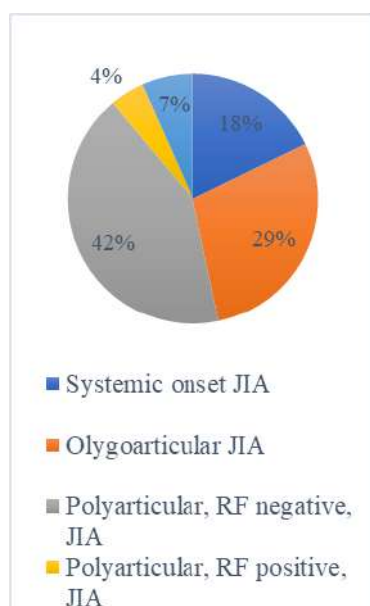


Fig. 1. Onset subtypes of JIA according to ILAR

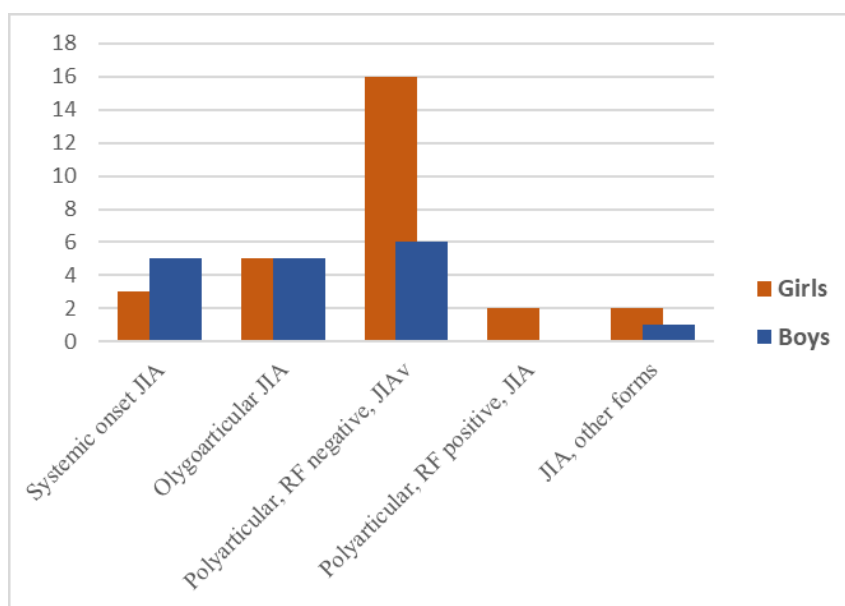


Fig. 2. Onset subtypes of JIA in subgroups by sex distribution

In the general lot of study, most of participants had moderate activity of the disease (Fig.3). According to subgroups by sex, girls were more often with moderate

activity. However, boys showed slightly often than girls higher activity of the disease.

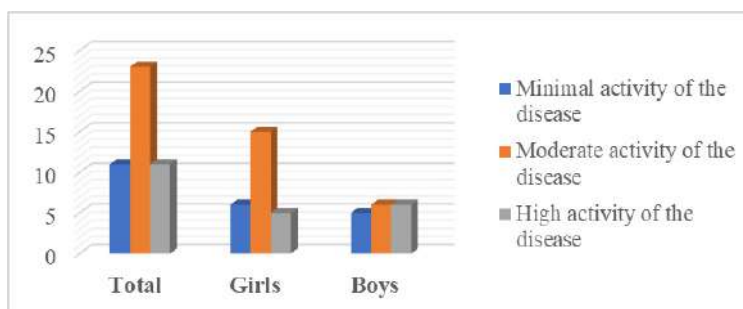


Fig. 3. Disease activity in general lot of study and in subgroups by sex distribution

As we proposed, we tried to monitor growth velocity in our patients at 6, 12 and 18 months. From our baseline group, 43 of patient were assessed during those periods. We try to analyze their velocity depending on different key-elements: age, duration of the disease, activity, comorbidities, and treatment as well. In Figure 4, is presented the growth assessment by Z-score standard deviation according to WHO 2000 standards. At baseline, girls were thinner and shorter than boys. For the general group of study, we observed tendency to keep Z-score for height at $-0,49$ SD. However, female patients have more negative values than boys on similar period – at 6 months from baseline $-0,76\pm0,27$ SD vs $-0,26\pm0,12$ SD; at 12

months $-0,81\pm0,26$ SD vs $-0,2\pm0,12$ SD and at 18 months $-0,65\pm0,24$ SD vs $-0,21\pm0,1$ SD.

Sex differences were also noticed on BMI interpretation with a value of $-0,56$ SD in girls subgroup, by comparison to $0,003$ in boys subgroup of study (Fig.4). As well, according to WHO interpretation of BMI, boys were often diagnosed with overweight/obesity by comparison to girls (Fig.5).

Several studies have demonstrated the presence of compromised nutritional status in patients with JIA, especially those with greater disease activity, polyarticular or extended oligoarticular disease, and with a younger age. [5]

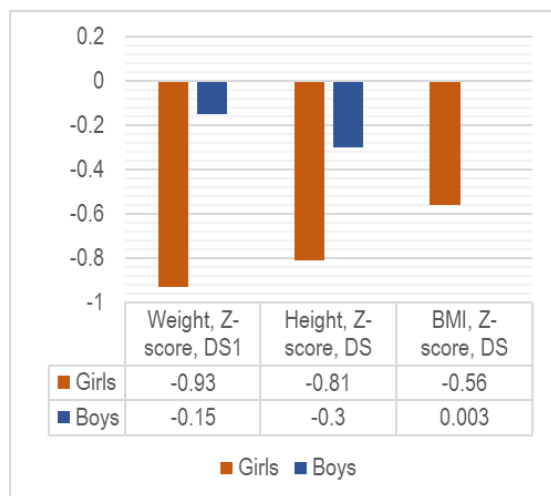


Fig. 4. Z-score of anthropometric measurements in subgroups by sex

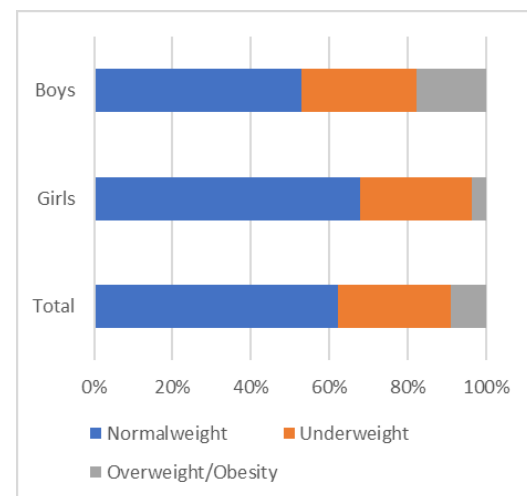


Fig. 5. BMI interpretation in general group of study and subgroups by sex

According to disease subtype, we observed that children diagnosed with systemic onset of JIA are the youngest one and, also, those more affected by growth impairment. Subsequently, Z score for height was calculated in systemic JIA at $-1,2\pm0,46$ SD [CI: $-2,1$; $-0,53$], but in other two forms: $-0,42\pm0,16$ SD and $-0,6\pm0,39$ SD.

Oligoarticular JIA has better Z-score for height at baseline, and during the follow-up. In this subgroup, we noticed lower values in children who undergo intraarticular corticosteroid treatment. Children with polyarticular JIA have SD value intermediary, depending more on the disease activity. Those children with high activity and moderate activity of the disease, respectively JADAS score higher than 20 and DAS28 >3.7 have lower value for their Z score. The higher activity of the disease is, the Δ SDS at 6,12 and 18 months is lower than 0 value. Growth impairment is more pronounced in systemic onset of JIA, which is noticed also in growth velocity. Thus, in the first 6 months after onset we have worst values of the Z-score

for height ($-1,21\pm0,62$ SD), which could be explained by the intensive inflammatory process, also higher doses of corticosteroid treatment until the achievement of disease control through DMARD therapy. During time, at 12 months and, further, at 18 months we observe a positive tendency by achieving similar values from oligoarticular or polyarticular subtypes of JIA.

According to the literature, the incidence of disturbed growth, that is, height-for-age below the 3rd percentile or <-2 SD, ranges from 10% to 40% in patients with JIA, and is more severe in those with polyarticular or systemic forms of the disease, as well as in children with more severe joint damage. [3, 5]

Unlawska et al. found a prevalence of short stature of 4.6% in a sample of children with JIA. Short stature was associated with polyarticular JIA, disease severity, and a need for higher doses and longer treatment with glucocorticoids. [5]

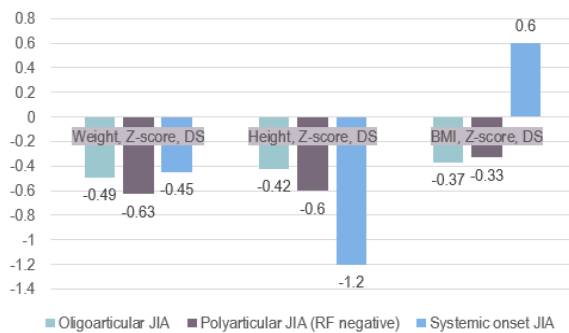


Fig. 6. Baseline Z-score of anthropometric measurements in subgroups by JIA subtypes of onset

The duration of the disease was calculated in years. Patients are grouped into 2 subgroups: (1) early onset (<1 year); (2) established JIA, who receive treatment lasting more than 1 month. In participants with a history of JIA longer than 1 year, we noticed lower values for weight and height Z-score SD; -0,53 SD for weight and -0,61 SD for height by comparison to -0,44 SD and, respectively, -0,35SD. On the other hand, children who are at the beginning of the disease, show lower values for BMI Z-score -0,43 SD by comparison to -0,17 SD. Regarding height velocity, follow up at 6, 12 and 18 months showed tendency to keep Δ SDS on same values. However, children which at baseline had a shorter history of JIA, in time by 18 months has gradually decrease of Δ SDS more expressed

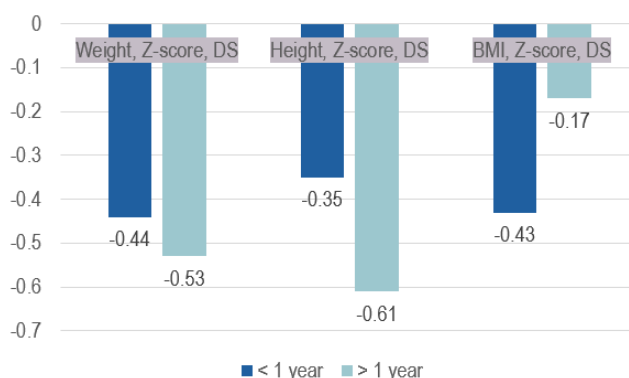


Fig. 8. Baseline Z-score of anthropometric measurements in subgroups by disease duration

Linear growth should be always evaluated at each medical examination: a pubertal delay, which can parallel growth retardation, can be recovered in many patients upon the disease remission.

Pubertal stages were determined by visual inspection, using the criteria and definitions described by Tanner. In

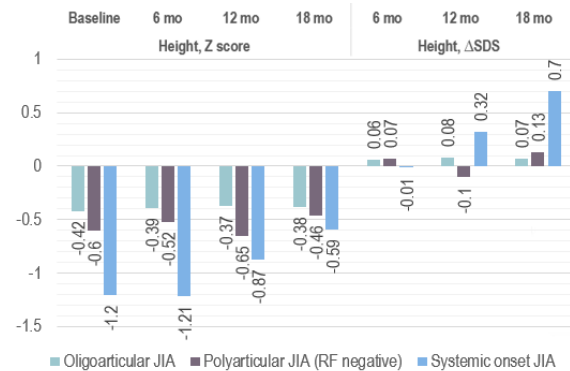


Fig. 7. Follow up by Z-score of anthropometric measurements in subgroups by JIA subtypes of onset

than in the other subgroup of study. This tendency could be explained by level of control the disease, and diminished need to use corticosteroids in the treatment plan.

Data from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) showed that a cohort of children with JIA experienced growth restriction over the first 3 years of disease. Growth restriction was greater in patients with sJIA and PsA. Forty-one per-cent of patients with persistent oligoarthritis experienced moderate growth restriction, more important in children who underwent several intraarticular corticosteroid injections. Surprisingly, lower height at baseline predicted improvement of vertical growth over the first 3 years of follow up. [1,6]

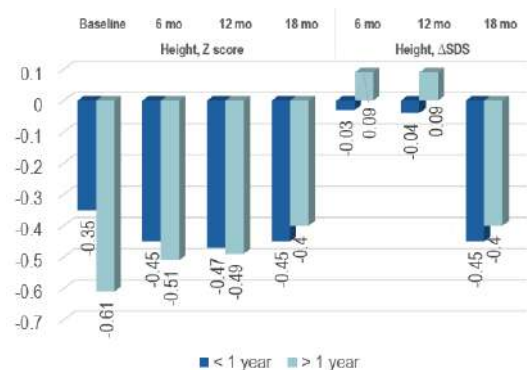


Fig. 9. Follow up by Z-score of anthropometric measurements in subgroups by disease duration

the figure 11 is represented distribution of puberty timing in the general lot of study and by sexes. None of patients presented precocious puberty. The prevalence of the children having a delayed puberty was of 28%. By sexes, girls presented more often delayed puberty than boys, 18% versus 12% (Fig.12-13).

According to d'Angelo et al., monitoring of puberty and bone health is essential for a complete health assessment of adolescents with JIA. In these patients, an assessment of

the pubertal stage every 6 months from the age of 9 years is recommended. The most frequent pubertal abnormality described in these patients is delayed puberty. [1]

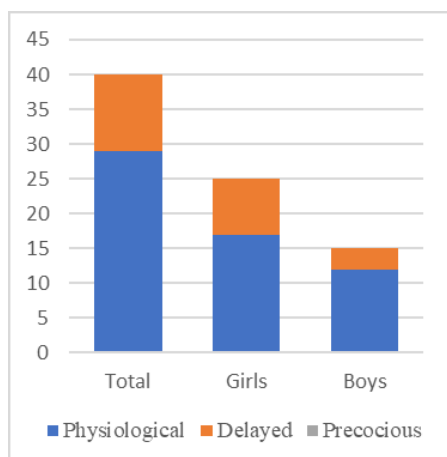


Fig. 10. Pubertal development in general lot of study and in subgroups by sex distribution

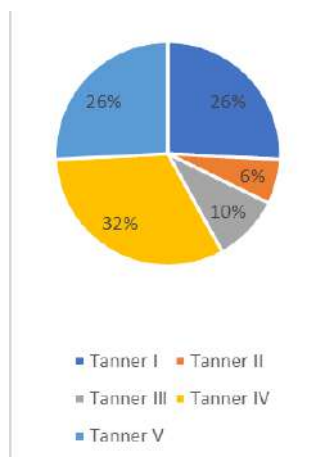


Fig. 11. Pubertal development by Tanner stages in girls

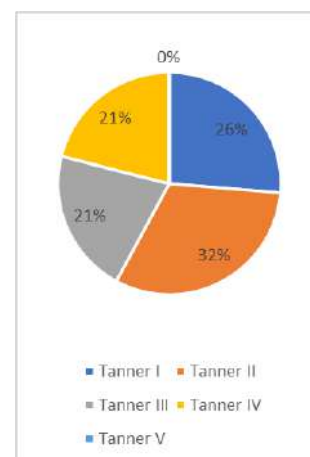


Fig. 12. Pubertal development by Tanner stages in boys

Puberty timing assessment in subgroups of JIA based on subtype of onset revealed most affected children in 2 categories – seropositive polyarthritis and systemic onset of JIA.

Indeed, pubertal disorders in children with JIA, like in those with other inflammatory diseases, are frequently found, especially if they have prepubertal onset of disease and severe and prolonged chronic inflammatory course (sJIA). [1]

Our results agree with similar studies from the literature (Lanati, Rusconi) who concluded that there is a critical

role for disease duration in determination of a regular pubertal onset. [7]

The study presented by Machado et al., showed that significant differences were observed in the number of girls experiencing menarche in the JIA and control groups, and although girls with JIA tended to reach menarche at an older age than control participants, this difference was not statistically significant. [5]

According to study conducted by El Badri, in children with chronic arthritic disorders, there is a strong correlation between the activity of the disease and the age of puberty. [2]

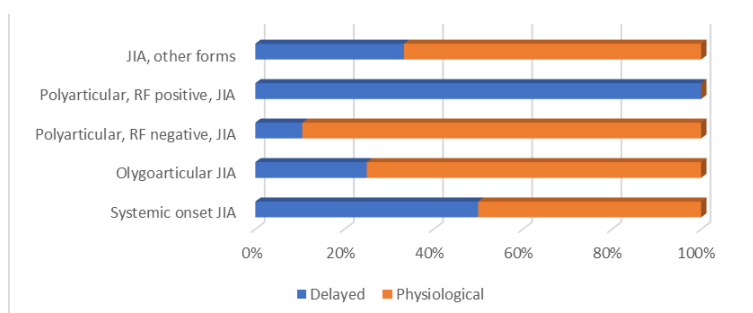


Fig. 13. Correlation between pubertal timing and JIA subtypes of onset

Similar studies from the literature, showed the relation between disease duration, cumulative dose of corticosteroids, dose and duration of Methotrexate use, dose and

duration of salazopyrine use and onset of puberty was not significant ($p > 0.05$). The duration and dose of

corticosteroids use were the cause of delayed puberty in boys ($p < 0.05$). [2]

Laboratory tests revealed for pubertal assessment 15,5% of patients with abnormal values of serum gonadotropic sex hormones. However, up to on third of patients had elevated values of sex-hormone binding protein which could represent that less free testosterone is available to target tissues. Despite that, subclinical hypothyroidism was diagnosed in 9.27% of patients. There is no need for routine screening of serum thyroid function tests and thyroid antibody levels in asymptomatic JIA patients. On central level, laboratory studies revealed prolactin abnormalities in 6.7% of cases. Clinical manifestations of specific conditions in hyperprolactinemia (galactorrhea, visual field disturbance, pituitary tumor syndrome) were not identified.

Serum prolactin abnormalities correlate with disease activity (JADAS score > 25 points in all cases with hyperprolactinemia) and early age of disease onset.

Persistent inflammatory state, GC treatment and altered body composition with cachexia are mainly responsible for the alteration of regulation of GH and gonadotropins secretion through multiple mechanisms. Actually, each of these factors, may impact in parallel on two aspects of the pubertal process that mutually influence each other: the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, on one hand, and skeletal development by effects on the bone and the growth plate locally, on the other. The production of cytokines, in particular TNF- α , IL-1 and IL-6, has effects on the gonadotropins axis that are similar and concomitant to those described for those on GH-IGF-1 axis. In addition, kisspeptin-RF amide-related peptide (RFRP) system is another link between inflammation and gonadal function. The systemic administration of GCs, especially if prolonged and started in the pre-pubertal period, contributes to cause the GnRH-gonadotropin-gonadic axis alteration. Such effects not only occur via centrally inhibition at the level of the hypothalamus and pituitary gland, but it is also the consequence of a reduced secretion of sex steroid from the gonads or impaired organ sensitivity to sex steroids. [1]

Persistent inflammatory activity, low weight, and glucocorticoid treatment may result in low IgF-1 levels, which cause alterations in the secretion of growth hormones and gonadotropins, and result in pubertal delay in children with JIA. [5]

A few recent studies have found that two to three years after the control of disease activity and the suspension of glucocorticoid treatment, some patients may restore their

genetic growth potential and nearly achieve their expected final height. [5]

Conclusion

In conclusion, children with juvenile idiopathic arthritis can develop puberty delay. However, there were no significant association between pubertal development and disease activity or duration. Analysing growth in relation with puberty and JIA, set some risk factors which can impair growth process in children. According to disease subtype, we observed that children diagnosed with systemic onset of JIA are those more affected by growth impairment. Early diagnosis and a good control of disease activity are essential in children with juvenile idiopathic arthritis, which could prevent bad influence of the disease on puberty and growth process.

Bibliography

1. D'Angelo D.M., et al., Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis, *Pediatric Rheumatology*, 2021, 19:28, <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00521-5>
2. El Badri D., et al., Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol Int*, DOI 10.1007/s00296-013-2737-9
3. Guzman J., et al., Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort, *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:68
4. Kimura Y., et al., Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans, *Pediatric Rheumatology* (2017); p.15-23
5. Machado S.H., et al., Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis, *Jornal de Pediatria (Rio J)*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.07.015>
6. McErlane F., Carrasco R., Kearsley-Fleet L., et al., Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), *Seminars in Arthritis and rheumatism* 48 (2018) 53-60
7. Sheren E.M., Faten I.A., Sexual maturation in Egyptian boys and girls with juvenile rheumatoid arthritis, *Theumatol Int*, 2013, 33:2121-2126, DOI 10.1007/s00296-013-2683-6

© REVENCO NINEL^{1,2}, ANDRIEȘ LUCIA¹, DOLAPCIU ELENA^{1,2}, JIVALCOVSCHI ALA², EREMCIUC RODICA^{1,2}, COEVA ANA², NEDEALCOVA ELENA¹, PRISNEAC IULIANA¹, CEBOTARI CORINA¹

REVENCO NINEL^{1,2}, ANDRIEȘ LUCIA¹, DOLAPCIU ELENA^{1,2}, JIVALCOVSCHI ALA², EREMCIUC RODICA^{1,2}, COEVA ANA², NEDEALCOVA ELENA¹, PRISNEAC IULIANA¹, CEBOTARI CORINA¹

PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE ALE INFECȚIEI CU SARS-COV-2 LA COPII: EXPERIENȚA REPUBLICII MOLDOVA

¹ Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Cuvinte-cheie: Covid-19, copii, răspuns imun, anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgG

Introducere. Copiii și adolescenții prezintă o gamă largă de forme clinice ale infecției cu SARS-CoV-2, majoritatea având simptome minime până la severe. Rata de incidență a cazurilor pediatrice de COVID-19 variază între 1%-5% din toate cazurile de COVID-19 la nivel mondial. În general, studiile de până acum au arătat că răspunsurile la COVID-19 asimptomatic sau ușor sunt similare între adulți și copii. **Scopul studiului** a fost de a compara asocierea istoricului clinic și prezentarea clinică a bolii cu dezvoltarea de anticorpi IgG împotriva SARS-CoV-2 la copii și adolescenți. **Material și metode.** S-a realizat un studiu observațional transversal în Unitatea de Pediatrie Covid din Chișinău. Au fost determinate particularitățile clinico-paraclinice a bolii și s-a dozat nivelul anticorpilor anti-SARS-CoV-2 IgG, Bau/ml. **Rezultate.** Analiza statistică a datelor demografice a relevat vârsta medie a copiilor incluși în studiu 6,53±0,98 ani, 61,9% dintre ei fiind copii sugari sau de vârstă mică până la 5 ani, iar 59,57% au fost participanți de sex feminin. Analiza epidemiologică a relevat istoric de contact în doar 42% cazuri. Cel mai frecvent semn clinic constatat, a fost febra, raportată în 89% copii. Conform subtipurilor bolii propuse de către ghidul UNICEF, 91% participanți au manifestat formă ușoară/moderată, iar în 6,52% cazuri - sindrom inflamator multisistemic. Testarea imunologică a copiilor incluși în studiu a demonstrat cel mai frecvent creșterea concentrației IgA în jumătate de cazuri de participanți la studiu. Anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgG au fost constatați în doar 36% cazuri. S-a depistat că copii cu anticorpi, mai frecvent au avut istoric de patologii cronice, clinic date de dispnee și diagnostic curent de pneumonie. **Concluzii.** Nu există o asociere clară între durată simptomelor asociate infecției cu SARS-CoV-2 și unitățile IgG generate la pacienții pediatrici cu COVID-19.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF SARS-COV-2 INFECTION IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF REPUBLIC OF MOLDOVA

Key-words: Covid-19, children, immune response, anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies

Background. Children and adolescents have a wide range of clinical forms of SARS-CoV-2 infection, most with mild to severe symptoms. The incidence rate of pediatric COVID-19 cases ranges from 1% -5% of all COVID-19 cases worldwide. In general, studies to date have shown that responses to asymptomatic or mild COVID-19 are similar between adults and children. **Aim:** To compare the association of the clinical history and the clinical presentation of the disease with the development of IgG antibodies against SARS-CoV-2 in children and adolescents. **Material and methods.** A cross-sectional observational study was conducted at the Ist Covid Pediatrics Unit in Chisinau. During the ongoing study was determined the clinical-paraclinical features of the disease. As well, it was measured, the level of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies expressed in Bau/ml. **Results and discussion.** The statistical analysis of the demographic data revealed the average age of the children included in the study 6.53±0.98 years, 61.9% of them being infants or young children up to 5 years, and 59.57% were participants of female gender. Epidemiological analysis revealed a history of

contact in only 42% of cases. The most common clinical sign was fever in 89% of children. According to the subtypes of the disease proposed by the UNICEF guide, 91% of participants showed mild / moderate form, and in 6.52% of cases - multisystemic inflammatory syndrome. Immunological testing of the children included in the study showed frequently the increase in IgA concentration in half of the cases of study participants. Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies were found in only 36% of cases. It was found that children with antibodies, more often, had a history of chronic pathologies, clinically given by dyspnea and current diagnosis of pneumonia. *Conclusion.* In conclusion, there is no clear association between the duration of symptoms associated with SARS-CoV-2 infection and serum values of IgG in pediatric patients with COVID-19.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 У ДЕТЕЙ: ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Ключевые слова: COVID-19, дети, иммунный ответ, нейтрализующие антитела IgG к SARS-CoV-2.

Введение. Дети и подростки имеют широкий спектр клинических форм инфекции SARS-CoV-2 от легкой до тяжелой степени. Уровень заболеваемости COVID-19 в детской популяции колеблется от 1% до 5% всех случаев COVID-19 в мире. В целом, исследования, проведенные на сегодняшний день, показали, что реакция взрослых и детей на бессимптомный или легкий COVID-19 одинакова. *Цель исследования:* определить взаимосвязь клинической картины COVID-19 у детей и подростков с выработкой нейтрализующих антител IgG к SARS-CoV2. *Материал и методы.* Трансверсальное обсервационное исследование было проведено в педиатрическом отделении COVID-19 в больнице г. Кишинева. В ходе исследования были определены клиничко-пαραклинические особенности заболевания, а также уровень нейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2, BAU/ml. *Результаты.* Средний возраст детей, включенных в исследование, составил $6,53 \pm 0,98$ года, из них 61,9 % были дети грудного или раннего возраста до 5 лет, а 59,57 % - девочки. Эпидемиологический анализ выявил наличие контактов в анамнезе только в 42% случаев. Наиболее частым клиническим признаком была лихорадка у 89% детей. Согласно подтипам заболевания, предложенным руководством ЮНИСЕФ, у 91% участников выявлена легкая/среднетяжелая форма, а в 6,52% случаев - мультисистемный воспалительный синдром. Иммунологическое обследование выявило повышение концентрации IgA у половины детей, принявших участие в исследовании. Нейтрализующие антитела IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены только в 36% случаев. Установлено, что дети с антителами чаще имели в анамнезе хроническую патологию, а клинически - проявления заболевания в виде пневмонии и одышки. Не выявлено различий в тяжести, а также продолжительности симптомов у детей с положительными и отрицательными нейтрализующими антителами. *Выводы.* В результате исследования, нами не выявлено четкой связи между тяжестью и продолжительностью симптомов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и титрами нейтрализующих антител, образующихся у педиатрических пациентов с COVID-19.

Introducere. Copiii și adolescenții prezintă o gamă largă de forme clinice ale infecției cu SARS-CoV-2, majoritatea având simptome minime până la severe. De-a lungul evoluției pandemiei, a existat o schimbare a vârstei fiind afectați pacienți mai tineri, inclusiv adolescenți și copii. Rata de incidență a cazurilor pediatrice de COVID-19 variază între 1%-5% din toate cazurile de COVID-19 la nivel mondial. Cu toate acestea, este probabil ca această rată să fie subestimată, având în vedere proporția mare de cazuri asimptomatice și cele simptomatice forme ușoare subdiagnosticate. [2,6,7]

Riscurile infecției cu SARS-CoV-2 la copii și tineri par să difere din punct de vedere geografic, cazurile raportate

de boală COVID-19 la copii și adolescenți variind foarte mult de la o țară la alta; cu toate acestea, acest lucru poate reflecta diferențe în practicile de testare între țări. [4,7]

Răspunsurile imune ale gazdei la sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), în special la copii, sunt încă în curs de investigare.

În general, studiile de până acum au arătat că răspunsurile la COVID-19 asimptomatic sau ușor sunt similare între adulți și copii. Trei studii au constatat că încărcăturile virale ale copiilor cu infecție asimptomatică SARS-CoV-2 sau boală ușoară sunt comparabile sau ușor mai mici decât încărcăturile virale la adulți cu infecții la fel de ușoare cu SARS-CoV-2. [2,10]

Un studiu a arătat că copiii, adolescenții și adulții cu COVID-19 ușoară au avut niveluri similare de IgG anti-spike cu funcționalitate comparabilă, inclusiv capacitatea de a activa complementul și celulele fagocitare. Două studii au arătat o activitate neutralizantă chiar mai mare a anticorpilor anti-SARS-CoV-2 de la copii cu vârsta sub 10 ani decât la adolescenți și adulți tineri.[4,9]

Efectul severității bolii asupra răspunsului anticorpilor este indicat de niveluri mai scăzute de anticorpi convalescenți împotriva proteinelor spike și nucleocapside la copii cu infecții asimptomatice sau ușoare decât la cei cu COVID-19 moderat, care necesită spitalizare. În mod colectiv, aceste studii nu arată diferențe majore în ceea ce privește încărcătura virală sau răspunsul imun la COVID-19 ușor între copii și adulți.[5,11]

Scopul studiului: a compara asocierea istoricului clinic și prezentarea clinică a bolii cu dezvoltarea de anticorpi IgG împotriva SARS-CoV-2 la copii și adolescenți.

Material și metode. S-a realizat un studiu observațional transversal în Unitatea 1 de Pediatrie Covid din Chișinău; au fost incluși 47 de pacienți sub 18 ani cu RT-PCR pozitiv pentru COVID-19. Au fost determinate particularitățile clinico-paraclinice ale bolii și s-a dozat nivelul anticorpilor anti-SARS-CoV-2 IgG, Bau/ml. S-a considerat rezultat pozitiv, când concentrația anticorpilor anti-SARS-CoV-2 IgG a fost peste 10,0 Bau/ml.

Rezultate și discuții. Analiza statistică a datelor demografice a relevat vârsta medie a copiilor incluși în studiu $6,53 \pm 0,98$ ani. Dintre aceștia, majoritatea 61,9% a fost reprezentată de copii cu vârsta de până la 5 ani (Figura 1). Distribuția după sex în lotul de studiu a identificat 59,57% fete versus 40,43% băieți.



Fig. 1 Distribuția pacienților în dependență de vârstă

Conform analizei epidemiologice, în 42% de cazuri a fost identificat istoric de contact pozitiv cu persoana infectată de Covid-19, iar la 58% sursa de infecție nu a fost

stabilită. Cele mai multe cazuri raportate de copii infectați au fost atribuite contactului cu un membru al familiei infectat în 75% de cazuri, 25% de copii au prezentat contact non-familial.

Similar datelor din studiu, conform datelor din literatură cele mai multe cazuri raportate de copii infectați au fost atribuite contactului cu un membru infectat al familiei. Ratele de transmitere virală au fost raportate și în activități din afara casei, cum ar fi școli și grădinițe. Cu toate acestea, prezența copiilor și a profesorilor în mediile educaționale nu a fost însoțită de un risc crescut de transmitere virală, comparativ cu comunitatea mai largă. [3,7]

Cel mai frecvent semn clinic constatat a fost febra, raportată în 89% de cazuri de copii. Doar în 11% participanți nu au fost înregistrate date de sindrom febril. Durata sindromului febril a variat între 1 și 14 zile, constituind în mediu 5 zile. Din alte semne generale 57,4% copii au prezentat fatigabilitate, cefalee - 31,9% copii, mialgii - 10,64% copii (Tabelul 1).

Cel mai frecvent, sindromul respirator a fost manifestat prin tuse (77%), urmată de rinoree (28%), odinofagie (21%), dureri toracice (6,4%). Tusea uscată au prezentat majoritatea copiilor (46,8%), urmată de tusea semiproductivă (21,3%) și umedă (8,5%). Dispneea au prezentat 40,4% de copii, dintre care 58% în repaus, indicând severitatea bolii. La fel, severitatea bolii a fost determinată și de prezența cianozei (23%), tahipneei (19,1%), tahicardiei (6,4%) la copii afectați (Tabelul 1).

Tractul gastrointestinal a fost implicat în 40,4% de cazuri, prin constatarea vomelor la 12,8% copii, diareei în 10,6% de cazuri, durerilor abdominale la 2,1% de copii (Tabelul 1).

Conform studiului prezentat de către UNICEF, simptomele SARS-CoV-2 la copii și adolescenți în comparație cu adulții dezvăluie unele similitudini și, respectiv, diferențe în comparație cu studiul nostru. Semnele și simptomele la copii și adolescenți au fost similare cu cele la adulți, dar au fost mai puțin frecvente la copii. Febra a fost prezentă la 53% dintre copii, comparativ cu 78% dintre adulți, iar tusea la 48% față de 54%, respectiv. Simptomele gastrointestinale au fost ceva mai frecvente la copii decât la adulți, cu diaree la 13% dintre copii față de 7% dintre adulți și greață/vărsături la 18% dintre copii față de 6% dintre adulți. În mod similar, constatăările căilor respiratorii superioare, cum ar fi rinoreea, au fost mai frecvente la copii, 10%, față de 5% dintre adulți. [7]

Tabelul 1

**Manifestările clinice asociate infecției
SARS-CoV-2 la copiii din lotul de studiu**

	Absent (nr. absolut, %)	Prezent (nr. absolut, %)	Nu putem aprecia prezența semnului clinic (nr. absolut, %)
Fatigabilitate	4 (8,5%)	27 (57,4%)	16 (34,0%)
Cefalee	8 (17%)	15 (31,9%)	24 (51,1%)
Afectarea mirosului	21 (44,7%)	1 (2,1%)	25 (53,2%)
Afectarea gustului	22 (46,8%)	0 (0,0%)	25 (53,2%)
Mialgii	18 (38,3%)	5 (10,64%)	24 (51,1%)
Artralgii	21 (44,7%)	1 (2,1%)	25 (53,2%)
Conjunctivită	33 (70,2%)	4 (8,5%)	10 (21,3%)
Rinoree	30 (63,8%)	13 (27,66%)	4 (23,5%)
Dureri la deglutiție	11 (23,4%)	10 (21,27%)	26 (55,3%)
Tuse	11 (23,4%)	36 (76,6%)	0 (0,0%)
Dureri toracice	19 (40,4%)	3 (6,38%)	25 (53,2%)
Voma	37 (78,7%)	6 (12,76%)	4 (8,5%)
Diaree	39 (82,9%)	5 (10,64%)	3 (6,38%)
Dureri abdominale	34 (72,3%)	1 (2,1%)	12 (25,5%)

Prin coroborarea datelor clinice, s-a constatat doar 2% cazuri de pacienți ce au prezentat forme ușoare. La polul opus, în 60% de cazuri s-au stabilit forme moderate, iar în 38% de cazuri au fost forme severe. Conform subtipurilor bolii propuse de către ghidul UNICEF, 91% participanți la studiu au fost clasificați ca formă ușoară/moderată. În 6,52% cazuri au fost întrunite criteriile de diagnostic ale sindromului inflamator multisistemic. Totodată, au fost înregistrate câte un caz de maladie Kawasaki-like și, respectiv, sindrom inflamator persistent asociat infecției COVID-19 recent suportate.

Analiza datelor anamnezei personale patologice a subiecților incluși în studiu a relevat 25,5% copii cu evoluția bolii pe fondal de patologii cronice, printre care se regăsesc afecțiuni cardiovasculare (8,5%), neurologice (6,4%), hematologice (4,2%), pulmonare (boală pulmonară cronică - 4,2%, astm bronșic - 2,1%), obezitate (4,2%). Din copii cu patologii cronice 67% au dezvoltat forma severă de boală.

Conform datelor din literatură, copiii tind să aibă mai puține comorbidități decât adulții. Factorii imunitari în-născuți protectori includ expresia redusă a ACE-2 și un

răspuns mai robust a IFN. În comparație cu adulții, copiii au, de asemenea, mai multe celule T datorită producției timice mai mari, mai multe celule T care recunosc proteine virale nestructurale și mai puțin epuizării celulelor T. [7,9,11]

Teste pozitive pentru prezența coinfecției au prezentat 67,5% din copii, incluși în studiu. Printre cazurile de coinfecție cel mai frecvent s-au constatat infecțiile bacteriene (21,3%), apoi cele virale (17,0%), asociații bacteriene+virale (14,9%). Testul repetat pentru SARS-CoV-2 s-a efectuat la 16 copii (în ziua 14-17 de boală), la toți din aceștia el fiind negativ.

Paraclinic au fost determinate modificări în analizele prelevate la debutul bolii. Prin urmare, cel mai frecvent a fost depistată leucopenia, de rând cu limfopenia în 1/3 cazuri incluse în studiu. Dintre alte modificări hematologice au fost constatate leucocitoza (25,5%), trombocitoza (17,0%) și sindrom anemic (8,2%).

Conform datelor din literatură, în COVID-19, limfocitopenia este frecventă și se corelează cu severitatea bolii. Infecția cu SARS-CoV-2 este asociată cu limfopenia

celulelor T CD4+ și CD8+. [5,8] Motivul limfocitopeniei asociate infecției cu SARS-CoV-2 rămâne în mare parte necunoscut. Nivelurile scăzute de expresie ale receptorului de intrare virală în compartimentul celulelor imune infirmă ideea că limfocitopenia este rezultatul unei interacțiuni directe între virus și limfocite. Prin urmare, este mai plauzibil să presupunem că limfopenia este o consecință directă a migrării celulare semnificative la locul infecției, unde este inițiat răspunsul imun. [1]

Analiza indicilor biochimici a relevat 36,2% copii cu concentrații crescute de AST, iar elevarea ALT a fost determinată în 12,8% cazuri. De asemenea, în 34% cazuri s-au înregistrat hipoproteinemie, iar în 29,8% cazuri – hipoproteinemie. Fiecare al 5-lea participant la studiu (19,1%) a prezentat hiperfibrinogenemie.

Markerii inflamației au fost mai mici la copii, proteina C reactivă (CRP) crescută a fost observată la 31% dintre copii, comparativ cu 61% dintre adulți. Limfopenia și CRP crescută sunt asociate cu un prognostic mai rău în rândul adulților.

Examen radiologic s-a efectuat la 45 de copii, prezentând modificări în 42 de cazuri (93%). Majoritatea copiilor (77,8% cazuri) au prezentat date radiologice de pneumonie. În doar 15,6%, copii au avut manifestări de bronșită, iar forme severe cu date de efuziune pleurală au fost determinate în 4,4% cazuri.

Comparația rezultatelor radiologice între copii/adolescenți și adulți a fost disponibilă din revizuirea sistematică Jutzeler, ce a inclus 313 copii/adolescenți și 7780 adulți. Anomaliile radiologice la copii și adolescenți au fost similare cu cele la adulți, dar au fost mai puțin frecvente la copii. În general, 65% dintre copii/adolescenți au avut radiografii toracice anormale, comparativ cu 90% dintre adulți; pneumonia a fost observată la 65% dintre copii. [7,11]

Testarea imunologică a copiilor incluși în studiu a demonstrat cel mai frecvent creșterea concentrației IgA la 24 copii (52,1%). Deopotrivă, au fost constatate valori crescute concentrației IgM și IgG la 21 participanți la studiu (44,68%). În o cincime de participanți la studiu au fost constatate de asemenea, și valori sporite ale IgE totale.

Deoarece SARS-CoV-2 infectează inițial tractul respirator superior, răspunsul imun al mucoasei nazofaringelui (inclusiv amigdalele și adenoidale), este activat. IgA exercită rolul crucial în imunitatea locală a tractului respirator superior și inferior prin inhibarea replicării virale și reducerea riscului de reinfecție. Deși IgA ar putea reprezenta un biomarker al viremiei sporite în plămân, se crede că el joacă un rol critic în imunitatea mucoasei.

Cu toate acestea, activitatea inflamatorie puternică a IgA poate contribui, de asemenea, la creșterea inflamației și evoluție simptomatică a bolii la adulți. Interesant este că studiile de supraveghere serologică la copiii inițial sănătoși au arătat că nivelurile de IgA cresc odată cu vârsta cu atingerea valorilor maxime în sânge la sfârșitul adolescenței. În schimb, s-a observat că copiii au o boală mai severă în cazul altor infecții respiratorii, inclusiv gripa, pertusis, virusul respirator sincițial și streptococii de grup B, faptul, prezumptiv, legat de secreția mai scăzută de IgA. [4,8]

Din copiii investigați, 17 copii (36%) au prezentat anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgG. La marea majoritate a participanților, în raport de 64% cazuri, nu au fost determinați anticorpi.

Concentrația anticorpilor anti-SARS-CoV-2 IgG a variat între 0,1-388,4 Bau/ml. Din copiii cu anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgG pozitivi, 10 copii (21,3%) au avut concentrația acestor anticorpi joasă (11-79 Bau/ml), ce ar însemna efectul de neutralizare virală slabă; 3 copii (6,4%) - concentrație medie (80-150 Bau/ml), care ar avea efect de neutralizare în 50% de cazuri; 4 copii (8,5%) au manifestat rezultat intens pozitiv (150-499 Bau/ml) cu efect neutralizant puternic.

S-a depistat că copii cu anticorpi, mai frecvent au avut patologii cronice (41% de cazuri vs 17% de cazuri), mai frecvent au dezvoltat pneumonie (82% de cazuri vs 70%) și dispnee (53% de cazuri vs 33% de cazuri).

Copiii manifestă adesea o producție robustă de anticorpi în primele 3 săptămâni după infecție și seroconversie spre IgG în prima săptămână. În plus, există o creștere a ratelor de celule B specifice IgG la copiii cu SARS-CoV-2, indicând un răspuns imun umoral rapid și eficient. [6,10,11]

Noul standard de referință al OMS permite definirea anticorpilor serici împotriva diferitor antigene SARS-CoV-2. Pentru corelarea cu alte metode, pentru moment se poate folosi unitatea OMS numită BAU (binding antibody unit), cu formula $1 \text{ BAU} = 0.142 \text{ AU/mL}$. Din datele studiilor efectuate, în cohorta cu indivizi cu vârsta cuprinsă între 1 și 24 de ani, titrurile de IgG, Tab (total antibodies), SNAb (neutralizing antibodies) au fost corelate negativ cu vârsta (de exemplu, IgG: $r = -0,51$; $P < 0,001$). Copiii au prezentat niveluri mediane (IQR) de IgG în faza acută, niveluri de Tab și SNAb mai ridicate în comparație cu adolescenții și adulții tineri. [5,10]

Studii recente au arătat că mai puțin de 50% dintre pacienții adulți au dezvoltat anticorpi neutralizanți (NAbs) în faza acută a infecției, în mediu de 36 de zile, dar toți aveau anticorpi detectabili în faza de convalescență.

Există studii care indică faptul că producția de NAbS depinde în mare măsură de încărcătura virală și severitatea bolii. Nivelurile de IgG și IgM specifice au fost comparabile la copiii și adulții cu infecție acută ușoară, dar semnificativ mai scăzute în comparație cu adulții cu boala severă. [9,11]

În studii anterioare, care au inclus 473 subiecți adulți cu diferite forme ale bolii a fost observată corelație pozitivă între titrul de anticorpi neutralizanti și severitatea bolii la adulți. În special, cele mai mari titruri de anticorpi IgG specifici virusului au fost observate la pacienții cu COVID-19 sever. Pacienții cu simptome mai severe au avut încărcături virale mai mari decât pacienții cu simptome mai puțin severe, ceea ce sugerează că cantitățile inițiale de antigene virale pot contribui la răspunsuri serologice mai puternice. [9]

Alt studiu, care a inclus o cohortă de 79 de copii și adulți care au suportat diferite forme de infecție Covid-19, inclusiv formele foarte grave și MISC la copii, a demonstrat că copiii au prezentat răspunsul specific mult mai slab în comparație cu adulții, care nu a avut nici o corelație cu severitatea bolii.

Copiii au prezentat un răspuns de anticorpi specific SARS-CoV-2 care a fost limitat în mare parte la anticorpii IgG anti-S cu cel mai scăzut nivel global de activitate neutralizantă în comparație cu cohortele de adulți COVID-19. În plus, copiii cu diferite severități ale bolii (adică cu sau fără MIS-C) au prezentat profiluri similare de anticorpi, în timp ce în cohortele de adulți, cei cu boala cea mai severă (ARDS) au avut o abundență, amplitudine și activitate de neutralizare mai mare a anticorpilor SARS-CoV-2 în comparație cu adulții care s-au vindecat de o boală ușoară. [11]

Spre deosebire de domeniul de legare a receptorului SARS-CoV-2 (RBD), mai atenuat, dar similar, cu izotip specific, subclasă și niveluri de legare la receptorul Fc de spike (S) și nucleocapsid (N) la copii și adulți cu boală ușoară, pacienții cu forme severe au prezentat răspunsuri imune umorale puternic extinse. Pacienții pediatrici, de obicei diagnosticați mai devreme, au prezentat o tendință de a dezvolta anticorpi mai devreme după debutul simptomelor, comparativ cu adulții. [2,6]

În termen de șapte zile de la apariția simptomelor, doar 2 din 18 adulți față de 5 din 18 copii au fost pozitivi pentru IgG specific Spike și 3 din 18 adulți față de 7 din 18 copii pozitivi pentru IgM specific Spike, contribuind potențial la reducerea patologiei și a diferențelor de cinetică, de simptomatologie generală de-a lungul vârstelor, totuși răspunsurile la copii au fost similare cu cele observate la adulții care au prezentat o boală ușoară. Aceste date

sugerează că este posibil ca copiii să nu facă neapărat un răspuns imunitar umoral funcțional mai puternic sau mai eficient în comparație cu adulții. [1,6,11]

Concluzii

Nu există o asociere clară între durata simptomelor asociate infecției cu SARS-CoV-2 și unitățile IgG generate la pacienții pediatrici cu COVID-19. Răspândirea variantelor virale în rândul populațiilor pediatrice nevaccinate poate schimba, de asemenea, spectrul bolii la copii. Răspunsurile la aceste întrebări vor apărea pe măsură ce cercetătorii vor continua să publice studii multicentrice cu cohorte mai mari, alături de noi instrumente pentru studierea patogenzei SARS-CoV-2.

Bibliografie

1. Belaid B., Mahammad L.L., Mihi B., et al., T cell counts and IL-6 concentration in blood of North African COVID-19 patients are two independent prognostic factors for severe disease and death, *J Leukoc Biol.* 2021;1–13, DOI: 10.1002/JLB.4COVA1020-703R
2. Filippatos F., Tatsi E-B., Michos A., Immune response to SARS-CoV-2 in children: a review of the current knowledge, *Pediatr Investig* 2021 Sep; 5(3): 217-228, DOI: 10.1002/ped4.12283
3. Garazzino S., Lo Vecchio A., Pierantoni L., Epidemiology, clinical features and prognostic factors of pediatric SARS-CoV-2 Infection: results from an italian multicenter study, *Front. Pediatr.* 9:649358, doi: 10.3389/fped.2021.649358
4. Jordan S.C., Innate and adaptive immune response to SARS-CoV2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses, *Clinical and Experimental Immunology*, 2021, 204: 310–320, doi: 10.1111/cei.13582
5. Long Q-X., Bai-Zhong L., Hai-Jun D., et al., Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19, *Nature Medicine*, VOL 26, June 2020, 845–848, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
6. Marquez-Gonzalez H., Lopez-Martinez B., Parra-Ortega I., et al., Analysis of the behaviour of Immunoglobulin G antibodies in children and adult convalescing from severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 infection, *Frontiers in Pediatrics*, 9:671831, doi: 10.3389/fped.2021.671831
7. Mofenson L.M., Idelle P., Anthony D., et al., The evolving epidemiologic and clinical picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in children and young people, UNICEF Office of Research, Innocenti Working Paper, WP-2020-07, January 2021

8. Sette A., Crotty S., Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19, *Cell* 184, February 18, 2021, Elsevier Inc., <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
9. Yan X, Chen G, Jin Z, et al. Anti-SARSCoV-2 IgG levels in relation to disease severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94:380-383. <https://doi.org/10.1002/jmv.27274>
10. Waterfield T., Watson C., Moore R., et al., Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study, *Arch Dis Child* 2020;0:1–7. doi:10.1136/archdischild-2020-320558
11. Weisberg, S.P., Connors, T.J., Zhu, Y. *et al.* Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol* 22, 25–31 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>

LILIA BICHIR-THOREAC, NELEA MĂTRĂGUNĂ, SVETLANA COJOCARI

FACTORII DE RISC POSTNATALI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPIII CU EXCES Ponderal ȘI ISTORIC FAMILIAL AGRAVAT PRIN BOLI CARDIOVASCULARE

IMSP Institutul de Cardiologie
SCMC „V. Ignatenco,”

REZUMAT

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, obezitate, copii, istoric familial, factori postnatali.

Introducere. Hipertensiunea arterială esențială la copii reprezintă un aspect foarte important în patologia copilului, cu corelații semnificative între hipertensiune și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare, valorile individuale ale greutății la naștere și vârstei gestaționale, ca markeri biologici importanți față de diferite etape ale hipertensiunii arteriale esențiale la copiii cu exces ponderal. *Scopul studiului.* Evaluarea factorilor de risc postnatali la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin boli cardiovasculare. *Material și metode.* Au fost incluși 75 de pacienți hipertensivi supraponderali și obezi cu vârsta medie de 14,83 ani, divizați în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin boli cardiovasculare: lotul I - 35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat; lotul II - 40 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani. Copii incluși în cercetare și părinții acestora au fost anchetați cu întrebări din anamnesticul bolii și al vieții, prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară și a factorilor de risc postnatali, informația fiind confirmată prin examinarea documentației medicale. *Rezultate.* Un istoric familial agravat prin HTA la rudele de generația I pe linia paternă a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă s-a constatat la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Obezitatea a fost determinată la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii. O pondere mai mare de prematuritate a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ (42,5%) comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- (40%), iar o masă la naștere <2500g a fost stabilită la 8 (20%) copii din lotul pacienților hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și la 11 (31,4%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-. Alimentații naturale au fost doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-, iar de o alimentație naturală mai mare de 6 luni au beneficiat doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- (χ^2 0,022; $p > 0,05$). *Concluzie.* Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară în combinație cu factorii de risc postnatali, dețin un rol eminent asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale la copiii cu exces ponderal.

SUMMARY

POSTNATAL RISK FACTORS IN ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND FAMILY HISTORY WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: hypertension, obesity, children, family history, postnatal factors.

Background. Essential hypertension in children is a very important aspect in the pathology of the child, with significant correlations between hypertension and family history (FH) aggravated by cardiovascular disease, individual values of birth weight and gestational age, as important biological markers for different stages of essential hypertension. overweight children. *Aim.* Assessment of postnatal risk factors in hypertensive, overweight and obese children with a family history aggravated by cardiovascular disease. *Material and methods.* We included 75 overweight and obese

hypertensive patients with an average age of 14.83 years, divided into two research groups according to the presence of family history aggravated by cardiovascular disease: group I-35 hypertensive children, overweight, obese, without history aggravated family; group II-40 hypertensive, overweight and obese children with a family history aggravated by cardiovascular pathology in first generation relatives up to 45 years old. The children included in the research and their parents were investigated with questions from the anamnesis of the disease and life, the presence of the family history aggravated by cardiovascular pathology and postnatal risk factors, the information being confirmed by examining medical documentation. *Results.* A family history aggravated by hypertension in first-generation relatives on the paternal line was established in 28 (70%) children, on the maternal line it was found in 8 (20%) children, and on both lines in 4 (10%) children. Obesity was determined in 10 (25%) children on the mother's line, in 8 (20%) children on the father's line and in 5 (12.5%) children on both lines. A higher share of preterm infants was determined in the group of hypertensive, overweight, obese children, FH + (42.5%) compared to the group of hypertensive, overweight, obese children, FH- (40%), and a birth weight <2500g of was established in 8 (20%) children in the group of hypertensive, overweight, obese, FH + patients and in 11 (31.4%) of hypertensive, overweight, obese, FH- children. Only 16 (40%) children with AH, overweight, obesity and aggravated family history were breastfed and 17 (48.6%) children with AH, overweight, obesity without aggravated family history were breastfed at the same time, milk for more than 6 months in total 5 (12.5%) children with AH, overweight, obesity and aggravated family history and 4 (11.4%) children with AH, overweight, obesity, without aggravated family history (χ^2 0.022; $p>0.05$). *Conclusion.* The family history aggravated by cardiovascular pathology in combination with postnatal risk factors, play an eminent role in the development of hypertension in overweight children.

РЕЗЮМЕ

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, дети, семейный анамнез, постнатальные факторы.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) играет важную роль в детской патологии, при этом была доказана достоверная корреляция между артериальной гипертензией и отягощенным семейным анамнезом сердечно-сосудистой патологией, значениями массы тела при рождении и гестационным возрастом, как важных биологических маркеров в развитии данного заболевания у детей с избыточной массой тела. *Цель исследования.* Определение постнатальных факторов риска у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. *Материал и методы.* В исследование были включены 75 детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением, средний возраст которых составил 14,83 года, разделенные на две группы исследования в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистым заболеваниями: I группа - 35 детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, без отягощенного семейного анамнеза; II группа - 40 детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением с отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистой патологии у родственников в первом поколении родства в возрасте до 45 лет. С помощью специально разработанной анкеты были выявлены особенности постнатального периода, наличие отягощенного семейного анамнеза сердечно-сосудистой патологией способствующие развитию данного заболевания. Полученные данные были подтверждены медицинской документацией. *Результаты.* Отягощенный семейный анамнез артериальной гипертензией, в первом поколении родства по отцовской линии был установлен у 28 (70%) детей, по материнской линии у 8 (20%) детей, по обеим линиям — у 4 (10%) детей. Ожирение установлено у 10 (25%) детей по материнской линии, у 8 (20%) детей по отцовской линии и у 5 (12,5%) детей по обеим линиям. Отмечена более высокая доля недоношенных детей в группе детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением и отягощенным семейным анамнезом - (42,5%), по сравнению с группой детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, без отягощенного семейного анамнеза (40%). Родились с массой тела <2500 г. 8 (20%) детей в группе с отягощенным семейным анамнезом и 11 (31,4%) детей в группе без отягощенного семейного анамнеза. Также мы выяснили что, на естественном вскармливании были только 16 (40%) детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением и отягощенным семейным анамнезом и 17 (48,6%) детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением без

отягощенного семейного анамнеза, в тоже время питались грудным молоком более 6 месяцев всего 5 (12,5%) детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением и и отягощенным семейным анамнезом и 4 (11,4%) детей с АГ, избыточной массой тела, ожирением, без отягощенного семейного анамнеза ($\chi^2 0,022$; $p > 0,05$). *Вывод.* Отягощенный семейный анамнез сердечно-сосудистой патологией в сочетании с постнатальными факторами риска, играют определяющую роль в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела.

Introducere. Importanța ameliorării calității vieții prin scăderea unor maladii globale cum ar fi patologii cardiovasculare, constituie o temă care preocupă lumea științei la începutul mileniului III. Bazându-se pe tendințele globale OMS estimează, că aproximativ jumătate din totalul deceselor din țările dezvoltate și o treime din țările în curs de dezvoltare sunt cauzate de boli cardiovasculare [1]. Există suficiente dovezi care afirmă că, creșterea tensiunii arteriale în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și promovează dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără, totuși mecanismele patogenetice de apariție și dezvoltare a acesteia sunt insuficient elucidate pentru populația pediatrică [2].

În ultimul deceniu au fost aduse dovezi a faptului că excesul ponderal în perioada de copilărie și adolescență are tangența directă cu hipertensiunea arterială [3]. Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu un stil de viață sedentar, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice. Relația dintre indicele masei corporale (IMC) și tensiunea arterială în copilărie și adolescență a fost analizată recent într-un studiu amplu format din șapte sondaje transversale efectuate în China, Coreea, Polonia, SUA, India, Iran și Tunisia. Acestea indică faptul că aproximativ 30% dintre copiii obezi realizează hipertensiunea arterială [4]. Atât HTA, cât și obezitatea sunt tulburări prevenibile frecvente cu care se confruntă medicii pediatri [5].

În domeniul cardiologiei, predispoziția familială este una bine definită, desemnarea denumită „istoric familial” și/sau anamnestic familial de boli cardiovasculare a fost propus ca factor de risc independent. Cercetările realizate la acest capitol în populația matură confirmă un „feedback”, ferm precum și importanța istoricului familial în realizarea hipertensiunii arteriale. Studiul realizat de Tejeda și coautorii, care au examinat un eșantion de 257 de pacienți și au avut ca și obiectiv determinarea conexiunii dintre istoricul familial agravat prin boli cardiovasculare și hipertensiunea arterială, au determinat că, în 43,9% cazuri au predominat rudele de gradul I cu antecedente de hipertensiune, iar la rudele de gradul II hipertensiunea arterială s-a constatat în 44,1% [6]. Cercetările compartimentului dat la copii sunt restrânse, informația purtând un caracter lacunar și incomplet, totuși sunt efectuate tentative de a edifica acest capitol în populația pediatrică. Studiul realizat de cercetătorii indieni care a

inclus 153 de familii și a avut ca și scop evaluarea prezenței hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I ale copiilor cu hipertensiune arterială a constatat că, riscul de a realiza hipertensiunea arterială crește de trei ori dacă de hipertensiune arterială suferă un părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85-7,12), și de patru spre zece ori atunci când ambii părinți au această maladie [7].

Greutatea mică la naștere și vârsta gestațională au fost determinați ca și factori de risc cu influență asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale la vârsta de adult. O serie de cercetări au dovedit că greutatea la naștere mai mică de 2500 grame majorează riscul de a realiza tensiune arterială cu 30% [8,9]. Dovezi similare au fost constatate cu referire la prematuritate. Cercetările acestei directive au constatat că sugarii născuți la termenul de 24-28 săptămâni în 93% de cazuri realizează valori majorate ale tensiunii arteriale la vârsta de adult [10,11].

Mecanismele patogenetice care ar explica realizarea hipertensiunii arteriale includ: dezvoltarea stresului metabolic intrauterin, reducerea numărului de nefroni, precum și ipoteza programării fetale cu modificări semnificative în perioadele critice de creștere a fătului, care duc la o maturizare dezordonată a organelor cu perturbări evocative ale sistemelor endocrin și cardiovascular [12,13].

Recentele cercetări realizate la copii au demonstrat efectul cardioprotector al laptelui matern la vârsta de adult, beneficiile alăptării susținute fiind incontestabile. Rezultatele studiului de cohortă CHILDA (2021) a dovedit că copiii alăptați imediat după naștere, indiferent de durata acesteia, au avut valori tensionale mai mici la vârsta de trei ani (99/58 mm Hg), decât copiii care nu au fost alăptați niciodată (103/60 mm Hg) [14].

Scopul studiului. Evaluarea factorilor de risc postnatali la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin boli cardiovasculare.

Material și metode. Cercetarea a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalului Municipal de copii, Valentin Ignatenco,, dintre 205 copiii internați în staționar (lotul general) cu valori majorate ale tensiunii arteriale. Utilizând criteriile eligibile au fost selectați 75 de copii hipertensivi supraponderali și obezi care, au constituit lotul general de studiu. Ulterior în funcție de prezența anamnesticului eredocolateral agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani s-au

format două loturi de cercetare: lotul I - 35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat (HTA, supraponderali, obezi, AEC-); lotul II - 40 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani (HTA, supraponderali, obezi, AEC+). Concomitent a fost format lotul de control constituit din 35 de voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, fete și băieți, prealabil informați despre scopul și metodele cercetării, nefumători, fără afecțiuni cronice sau patologie acută actuală, fără antecedente ereditare agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate.

Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând IMC (indicele masei corporale). Gradul excesului ponderal a fost apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA) luând în calcul vârsta și genul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, obezitate s-a considerat un IMC între percentila 95-99. Diagnosticul și gradul

HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC 2016) de HTA la copii și adolescenți [15]. Copiii incluși în cercetare și părinții acestora au fost anchetați cu întrebări din anamnezic bolii și al vieții, prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară și a factorilor de risc postnatali (termenul și tipul nașterii, greutatea la naștere, prezența și durata alimentației naturale), informația fiind confirmată prin examinarea documentației medicale. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Rezultate obținute. Evaluarea datelor în funcție de gen și vârstă în loturile de cercetare a definitivat că în lotul I (35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC) vârsta medie a constituit $14,83 \pm 0,3$ ani, dintre ei băieți 22 (62,9%) și fete 13 (37,1%), iar în lotul II (40 copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+), vârsta medie a fost de $14,6 \pm 0,3$ ani, inclusiv 28 (70%) băieți și 12 (30%) fete. Loturile de cercetare nu s-au deosebit statistic după vârstă și gen ($p > 0,05$) (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de vârstă

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi AEC-			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, AEC+			P
	N	M	m	N	M	m	$p > 0,05$
Vârsta pacientului	35	14,8	0,3	40	14,6	0,3	

Un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost determinată la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un anamnezic familial agravat în două generații de rudenie (figura 1).

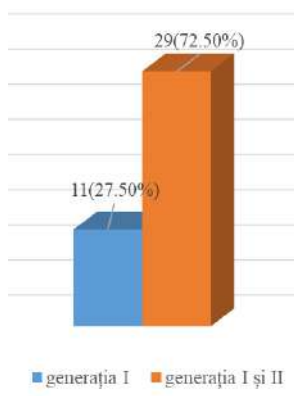


Fig. 1. Repartizarea istoricului familial agravat

Utilizând metoda anchetării, au fost selectate date cu privire la prezența istoricului familial agravat prin: hipertensiune arterială (HTA), obezitate, accident vascular cerebral (AVC), infarct miocardic (IM) și diabet zaharat (DZ). Un istoric familial agravat prin HTA la rudele de generația I pe linia paternă a fost stabilit la 28 (70%) copii, pe linia maternă s-a constatat la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Cât privește obezitatea, am constatat prezența ereditară a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) au avut doar 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame a copiilor incluși în cercetare (tabelul 2).

Tabelul 2

Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de generația I

Patologia	Rude de generația I				
		nimeni	tata	mama	ambii părinți
HTA	Numărul absolut	0	28	8	4
	Ponderea %	0	70	20	10
Obezitatea	Numărul absolut	17	8	10	5
	Ponderea %	42,5	20	25	12,5
AVC	Numărul absolut	38	1	1	0
	Ponderea %	95,5	2,5	2,5	0
IM	Numărul absolut	39	1	0	0
	Ponderea %	97,5	2,5	0	0
DZ	Numărul absolut	33	4	3	0
	Ponderea %	82,5	10	7,5	0

Notă: HTA - hipertensiune arterială; AVC - accident cerebral vascular; IM - infarct miocardic; DZ - diabet zaharat.

O anamneză heredocolaterală agravată la rudele de generația II pe linia tatălui prin HTA a fost determinată la 5 (12,5%) bunei, 10 (25%) bunici, iar în 3 (7,5%) cazuri a fost stabilită la ambii bunei. Obezitatea a fost definită la 8 (20%) bunici și doar la 1 (2,5%) bunel, iar AVC au

suportat 2 (5%) dintre bunei. Cât privește IM, am stabilit că, 3 (7,5%) din bunei și 1 (2,5%) bunică au suportat această maladie. Diabetul zaharat a fost constatat la 6 (15%) dintre bunici și la 1 (2,5%) bunel (tabelul 3).

Tabelul 3

Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii paterni

Patologia	Rude de generația II pe linia tatălui				
		nimeni	bunelul	bunica	ambii bunei
HTA	Numărul absolut	22	5	10	3
	Ponderea %	55	12,5	25	7,5
Obezitatea	Numărul absolut	31	1	8	0
	Ponderea %	77,5	2,5	20	0
AVC	Numărul absolut	38	2	0	0
	Ponderea %	95	5	0	0
IM	Numărul absolut	36	3	1	0
	Ponderea %	90	7,5	2,5	0
DZ	Numărul absolut	33	1	6	0
	Ponderea %	82,5	2,5	15	0

Notă: HTA - hipertensiune arterială; AVC - accident cerebral vascular; IM - infarct miocardic; DZ - diabet zaharat.

Cercetarea istoricului familial agravat la rudele de generația II din partea mamei a definit prezența HTA la 3 (7,5%) bunei și la 7 (17,5%) bunici, obezitatea s-a constatat la 4

(10%) bunici și 1 (2,5%) bunel. De asemenea, un bunel (2,5%) a suportat IM, iar DZ a fost stabilit la 4 (10%) din bunei și doar la 1 (2,5%) bunică (tabelul 4).

Tabelul 4

Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii materni

Patologia	Rude de generația II din partea mamei				
		nimeni	bunelul	bunica	ambii bunei
HTA	Numărul absolut	30	3	7	0
	Pondere %	70,5	7,5	17,5	0
Obezitatea	Numărul absolut	35	1	4	0
	Pondere %	87,5	2,5	10	0
AVC	Numărul absolut	37	1	2	0
	Pondere %	92,5	2,5	5	0
IM	Numărul absolut	39	1	0	0
	Pondere %	97,5	2,5	0	0
DZ	Numărul absolut	35	4	1	0
	Pondere %	87,5	10	2,5	0

Notă: HTA - hipertensiune arterială; AVC - accident cerebral vascular; IM - infarct miocardic; DZ - diabet zaharat

În conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie în managementul Hipertensiunii Arteriale la copii și adolescenți (ESC 2016) la 47 din copii

(62,7%) a fost determinată HTA gr. I, iar 28 din copii (37,3%) au avut HTA gr II (tabelul 5).

Tabelul 5

Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladii

Severitatea maladii	Nr. absolut	Pondere (%)
HTA gradul I	47	62,7
HTA gradul II	28	37,3
Total	75	100%

Studiile epidemiologice au stabilit rolul prematurității și masei la naștere asupra programării hipertensiunii arteriale la vârsta de adult [16]. În cercetarea noastră o pondere mai mare de prematuri a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ (42,5%) comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- (40%). Cei născuți la termen au constituit 52,5% din lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 54,3% din cei hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-. Suprapurtați s-au născut 5% din copiii

hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 5,7% de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- ($\chi^2 1,289$; $p > 0,05$) (figura 2).

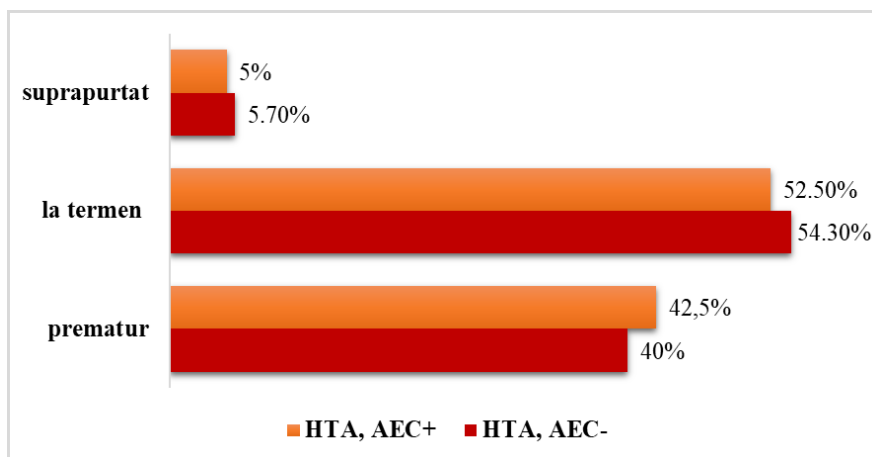


Fig. 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de termenul nașterii
Notă: prematur ≤ 37 săptămâni; la termen 38-41 săptămâni; suprapurtat > 42 săptămâni

Masa mică la naștere, de asemenea, s-a constatat a fi un factor important în sănătatea cardiovasculară de viitor a copilului. O masă la naștere $< 2500\text{g}$ a fost stabilită la 8 (20%) copii din lotul pacienților hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și la 11 (31,4%) dintre copiii hipertensivi,

supraponderali, obezi, AEC-. Totodată o masă ponderală la naștere în limitele normalului (2500-4300g) au avut 32 (80%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 24 (68,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- ($p > 0,05$) (figura 3).

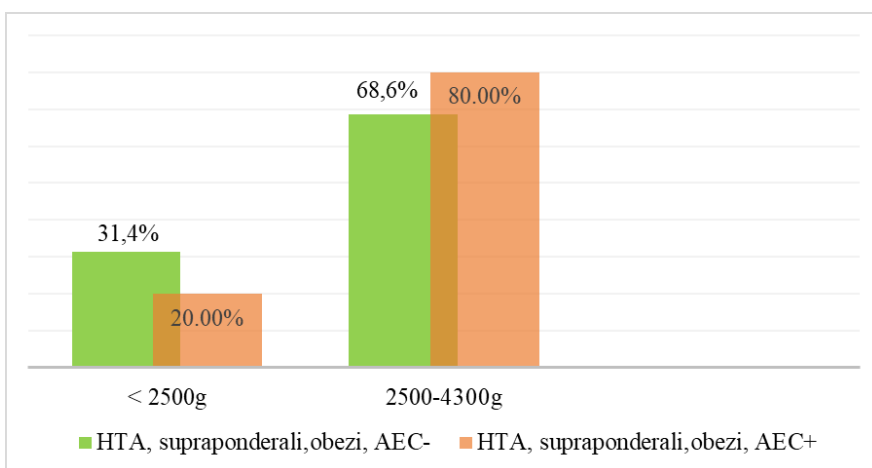


Fig. 3. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de masa la naștere

Cercetările ultimilor ani au demonstrat că alăptarea la sân (alimentația naturală) este un factor important de protecție împotriva hipertensiunii, dislipidemiei și obezității în timpul copilăriei și adolescenței, iar OMS promovează alimentația exclusivă la sân cel puțin primele 6 luni de viață. În studiul nostru de alimentație naturală au beneficiat doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-. Evaluarea duratei alimentației naturale a desemnat că, au fost alimentați la sân < 3 luni, 19 (47,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 17 (48,6%) copii hipertensivi,

supraponderali, obezi, AEC-. Au fost alimentați la sân în decurs de 3-6 luni – 16 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 14 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-. De o alimentație naturală mai mare de 6 luni au beneficiat doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- ($\chi^2 0,022$; $p > 0,05$) (tabelul 6).

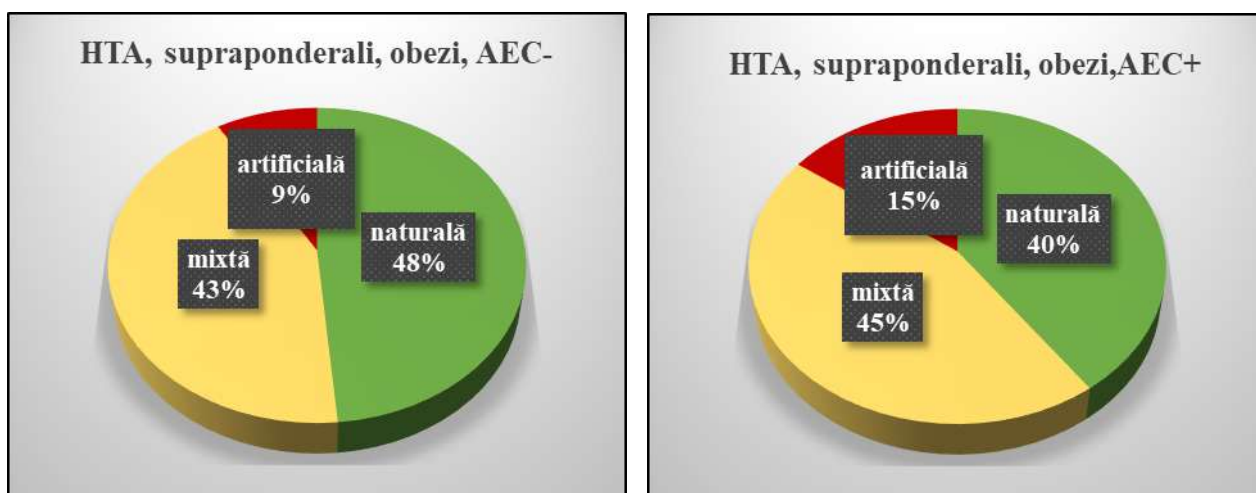
Tabelul 6

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata alimentației naturale

Durata alimentației naturale	Lotul I HTA, supraponderali, obezi, AEC- (N=35)		Lotul II HTA, supraponderali, obezi, AEC+ (N=40)		χ^2	p
	N	%	N	%		
0 - 3 luni	17	48,6	19	47,5	0,022	>0.05
3 - 6 luni	14	40,0	16	40,0		
>6 luni	4	11,4	5	12,5		

Alimentații mixt (alăptare la sân și amestecuri adaptate) au fost 18 (45%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 15 (42,9%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- . La alimentație artificială au fost

6 (15%) din copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 3 (8,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- (χ^2 0,974; p >0,05) (figura 4).



Notă: χ^2 0,974; p > 0,05

Fig. 4. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de tipul alimentației în primele 6 luni de viață

Evaluarea duratei alimentației naturale în funcție de masa la naștere, în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+, a evidențiat că majoritatea copiilor (n=7; 87,5%) născuți cu masa mică (<2500g) au fost alimentați doar 3 luni, 1copil (12,5%) a fost alimentat cu o durată de 3-6 luni și nici un copil nu a beneficiat de o alimentație

naturală cu o durată mai mare de 6 luni. Totodată 12 copii (37,5%) născuți cu o masă normală au fost alimentați la sân < 3 luni, 15 (46,9%) copii au fost alimentați cu o durată de 3-6 luni, și doar 5 (15,6%) copii au fost alimentați >6 luni, datele fiind statistic concludente (p<0,05) (tabelul 7).

Tabelul 7

Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale în funcție de masa la naștere la copiii HTA, supraponderali, obezi, AEC+

HTA, supraponderali, obezi, AEC+								
		Masa la naștere				Total		p
		<2500g		2500 – 4300g		N	%	<0,05
		N	%	N	%			
Durata alimentației naturale	0 - 3 luni	7	87,5	12	37,5	19	47,5	
	3 - 6 luni	1	12,5	15	46,9	16	40	
	>6 luni	-	-	5	15,6	5	12,5	
Total		8	100	32	100	40	100	

Cât privește lotul copiilor cu HTA, supraponderali, obezi, AEC- am constatat că, 9 (81,8%) copii cu masa mică la naștere și 8 (33,3%) copii cu masa normală la naștere, au fost alimentați < 3 luni. Nici un copil din cei născuți cu masa mică nu au fost alimentați 3-6 luni, comparativ cu

cei născuți cu masa normală (n=14; 58,3%). Cu o durată >6 luni au fost alimentați la sân 2 (18,2%) copii cu masa mică la naștere și 2 (8,3%) din copii cu masa normală la naștere, datele fiind semnificativ statistice (p<0,05) (tabelul 8) .

Tabelul 8

Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale în funcție de masa la naștere la copiii cu HTA, supraponderali, obezi, AEC-

HTA, supraponderali, obezi, AEC-								
		Masa la naștere				Total		p
		<2500g		2500 – 4300g		N	%	<0,05
		N	%	N	%			
Durata alimentației naturale	0 - 3 luni	9	81,8	8	33,3	17	48,6	
	3 - 6 luni			14	58,3	14	40	
	>6 luni	2	18,2	2	8,3	4	11,4	
Total		11	100	24	100	35	100	

Discuții. Prevalența crescândă a hipertensiunii arteriale pediatrice primare și urmărirea acesteia în hipertensiunea arterială adultă, indică importanța determinării patogeniei sale pentru inițierea în timp util a unor măsuri adecvate de prevenție, diagnostic și tratament. Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară este un factor de risc nemodificabil puternic asociat cu hipertensiunea arterială și pare să joace un rol relevant în dezvoltarea anomaliilor metabolice. Studiul realizat în Sri Lanka (2015) pe un număr de peste 5000 de pacienți, utilizând analiza de regresie logistică, a dovedit o puternică asociere a istoricului familial agravat cu HTA (OR: 1.29; 95% CI:1.13-1.47), obezitatea (OR:1,36;95% CI: 1.27–1.45) și

sindromul metabolic (OR:1.19; 95 % CI: 1.08–1.30) [17]. Studiul observațional brazilian, pe un eșantion de 157 de școlari cu vârsta de 10-19 ani cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară, a determinat asocierea dintre istoricul familial agravat atât cu hipertensiunea arterială (p<0,05), precum și cu obezitatea (p<0,001) [18]. Cercetarea realizată în SUA (2018), pe un număr de 153 de familii, ținta căreia a fost determinarea agregării familiale ale hipertensiunii arteriale esențiale printre rudele de gradul întâi ale copiilor cu HTA, a determinat un risc de peste 3 ori mai mare de a realiza hipertensiune arterială la copiii cu istoric familial agravat prin HTA în cazul ambilor părinți și de două ori în cazul când, de HTA

suferea doar un părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85–7,12) [19]. În cercetarea noastră, la copiii hipertensivi cu exces ponderal, un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost determinată la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un istoric familial agravat în două generații de rudenie. Hipertensiunea arterială a fost stabilită la 70% din tați, la 20% mame, iar în 10% la ambii părinți. Cât privește obezitatea, aceasta a fost constatată la 20% dintre tați, la 25% mame și în 12,5% cazuri la ambii părinți.

Greutatea mică la naștere este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale ulterioare [20]. Studiile epidemiologice arată că, copiii născuți cu greutate corporală mică pentru vârsta gestațională prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară [21]. Knop MR et al. au realizat o metaanaliză a 135 de studii care a inclus 7 646 267 de participanți și a avut drept scop evaluarea greutății la naștere asupra dezvoltării ulterioare a hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și altor patologii cardiovasculare. S-a constatat că, greutatea la naștere <2,5 kg a fost asociată cu 30% (OR: 1,30, IC 95%: 1,16–1,46), risc crescut de hipertensiune arterială comparativ cu greutatea la naștere $\geq$ 2,5 kg [8]. Studiul realizat în Sri-Lanka pe un eșantion de 15000 de respondenți, selectați într-o perioadă de 15 ani (1950–1965), identificați cu masa mică la naștere, a stabilit o asocieră semnificativă a masei mici la naștere cu TAS ridicată (OR = 2,89; CI 95%: 1,01 până la 8,25; P = 0,04) și hipertensiune arterială (OR = 3,15; IC 95%: 1,17 până la 9,35; P = 0,03) [22]. În studiul nostru, o masă mică la naștere a fost stabilită în 20% cazuri la copiii cu istoric familial agravat și în 32,5% cazuri la copii fără istoric familial de boli cardiovasculare.

Prematuritatea prezintă un factor de risc major pentru hipertensiune și obezitate, cu pericole crescând odată cu scăderea vârstei gestaționale [23]. Studiul de cohortă, realizat în Finlanda de Nord pe un eșantion de 376 de adulți tineri născuți prematur, care a avut ca scop cercetarea riscului cardiometabolic, a stabilit că, adulții tineri născuți prematur au avut procent mai mare de țesut adipos, circumferința taliei și tensiunea arterială în comparație cu lotul de control [24]. O altă cercetare realizată de Yu-Ting Huang et al. în Taiwan care a inclus 37,119 sugari prematuri, 3,386 sugari cu vârsta gestațională mică și 162,020 născuți la termen au investigat riscul apariției hipertensiunii, diabetului zaharat și hiperlipidemiei. Cohorta de prematuri și sugari cu vârsta gestațională mică au avut un risc semnificativ crescut de a dezvolta hipertensiune arterială (HR = 3,24, 95% CI = 1,58–6,67), diabet zaharat tip 1 (HR = 1,80, 95% CI = 1,05–3,07) și hiperlipidemie (HR = 2,14, IC 95% = 1,29–3,52), comparativ cu grupul de

control [11]. În cercetarea noastră o pondere mai mare de prematuri a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ (42,5%) comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC- (40%).

Diversitatea și complexitatea ingredientelor bioactive a laptelui uman se extind cu mult peste o simplă alimentație naturală a copilului. Tehnologiile moderne, medicina moleculară și supravegherea clinică, au permis descoperirea unei informații mai ample despre proprietățile specifice ale alimentației naturale, mecanismele de acțiune ale componentelor individuale și semnificația lor pentru sănătatea umană [25]. Lucrarea realizată de Amorim Rde et. al., pe un eșantion de 378 de copii urmăriți până la vârsta de opt ani, a demonstrat valori mai mari ale TAS cu 12,6% și a circumferinței taliei cu 9,5% la cei alimentați natural doar în primele două luni de viață, comparativ cu cei alimentați mai mult de 6 luni [26]. Într-un studiu longitudinal care a inclus 11,980 de copii cu vârstă medie de 11 ani, s-a constatat că doar 43% din copii au fost alimentați natural în primul an de viață. Analiza comparativă a grupului de copii alimentați natural a demonstrat valori semnificativ mai mici ale TAS (b = - 1,39 mmHg; 95% CI - 1,97, - 0,81), TAD (b = - 0,79 mmHg; 95% CI - 1,26, - 0,33), trigliceridelor (b = - 0,08; IC 95% - 0,1, - 0,05) și mai mare ale HDL (b = 0,95 mg / dL; IC 95% 0,33, 1,56) comparativ cu cei care au fost la alimentație artificială [27]. În cercetarea noastră de alimentație naturală au beneficiat doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-. De asemenea, am definitivat că alimentați natural mai mult de 6 luni au fost doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, AEC-.

Prin urmare, copiii cu istoric familial agravat prin HTA și factori de risc postnatali formează un grup ușor de identificat, iar încurajarea alimentației exclusive la sân, în special în primele 6 luni de viață ale copilului, sunt parte componentă a măsurilor preventive și nutriționale, în dezvoltarea hipertensiunii arteriale, excesului de greutate și obezității - probleme actuale de sănătate publică globală.

Concluzii.

1. Hipertensiunea arterială reprezintă un impediment major în sănătatea publică mondială și câștigă rapid teren în populația pediatrică.
2. Pe lângă factorii de risc contribuabili tradiționali, istoricul familial agravat reprezintă un factor de risc

nemodificabil, puternic asociat cu hipertensiunea arterială și joacă un rol substanțial în realizarea acesteia.

3. Estimarea factorilor de risc postnatali a evidențiat că prematuri s-au născut 42,5% din cei cu anamneză familială agravată, au avut o masă mică la naștere 20% dintre aceștia, iar cea mai mare parte din ei (47,5%) au fost alimentați natural doar primele trei luni de viață. Evaluarea duratei alimentației naturale în funcție de masa la naștere a evidențiat faptul că 87,5% din copiii cu masa mică la naștere au fost alimentați natural doar 3 luni. Datele obținute sugerează faptul că un anamneză familială agravată prin patologie cardiovasculară în consonanță cu factorii de risc postnatali au un rol remarcabil asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale.

Bibliografie.

1. www. Who.int
2. Elke Wühl. Hypertension in childhood obesity. Acta paediatrica. Volume108, Issue1. Pages 37-43., 2018 <https://doi.org/10.1111/apa.14551>.
3. Kelly R, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. *Adolesc Health Med Ther*. 2015;6:171-187.
4. Wang M, Kelishadi R, Khadilkar A, et al. Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2020;34(4):319-325. doi:10.1038/s41371-019-0215-x.
5. Sami A Sanjad. Recent Developments in Pediatric Hypertension: Emphasis on Epidemiology, Etiology and Pathogenesis. *BAOJ Pediat*.2016. 2: 028.
6. Gomez Tejeda, Jairo Jesús; Perez Abreu, Manuel Ramón; . Family aggregation of arterial hypertension. *Rev haban cienc méd* [online]. 2021, vol.20, n.2, e3509. Epub 10-Maio-2021. ISSN 1729-519X.
7. Monisha Gupta-Malhotra, Syed Shahruck Hashmi, Michelle S. Barratt, Dianna M. Milewicz & Sanjay Shete (2018) Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension, *Blood Pressure*, 27:5, 289-296.
8. Knop MR, Geng TT, Gorny AW, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(23):e008870. doi:10.1161/JAHA.118.008870]
9. Aneta Weres, Joanna Baran, Ewelina Czenczek-Lewandowska, Justyna Leszczak and Artur Mazur. Impact of Birth Weight and Length on Primary Hypertension in Children. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 4649; doi:10.3390/ijerph16234649
10. Chatmethakul T, Roghair RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and

prematurity. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T21-T32. doi:10.1530/JOE-18-0687.

11. Yu-Ting Huang, Hsiang-Yu Lina, Chung-Hsing Wang, Bai-Horng Sua, c, Che-Chen Lin. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatrics and neonatology*.2018; vol.59, issue2, p.147-153.

12. Cocco, Daniele, Claudio Barbanti, Pier Paolo Bassareo and Giuseppe Mercurio. “Cardiovascular prevention beyond traditional risk factors: the perinatal programming.” *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2018;7(2):e070203 www.jpnm.com Open Access eISSN: 2281-0692

13. Al Salmi I, M. Shaheen FA, Hannawi S. Birth weight, gestational age, and blood pressure: Early life management strategy and population health perspective. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019;30:299-308

14. Kozeta Miliku, Theo J. Moraes, Allan B. Becker, Piushkumar J. Mandhane, Malcolm R. Sears, Stuart E. Turvey, Padmaja Subbarao, and Meghan B. Aza. Breastfeeding in the First Days of Life Is Associated With Lower Blood Pressure at 3 Years of Age. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e019067

15. E. Lubre et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents 2016.

16. Megan R. Sutherland et. al. Preterm Birth and Hypertension Risk The Oxidative Stress Paradigm. *Hypertension*. 2014;63:12-18.

17. Priyanga Ranasinghe, Dilini N. Cooray, and Prasad Katulanda. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMP Public Health*.2015;15:576. Doi: 10.1186/s12889-015-1927-7.

18. Flavio Figueirinha Gesmar Volga Haddad Herdy. High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. vol.30 no.3 Rio de Janeiro May/June 2017.

19. Gupta-Malhotra M¹, Hashmi SS², Barratt MS³, Milewicz DM⁴, Shete S. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. *Blood Press*. 2018 Oct;27(5):289-296. doi: 10.1080/08037051.2018.1463818. Epub 2018 Apr 26.

20. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Lawlor DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. *Hypertension*. 2013;62(3):614-620. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01513.

21. Zhou, Y., Qian, Z., Vaughn, M. G., Boutwell, B. B., Yang, M., Zeng, X. W., Liu, R. Q., Qin, X. D., Zhu, Y.,

& Dong, G. H. (2016). Epidemiology of elevated blood pressure and associated risk factors in Chinese children: the SNEC study. *Journal of human hypertension*, 30(4), 231–236. <https://doi.org/10.1038>

22. Ediriweera, D.S., Dilina, N., Perera, U. *et al.* Risk of low birth weight on adulthood hypertension - evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 17, 358 (2017).

23. Chatmethakul T, Roghair RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. *J Endocrinol.* 2019;242(1):T21-T32. doi:10.1530/JOE-18-0687.

24. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, *et al.* Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol.* 2015;181(11):861-873. doi:10.1093/aje/kwu443.

25. Grzelak, Teresa *et al.* “The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives.” *Przegląd gastroenterologiczny* vol. 9,1 (2014): 4-10.

26. Amorim Rde J, Coelho AF, *et.al.* Is breastfeeding protective for blood pressure in schoolchildren? A cohort study in northeast Brasil. *Breastfeed Med.* 2014; 9(3): 149-156.

27. Umer A, Hamilton C, Edwards RA, *et al.* Association Between Breastfeeding and Childhood Cardiovascular Disease Risk Factors. *Matern Child Health J.* 2019;23(2):228-239. doi:10.1007/s10995-018-2641-8.

© SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹, FEGHIU LUDMILA¹, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, REVENCO NINEL^{1,2}, GROPPA ST.^{1,3}

SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, LUPUȘOR
NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹, FEGHIU LUDMILA¹, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2},
RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, REVENCO NINEL^{1,2}, GROPPA ST.^{1,3}

RESURSE DE AMELIORARE A DEZVOLTĂRII COPILOR CU UNELE PATOLOGII GENETICE

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Cuvinte cheie: boli genetice, sindromul Down, sindromul Martin-Bell, diagnostic, dezvoltare psihoneurologică.

Introducere. În lucrare sunt analizate unele aspecte privind dezvoltarea copiilor cu vârstă de până la 3 ani cu sindroamele Down și Martin-Bell (X-fragil), în contextul aplicării resurselor medicale de ameliorare (psihologice și pedagogice). **Scopul studiului** constă în cercetarea procesului de dezvoltare a copiilor cu sindroamele Down și Martin-Bell pe parcursul primilor trei ani de viață utilizând resurse medicale, psihologice și pedagogice de ameliorare. **Material și metode.** A fost studiat un eșantion de 168 de copii cu vârstă între 1 lună și 3 ani cu sindroamele Down (85 copii) și Martin-Bell (83 copii). Potrivit criteriului de vârstă, cei 83 copii cu sindromul X-fragil au fost repartizați astfel: a) 0-1 an – 29 copii; b) 1-2 ani – 28 copii; c) 2-3 ani – 26 copii. Copiii din fiecare grupă de vârstă au fost împărțiți în două subgrupuri aproximativ egale ca număr: eșantionul de control (E.C.) și eșantionul de formare (E. F.). Studiul experimental și de diagnostic s-a realizat în cadrul consultului medico-genetic de la Institutul Mamei și Copilului și s-a desfășurat în trei stadii: (A) identificarea grupului țintă; (B) testarea și (C) retestarea și monitorizarea. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat după testele neparametrice Mann-Whitney U și Wilcoxon. **Rezultate.** În urma analizei rezultatelor cercetării s-a apreciat persistența retardului sever în aspect psiho-medical la copiii cu sindromul Down, exprimate prin dezvoltarea insuficientă a tuturor proceselor și sferelor psihice. Retardul neuropsihic și fizic la copiii cu sindromul Down nu a fost atât de evident pe parcursul primului an de viață, comparativ cu copiii normali, datorită resurselor biologice și potențialului înăscut determinat individual la acești copii. Conform studiului, deficiențele copiilor cu sindromul Down devin mai evidente după vârsta de un an. Referitor la sindromul X-fragil, evaluarea rezultatelor experimentale a permis identificarea particularităților individuale de dezvoltare psihologică a acestor copii la vârsta fragedă. Rezultatele studiului experimental au demonstrat că acești copii au insuficient dezvoltate procesele mentale, precum cele cognitive și emoțional-volitiv, în timp ce motilitatea este mai puțin afectată. Este evident că copiii cu sindromul X-fragil pot fi recuperabili, necesitând multiple intervenții corecționale cu scop de facilitare a reabilitării timpurii. **Concluzii.** Dezvoltarea domeniului psiho-motor constituie o premisă importantă în vederea atingerii unor optimizări în ceea ce privește formarea și dezvoltarea altor aspecte neuro-psihice. Aplicarea timpurie a resurselor medicale și psiho-pedagogice la copiii cu sindroamele Down și X-fragil, determină corecția și ameliorarea dezvoltării și succesul în reabilitare în perioadele următoare de viață. Sporirea nivelului de informare a familiilor care au copii cu patologii neurogenetice reprezintă un aspect relevant pentru optimizarea proceselor de recuperare, facilitând corecția dezvoltării acestor copii.

SUMMARY

RESOURCES FOR IMPROVING CHILDREN'S DEVELOPMENT WITH SOME GENETIC PATHOLOGIES

Keywords: genetic disease (GD), Down syndrome, Martin-Bell syndrome, diagnosis, psychoneurological development.

Background. In the study are analyzed several aspects concerning development of children till three years old with Down and Martin-Bell (fragil-X) syndromes in the context of applying of medical resources (psychological and pedagogic). *Scope of research* consists in studying of development process of children with Down and Martin-Bell syndromes in first three years of their life, using medical, psychological and pedagogic resources of amelioration. *Material and methods.* Was studied a group of 168 children till three years old with Down (85 children) and Martin-Bell (83 children) syndromes. According to the age criterion, the 83 children with X-fragile syndrome were distributed as follows: a) 0-1 year - 29 children; B) 1-2 years - 28 children; C) 2-3 years - 26 children. The children from each age group were divided approximately equally into two subgroups: the control group (C.G.) and the studying group (S.G.). Experimental research and diagnosis was occurred in medical-genetic counseling in the Institute of Mother and Child and took place in three stages: A. identifying of target group, B. training and C. post training supervising. The statistical processing of the results was performed with nonparametric Mann-Whitney U and Wilcoxon tests. *Results.* Research results demonstrate persistence of severe retardation of children with Down syndrome in psycho-medical aspect, related to insufficient development of all psychical processes and spheres. Psycho-physical retardation of children with Down syndrome is not so clear during first year of life, comparing with normal children, due to biological resources and to the inborn potential of individuals. Deficiency of children with Down syndrome becomes more evident after the age of one-year-old. Cognitive-verbal behavior is most affected in children with Down syndrome, followed by psycho-motional and social-affective behaviors. Evaluating of the experimental results led to identifying individual-psychological features of children's development till three years old with Martin-Bell syndrome. According to the experimental data, was demonstrated that these children have insufficiently developed mental processes as well as cognitive and emotional-volitional immaturity, while motility is less affected. Became clear that children with fragile X syndrome are recoverable, but they need recovery and correctional interventions to facilitate earlier subsequent rehabilitation. *Conclusions.* Development of psycho-motional sphere represents an important premise for achieving sustainable increasing of formation-development of other neuro-psychic spheres. Earlier applying of medical, psychological and pedagogical resources determines the success in rehabilitation and improvement of development of children with Down and Martin-Bell syndromes. Increasing awareness and informing of families, parents and relatives of children with neurogenetic diseases represents a relevant issue for facilitating the development process of these children.

РЕЗЮМЕ

РЕСУРСЫ УЛУЧШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С НЕКОТОРЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Ключевые слова: генетическое заболевание (ГЗ), синдром Дауна, синдром Мартина-Белла, диагностика, психоневрологическое развитие.

Актуальность. В исследовании проанализированы некоторые аспекты развития детей до трех лет с синдромами Дауна и Мартина-Белла в контексте применения медицинских ресурсов (психолого-педагогических). Объем исследования заключается в изучении процесса развития детей с синдромами Дауна и Мартина-Белла в первые три года их жизни с использованием медицинских и психолого-педагогических средств оздоровления. *Материал и методы.* Обследована группа из 168 детей в возрасте до трех лет с синдромами Дауна (85 детей) и Мартина-Белла (83 ребенка). По возрастному критерию 83 ребенка с X-фрагильным синдромом распределились следующим образом: а) 0-1 год - 29 детей; б) 1-2 года - 28 детей; в) 2-3 года - 26 детей. Дети каждой возрастной группы были примерно поровну разделены на две подгруппы: контрольную (КГ) и обучающую (ОГ). Экспериментальное исследование и диагностика происходили в медико-генетическом консультировании Института матери и ребенка и проходили в три этапа: А. определение целевой группы, Б. обучение и В. посттренинговое сопровождение. Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрических U-критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. *Результаты.* Результаты исследования свидетельствуют

о стойкости тяжелой умственной отсталости детей с синдромом Дауна в психомедицинском аспекте, связанной с недостаточным развитием всех психических процессов и сфер. Психофизическая отсталость детей с синдромом Дауна на первом году жизни не столь выражена по сравнению с нормальными детьми, что обусловлено биологическими ресурсами и врожденным потенциалом личности. Дефицит у детей с синдромом Дауна становится более очевидным после годовалого возраста. У детей с синдромом Дауна больше всего страдает когнитивно-вербальное поведение, за ним следуют психоэмоциональное и социально-аффективное поведение. Оценка результатов эксперимента позволила выявить индивидуально-психологические особенности развития детей до трех лет с синдромом Мартина-Белла. По экспериментальным данным показано, что у этих детей недостаточно развиты психические процессы, а также познавательная и эмоционально-волевая незрелость, при этом двигательная активность нарушена в меньшей степени. Выяснилось, что дети с синдромом ломкой X-хромосомы излечимы, но нуждаются в восстановительно-коррекционных мероприятиях для облегчения более ранней последующей реабилитации. *Выводы.* Развитие психомоторной сферы является важной предпосылкой для достижения устойчивого повышения становления-развития других нервно-психических сфер. Раннее применение медицинских и психолого-педагогических ресурсов определяет успех реабилитации и улучшения развития детей с синдромами Дауна и Мартина-Белла. Повышение осведомленности и информирование семей, родителей и родственников детей с нейрогенетическими заболеваниями представляет собой актуальную проблему для облегчения процесса развития этих детей.

Introducere. Protecția și asigurarea dezvoltării copiilor cu unele patologii genetice însoțite de întârziere în dezvoltarea mentală, reprezintă un subiect de bază în cadrul programului mondial de acțiune privind persoanele cu dizabilități (Rezoluția Adunării Generale ONU nr. 37/52 din 1982). În acest context, corecția și ameliorarea dezvoltării psihofizice, a stării generale de sănătate a copiilor, mai ales a celor cu deficiențe mentale ereditare (DME) în vârstă de până la trei ani, trebuie să devină preocuparea prioritară nu doar a specialiștilor înguști, fie neurologi, psihologi, pedagogi, geneticieni, biologi sau medici, ci, de asemenea, trebuie să-și facă loc printre prioritățile de investigație a întregului spectru al universului științific [1, 2]. Apariția teoriilor psihogenetice în cadrul științelor socio-medice, precum creșterea și dezvoltarea ei, este bazată pe argumentarea și fundamentarea științifică a cauzelor ereditare ale unor astfel de boli, precum: sindromul X-fragil, fenilcetonuria, sindromul Prader-Willi, sindromul Cornelia de Lange, distrofiile musculare progresive Duchenne și Becker, sindromul Down, boala Willson, neurofibromatoza etc. [5, 11].

Corecția și ameliorarea stării pacienților cu astfel de maladii este insuficientă și incompletă în cazul în care se recurge doar la unul dintre tipurile cunoscute de resurse de ameliorare, precum: cele medicale (cel mai frecvent), cele pedagogico-educative sau psihologice [3, 9]. Pentru păstrarea șanselor la o recuperare profundă și durabilă a acestor maladii se impune utilizarea paralelă a tuturor resurselor de corecție și ameliorare cunoscute. Din totalitatea formelor clinice ale bolilor genetice merită evidențiată una dintre cele mai frecvent întâlnite afecțiuni genetice însoțite de retard mental: sindromul X-fragil (sau maladia Martin – Bell) ce reprezintă o afecțiune ereditară dominantă, lincată de cromozomul X. Se atestă că

indiferent de zona geografică, originea etnică și starea socio-economică, un bărbat din 4000 și o femeie din 6500 sunt afectați de sindromul X-fragil [6, 10]. Această rată a frecvenței plasează sindromul X-fragil pe poziția a doua, după sindromul Down, în ierarhia cauzelor întârzierii mentale ereditare și, totodată, printre cele mai răspândite afecțiuni genetice. Dintre toate anomaliiile cromozomiale însoțite de tulburări psihoneurologice, merită a fi evidențiat într-un aspect aparte sindromul Down, care este considerat a fi și cea mai des întâlnită anomalie cromozomială numerică, având drept factori etiologici mutații cromozomiale – non-disjuncțiile în procesul meiozei și mitozei, ca și unele mutații genomice [4, 7]. Cercetările citogenetice descriu trei variante de cariotip anormal al acestei maladii: trisomia omogenă, translocția neechilibrată și în mozaic.

Resursele de ameliorare ale dezvoltării copiilor cu patologii genetice (PG), reprezintă un aspect de o deosebită actualitate pentru medicina contemporană și constituie un obiect extrem de valoros al studiului științific [8, 11]. Este cunoscut că în perioada de vârstă de până la trei ani, copiii cu unele patologii genetice sunt mai receptivi la efortul de recuperare și psihocorecție. Civilizația contemporană, prin obiectivul și menirea sa exclusivistă pe de o parte, tinde să accelereze ritmurile vieții: tehnice, informatice, sociale, politice, militare, biologice, psihice etc., iar pe de altă parte, tocmai din această cauză, prin ridicarea nivelului intelectual minim, involuntar, tinde să excludă din circuitul social, ca și din sfera concurențială, o bună parte din populație, incluzând persoane cu dizabilități și necesități speciale, categorie ce înregistrează, îndeosebi pe parcursul ultimilor ani, o creștere semnificativă. Ajutorul și asistența psihopedagogică și medicală acordată cât mai precoce, chiar în primele clipe de viață

sau poate mai devreme, prin profilaxia și preîntâmpinarea apariției unor astfel de malformații și maladii, poate salva vieți și este necesar să devină prioritară între multitudinea de resurse de ameliorare a stării persoanelor afectate de PG. Astfel, formarea-dezvoltarea comportamentelor psihice de bază la copiii cu PG trebuie efectuată începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice, utilizând diferite tipuri de resurse de ameliorare: psihologice, pedagogice și medicale.

Scopul lucrării constă în determinarea particularităților de dezvoltare a copiilor de până la trei ani cu sindromul Down și sindromul X-fragil și stabilirea strategiei medico-psihopedagogice de ameliorare a dezvoltării acestor copii prin utilizarea resurselor medicale, psihologice și pedagogice.

Material și metode. În lotul de studiu a fost inclus un eșantion de 168 de copii cu vârstă între 1 lună și 3 ani cu sindromul Down (85 copii) și Martin-Bell (83 copii). Potrivit criteriului de vârstă, cei 83 copii cu sindromul X-fragil au fost repartizați astfel: 0-1 an – 29 copii; 1-2 ani – 28 copii; 2-3 ani – 26 copii. Copiii din fiecare grupă de vârstă au fost împărțiți în două subgrupuri aproximativ egale ca număr: eșantionul de control (E.C.) și eșantionul de formare (E. F.). Studiul experimental și de diagnostic s-a realizat în cadrul consultului medico-genetic și s-a desfășurat în trei stadii: identificarea grupului țintă; testarea; retestarea și monitorizarea. S-au utilizat metode practice precum:

Consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – copii cu sindromul Martin-Bell și sindromul Down; 2. anamneza eredocolaterală a familiilor copiilor cercetați, culegerea informației primare; 3. testarea-evaluarea inițială a aspectelor psiho-motor, socio-afectiv și cognitiv-verbal ale copiilor incluși în studiu; 4. consilierea psiho-medicală a familiilor copiilor cu sindromul Martin-Bell și sindromul Down și stimularea diferențiată a dezvoltării comportamentelor psihice de bază: cognitiv-verbal, psiho-motor și socio-afectiv; 5. retestarea copiilor cercetați și compararea rezultatelor experimentale; 6. metode statistice neparametrice de prelucrare a datelor – testul Mann-Whitney U și testul Wilcoxon.

Experimentul de constatare (EC). S-a desfășurat la Institutul Mamei și Copilului (IMȘIC), Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CSRGM) pe o perioadă de 10 zile calendaristice, similar cu durata experimentului de control. Majoritatea copiilor, examinați în cadrul experimentului de constatare erau, periodic (o dată la 3 luni), internați în secțiile de Neurologie ale IMȘIC, pentru tratament și reabilitare, ceea ce a facilitat

mult organizarea experimentelor de constatare și control. În cadrul EC a fost aplicat individual, un set de 8 probe: 6 probe generale și 2 probe suplimentare, în funcție de specificul PG (sindromul X-fragil), cu scopul de a evalua detaliat tulburările comportamentale și de a aprecia dizabilitățile prezente în vederea corecției acestora prin intermediul aplicării unor metode de ameliorare.

Programul psihopedagogic experimental de formare a fost aplicat individual. A inclus în total 41 copii cu sindromul X-fragil repartizați în trei subgrupuri de vârstă: 5-9 luni; 1 an - 1 an și 9 luni; 2 ani - 2 ani și 9 luni.

Programul psihopedagogic a cuprins un sistem de exerciții și tehnici orientat spre ameliorarea procesului de dezvoltare a acestor copii, segmentat pe trei direcții psihocomportamentale: psiho-motorie, socio-afectivă și cognitiv-verbală.

Rezultate. În prima etapă a EC, efectuat prin intermediul consultului medico-genetic, am identificat grupul țintă – copiii cu s. Down și s. X-fragil, până la trei ani. Rezultatele experimentale au confirmat faptul că dintre toți pacienții cu PNG, copiii cu s. Down și s. X-fragil a constituit grupul cel mai semnificativ. Examinarea particularităților de dezvoltare a copiilor cu s. Down și s. X-fragil, în cadrul experimentului de constatare, s-a realizat în baza a 8 probe specifice, de evaluare a dezvoltării celor trei comportamente psihice de bază, stabilite pentru fiecare sferă psihică, categorie de vârstă și formă clinică a patologiei genetice. Datele obținute în baza realizării probelor au fost analizate și comparate cu normativele internaționale ale dezvoltării neuropsihice.

În primul an de viață, la copilul cu patologii genetice, retardul neuropsihic nu este evident, comparativ cu copiii normali, ceea ce se datorează resurselor biologice, potențialului înăscut al fiecărui individ. După vârsta de un an, deficiențele copiilor cu s. Down și s. X-fragil devin tot mai evidente. La copiii cu s. Down și s. X-fragil cel mai grav afectat este comportamentul cognitiv-verbal, urmat de cel psiho-motor și socio-afectiv.

Comparând cele două forme de PG, observăm că copiii cu s. Down, în vârstă de până la trei ani, prezintă, în primul rând, retard motor, urmat de imaturitatea sferei emoțional-volitive. La copiii cu s. X-fragil se constată, prioritar, imaturitatea sferei emoțional-volitive, în timp ce motricitatea este mai puțin afectată. Se atestă că acești copii cu s. X-fragil pot fi mai recuperabili decât cei cu s. Down, fapt confirmat printr-o dezvoltare naturală până la vârsta 2-3 ani, spre deosebire de copiii cu s. Down, care nu se dezvoltă aproape deloc după primul an de viață.

Tabelul 1

Datele experimentului de constatare: nivelul de dezvoltare a celor trei comportamente de bază la copiii cu sindromul Down și sindromul X-fragil, cu vârsta de până la 3 ani

Vârsta, ani	Comportamente	Psiho-motor		Socio-afectiv		Cognitiv-verbal		Psiho-motor și cognitiv-verbal	Socio-afectiv și cognitiv-verbal	Psiho-motor și cognitiv-verbal	Socio-afectiv și cognitiv-verbal
	Probe Eșantion	1	2	3	4	5	6	7		8	
								s. Down	s. X-fragil	s. Down	s. X-fragil
0-1	Standard	3,5	3,4	3,4	3,2	3,5	3,5	3,3	3,5	3,4	3,5
0-1	s. Down	0,27	0,2	0,33	0,27	0,2	0,2	0,17		0,13	
0-1	s. X-fragil	1,41	1,38	0,17	0,24	0,14	0,21	0,17		0,17	
1-2	Standard	3,4	3,5	3,5	3,4	3,5	3,5	3,4	3,6	3,5	3,4
1-2	s. Down	0,27	0,31	0,34	0,31	0,34	0,2	0,1		0,13	
1-2	s. X-fragil	1,40	1,40	0,25	0,18	0,32	0,32	0,22		0,18	
2-3	Standard	3,6	3,3	3,4	3,3	3,6	3,3	3,4	3,5	3,4	3,4
2-3	s. Down	0,39	0,31	0,27	0,15	0,23	0,11	0,15		0,19	
2-3	s. X-fragil	1,39	1,35	0,31	0,23	0,31	0,19	0,12		0,15	

Dezvoltarea naturală a comportamentului psiho-motor la copiii afectați de PG constituie o premisă importantă în vederea atingerii unor progrese în ceea ce privește formarea-dezvoltarea altor sfere psihice. Dezvoltând și diversificând sfera motorie la copiii cu s. Down și s. X-fragil, se aprofundează dezvoltarea și celorlalte structuri psihice și, în primul rând, a sferei socio-afective. Aspectele psiho-motor și socio-afectiv ale copilului cu PG, contribuie,

în mod direct, la integrarea și adaptarea optimă a acestuia la mediul de viață. Integrarea socială a unor astfel de copii trebuie concepută dintr-o perspectivă dinamică și complexă, ca un proces continuu, de lungă durată, ce implică principalele direcții în sfera dezvoltării psihice a copilului. În acest context, importanța rolului familiei, și anume al mamei, în realizarea unor rezultate semnificative în stimularea dezvoltării copilului este indiscutabilă.

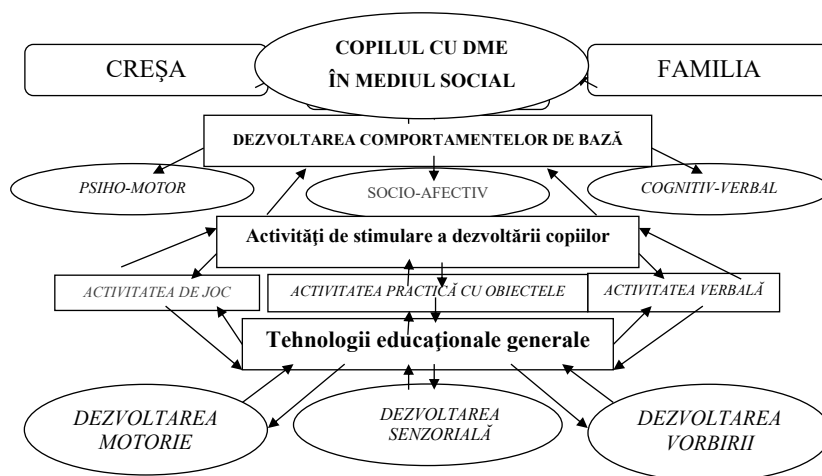


Fig. 1. Modelul utilizării resurselor psihopedagogice de ameliorare a dezvoltării copiilor cu deficiențe mentale ereditare.

Aplicarea metodică a resurselor de ameliorare a dezvoltării copiilor cu PNG este mai eficientă dacă este întreprinsă de timpuriu de către o echipă de diverși specialiști, în colaborare cu rudele și cu familia copilului. Utilizarea resurselor psihopedagogice de ameliorare a dezvoltării copilului cu DME se bazează, astfel, pe trei axe fundamentale, vizând în final dezvoltarea celor trei sfere psihocomportamentale, diferențiate pe trei nivele: 1) formarea tehnologiilor educaționale generale; 2) amplificarea activităților de stimulare a dezvoltării copilului; 3) dezvoltarea comportamentelor psihice de bază și integrarea lui socială mai eficace.

Programul psihopedagogic individual reprezintă un sistem de exerciții de ameliorare a dezvoltării psihocomportamentale a copiilor de vârstă fragedă cu s. Down și

s. X-fragil, adaptate după metoda Portage, dar modificate în funcție de caz, în dependență de forma clinică, vârsta copilului, gradul de dezvoltare. Fiecare exercițiu este în concordanță cu obiectivul general de ameliorare a dezvoltării, dar și cu specificul individual al fiecărui copil. Ședința-tip din cadrul programului individual psihopedagogic a inclus trei etape: 1. Etapa introductivă, inițială. 2. Etapa formativă, de aplicare a 10 probe. 3. Etapa de consolidare a deprinderilor și evaluare a abilităților. Rezultatele experimentale de control, sunt analizate, în comparație cu rezultatele experimentului de control (retest) și a experimentului de constatare (test). Veridicitatea rezultatelor obținute a fost confirmată prin analiza statistică a datelor (testarea semnificației statistice a rezultatelor după Mann-Whitney U și după Wilcoxon).

Tabelul 2

Rezultate comparative în experimentul de control (retest), ale eșantioanelor de formare și de control (testul Mann – Whitney U)

Comportament	Proba	Vârsta, ani	Standard	Forma DME	Eșantion de formare	Eșantion de control	P
Psiho-motor	1	0-1	3,5	s. Down	0,87	0,73	0,461
				s. X-fragil	2,14	1,4	0,001
		1-2	3,4	s. Down	0,72	0,47	0,275
				s. X-fragil	2,14	1,36	0,001
		2-3	3,6	s. Down	0,85	0,69	0,373
				s. X-fragil	2,15	1,77	0,060
	2	0-1	3,4	s. Down	0,87	0,73	0,483
				s. X-fragil	1,86	1,53	0,064
		1-2	3,5	s. Down	0,86	0,47	0,030
				s. X-fragil	2,07	1,64	0,011
		2-3	3,3	s. Down	1	0,39	0,011
				s. X-fragil	2	1,46	0,010
Socio-afectiv	3	0-1	3,4	s. Down	0,8	0,6	0,237
				s. X-fragil	0,86	0,47	0,128
		1-2	3,5	s. Down	0,86	0,47	0,030
				s. X-fragil	0,93	0,29	0,002
		2-3	3,4	s. Down	1	0,39	0,004
				s. X-fragil	1	0,31	0,001

	4	0-1	3,2	s. Down	0,67	0,53	0,464
				s. X-fragil	0,86	0,47	0,061
		1-2	3,4	s. Down	0,79	0,47	0,082
				s. X-fragil	0,86	0,43	0,020
		2-3	3,3	s. Down	0,77	0,23	0,007
				s. X-fragil	1	0,46	0,010
Cognitiv-verbal	5	0-1	3,5	s. Down	0,6	0,47	0,472
				s. X-fragil	0,93	0,4	0,003
		1-2	3,5	s. Down	0,93	0,6	0,089
				s. X-fragil	1	0,43	0,004
		2-3	3,6	s. Down	0,69	0,46	0,243
				s. X-fragil	1	0,54	0,006
	6	0-1	3,5	s. Down	0,67	0,53	0,464
				s. X-fragil	1,14	0,47	0,003
		1-2	3,5	s. Down	0,72	0,47	0,184
				s. X-fragil	1	0,29	0,001
		2-3	3,3	s. Down	1	0,54	0,022
				s. X-fragil	1	0,46	0,010
Probe suplimentare	7	0-1	3,3	s. Down	0,67	0,6	0,710
			3,5	s. X-fragil	0,79	0,53	0,160
		1-2	3,4	s. Down	0,79	0,67	0,481
			3,6	s. X-fragil	0,86	0,72	0,382
		2-3	3,4	s. Down	0,69	0,46	0,211
			3,5	s. X-fragil	0,69	0,46	0,243
	8	0-1	3,4	s. Down	0,8	0,8	0,936
			3,5	s. X-fragil	0,72	0,47	0,184
		1-2	3,5	s. Down	0,64	0,6	0,815
			3,4	s. X-fragil	0,93	0,36	0,006
		2-3	3,4	s. Down	0,77	0,46	0,114
			3,4	s. X-fragil	0,85	0,46	0,048

În genere, la toate grupele de vârstă, în cazul comparației rezultatelor obținute în experimentul de control (retest) a eșantioanelor de control și de formare, incluzând copii cu s. Down, se atestă valori mult mai mari decât în experimentul de constatare (test) (tabelul 3).

Tabelul 3

Rezultate comparative între experimentele de constatare (test) și de control (retest), ale eșantionului de formare (testul Wilcoxon)

Comportament	Proba	Vârsta, ani	Standard	Forma DME	Test	Retest	p
Psiho-motor	1	0-1	3,5	s. Down	0,27	0,87	0,007
				s. X-fragil	1,36	2,14	0,002
		1-2	3,4	s. Down	0,36	0,72	0,166
				s. X-fragil	1,36	2,14	0,002
		2-3	3,6	s. Down	0,38	0,85	0,014
				s. X-fragil	1,31	2,15	0,002
	2	0-1	3,4	s. Down	0,2	0,87	0,008
				s. X-fragil	1,36	1,86	0,020
		1-2	3,5	s. Down	0,29	0,86	0,011
				s. X-fragil	1,36	2,07	0,004
		2-3	3,3	s. Down	0,31	1	0,013
				s. X-fragil	1,39	2	0,011
Socio-afectiv	3	0-1	3,4	s. Down	0,27	0,8	0,011
				s. X-fragil	0,29	0,86	0,005
		1-2	3,5	s. Down	0,36	0,86	0,020
				s. X-fragil	0,29	0,93	0,007
		2-3	3,4	s. Down	0,23	1	0,008
				s. X-fragil	0,39	1	0,005
	4	0-1	3,2	s. Down	0,4	0,67	0,157
				s. X-fragil	0,36	0,86	0,020
		1-2	3,4	s. Down	0,29	0,79	0,035
				s. X-fragil	0,22	0,86	0,007
		2-3	3,3	s. Down	0,23	0,77	0,020
				s. X-fragil	0,31	1	0,007
Cognitiv-verbal	5	0-1	3,5	s. Down	0,2	0,6	0,058
				s. X-fragil	0,14	0,93	0,001
		1-2	3,5	s. Down	0,36	0,93	0,021
				s. X-fragil	0,29	1	0,004
		2-3	3,6	s. Down	0,23	0,69	0,034
				s. X-fragil	0,31	1	0,003

	6	0-1	3,5	s. Down	0,13	0,67	0,011
				s. X-fragil	0,22	1,14	0,001
		1-2	3,5	s. Down	0,21	0,72	0,020
				s. X-fragil	0,29	1	0,002
		2-3	3,3	s. Down	0,08	1	0,001
				s. X-fragil	0,23	1	0,004
	7	0-1	3,3	s. Down	0,2	0,67	0,035
			3,5	s. X-fragil	0,22	0,79	0,005
		1-2	3,4	s. Down	0,14	0,79	0,007
			3,6	s. X-fragil	0,22	0,86	0,007
		2-3	3,4	s. Down	0,15	0,69	0,008
			3,5	s. X-fragil	0,15	0,69	0,008
	8	0-1	3,4	s. Down	0,13	0,8	0,004
			3,5	s. X-fragil	0,22	0,72	0,020
		1-2	3,5	s. Down	0,14	0,64	0,020
			3,4	s. X-fragil	0,22	0,93	0,002
		2-3	3,4	s. Down	0,15	0,77	0,005
			3,4	s. X-fragil	0,23	0,85	0,011

Dezvoltarea copiilor cu PG. Rezultatele studiului complex al particularităților psihice, formelor clinice, metodelor de diagnostic și modelelor de ameliorare au demonstrat că la copiii cu s. Down și s. X-fragil rămân nedezvoltate, în primul rând, motricitatea, sfera socio-afectivă și limbajul (gradul de afectare variază în funcție de tipul bolii și vârsta copilului). Dezvoltarea naturală a comportamentului psihomotor la copiii afectați de s. X-fragil reprezintă un aspect important în vederea integrării cu succes a acestora în mediul profesional și social. Aceasta poate constitui un motiv important pentru progresul în recuperarea și dezvoltarea altor comportamente și realizarea reducerii spectaculoase a handicapului și a rămânerii în urmă în dezvoltare, inclusiv mentală, față de copiii normali.

Este evident că aplicarea cât mai timpurie a resurselor psihologice, pedagogice și medicale de corecție și ameliorare a dezvoltării determină succesul în reabilitare, cu atât mai evident în perioadele următoare de viață, atât la copiii cu s. Down, dar mai ales la cei cu s. X-fragil. Educarea și stimularea dezvoltării celor trei tipuri de comportamente psihice și dirijarea pozitivă a creșterii intelectuale a persoanelor afectate de DME micșorează diferența dintre copiii normali și cei afectați de DME. Astfel, tulburările emoțional-volitiv, decalajul de dezvoltare a motricității,

dereglările de limbaj ocupă un loc important în structura retardului și a nedezvoltării psihice la acești copii.

Rezultatele studierii complexe a particularităților psihice, formelor clinice, metodelor de diagnostic și modelelor de ameliorare au demonstrat faptul că la copiii cu s. Down și s. X-fragil rămân nedezvoltate, în primul rând, motricitatea, sfera socio-afectivă și limbajul. Gradul de afectare a sferelor amintite mai sus, variază în dependență de forma afecțiunii și vârsta copilului.

Comparând cele două forme de DME, observăm la copiii cu s. Down, în vârstă de până la trei ani, întâi de toate, un retard în dezvoltarea motorie, urmat de o imaturitate a comportamentului emoțional-volitiv. La copiii cu s. X-fragil, însă, în mod special, se remarcă nedezvoltarea sferei emoțional-volitiv, în timp ce motricitatea este mai puțin afectată. Dezvoltând și diversificând, în primul rând, sfera motorie la copiii cu s. Down și s. X-fragil, se aprofundează dezvoltarea și a celorlalte structuri psihice, precum cea a sferei socio-afective. Dezvoltarea naturală a sferei psiho-motorii la copiii cu s. X-fragil, constituie o premisă importantă pentru integrarea socială ulterioară a acestora, mai ales că maladia dată afectează în mod special persoanele de sex masculin.

Concluzii:

1. În condițiile cercetării noastre, modelele psihologice de stimulare timpurie au ameliorat comportamentul psiho-motor, dar și sfera afectiv-volitivă, ce contribuie în mod direct la integrarea socială a copilului cu PG.
2. S-a constatat o corelație directă dintre reușita experimentului și vârsta copiilor din eșantionul de formare.
3. Cu cât mai timpuriu sunt aplicate resursele de ameliorare, cu atât rezultatele reabilitării sunt mai bune.
4. Specificul recuperării, reabilitării, corecției și ameliorării dezvoltării intelectuale și psihocomportamentale a copiilor cu PG, impune, pentru fiecare familie din grupul de risc sporit, în care cresc copii cu astfel de afecțiuni, o aplicare individuală a resurselor de ameliorare.
5. Eforturile optimizării dezvoltării copiilor cu PG sunt eficiente mai ales atunci când se stimulează, în complex, toate cele trei comportamente psihice de bază: psiho-motor, socio-afectiv și cognitiv-verbal, începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice.

Bibliografie.

1. HADJIU, S. Evaluarea clinică a copilului suspect de paralizie cerebrală. În: *Rev. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2012, vol. 33, nr. 1, pp. 420-428. ISSN: 1857-0011.
2. BUCUN N. *Strategia Națională - Educația pentru toți 2004-2015*. Chișinău: Editura ONU, 2003. – 54 p.
3. *Copilul cu dizabilități. Aspecte de dezvoltare și comportament*. / Coord. Puiu I., Cojocaru A. și a. – Chișinău: Centru Ed. “Medicina”, 2004. – 285 p.
4. CUZNEȚOV L. *Dimensiuni psihopedagogice și etice ale parteneriatului educațional. Ghid metodologic*. Chișinău: Tipografia UPS “Ion Creangă”, 2002. – 108 p.
5. SPRINCEAN, M. *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii*. Chișinău: CEP Medicina. 2020, 227 p. ISBN: 978-9975-82-176-6.
6. EȚCO, L., REVENCO, N., PETROV, V., OPALCO, I., SPRINCEAN, M., et. al. *Neuroprotecția fetală cu sulfat de magneziu în nașterea prematură*. Sub redacția: Ețco L., Revenco N. Chișinău: Tipogr. „Reclama”, 2020. 199 p. ISBN: 978-9975-58-233-9.
7. SPRINCEAN, M., HADJIU, S., RACOVITĂ, S., HALABUDENCO, E., SAMOILENCO, T., MIȘINA, A., EGOROV, V., LUPUȘOR, N., GRÎU, C., FEGHIU, L., CUZNEȚ, L., CĂLCÎI, C., REVENCO, N. Differential diagnosis of chromosomal pathologies in children. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2020, vol. 26, nr. 2, pp. 47-63. ISSN: 2068-8040.
8. SPRINCEAN, M., REVENCO, N., EȚCO, L., CALCII, C., LUPUSOR, N., HADJIU, S. Differential diagnosis of cerebral palsies with some neurogenetic

pathologies. In: *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry*. 2018, vol. 24, nr. 1, pp. 5-19. ISSN: 2068-8040.

9. VAHEDI, K.; ALAMOWITCH, S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. In: *Current Opinion in Neurology*. 2011, vol. 24, pp. 63-68. ISSN: 1350-7540.

10. POPESCU, V.; ZAMFIRESCU, A. Diagnosis in pediatric neurology. In: *Romanian Journal of Pediatrics*. 2010, vol. LIX, nr. 2, pp. 103-114. ISSN: 1454-0398.

11. SPRINCEAN, M. Aplicații bioetice praxiologice în consultul medico-genetic prenatal. In: *Strategia de supraviețuire a civilizației contemporane în contextul bioeticii, filosofiei și medicinei*. Culegere de articole științifice. Vol. III. Chișinău, 2013, pp. 107-111. ISBN 978-9975-56-044-3.

DOLINSCHII AMALIA ¹, HADJIU SVETLANA ^{1,2}, REVENCO NINEL ^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA ^{1,2}

EFICACITATEA TERAPIEI ABA ASUPRA COMPORTAMENTULUI LA COPIII CU AUTISM INFANTIL

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF ABA THERAPY ON BEHAVIOR IN CHILDREN WITH AUTISM

Keywords: autism, ABA therapy, cognition, communication, eye contact, ecolalia,

Introduction. Autism has become a serious problem for modern health care, as the prevalence of children with autism is growing both worldwide and in the Republic of Moldova. At the end of 2019 in the Republic of Moldova, 663 children have been diagnosed with autism. Correct diagnosis and the initiation of early treatment are the basis of modern medicine, which can improve the quality life of children with autism. *Material and methods.* 16 children diagnosed with childhood autism were evaluated. In order to establish the dynamics of evolution in children with childhood autism after the application of ABA therapy, we created a scale of comparative assessment of the level of behavioral, emotional, relational and communicative development. We made the observation daily for 6 months, based on this scale, completing the personal register. *Results.* The children were evaluated according to 6 compartments: communication, vocabulary, cognition, relationship, behavior and movement. In the behavior of the cognitive criterion of memory, we see that after 6 months of ABA therapy, changes occur in 10 children. The development of attention also has a positive evolution, from 16 children, changes were observed in 9 children. However, in the first stage there remains a child who does not register changes in either attention, he is completely attic about what is happening around him. After 6 months of ABA therapy, the development of willpower is observed in 9 children. There is very minimal progress in the communication department, one child has managed to learn the key words in conversation and only one child has started using sentences in communication. Vocabulary improvements were observed in 31.25% of children. After 6 months of treatment, there are positive results in the relationship department, no hysterical, isolating behavior, but the absence of eye contact and facial expression persists. Walking on tiptoe is observed in 5 children, the waving of the arm in 3 children and in 1 child noticed the arrangement of toys in a row. After ABA therapy, 6 of 9 children with repetitive, stereotypical movement are no longer observed. Against the background of ABA therapy for 6 months, aggression attacks also became less frequent and even disappeared. *Conclusions.* Following the data obtained, positive changes were found in all compartments with some reserves. However, the percentage of quality in each department is different, the best results are observed in the department of cognition and movement, more modest results are recorded in the department of attitudes and behavior, and with more pronounced shortcomings, some children show signs of communication.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВА-ТЕРАПИИ НА ПОВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

Ключевые слова: аутизм, АВА-терапия, познание, общение, зрительный контакт, эхолалия, поведение

Введение. Аутизм стал серьезной проблемой для современного здравоохранения, так как распространенность детей с аутизмом растет как во всем мире, так и в Республике Молдова. На конец 2019 года в Республике Молдова у 663 детей был диагностирован аутизм. Правильная диагностика и начало адекватного и раннего

лечения являются основой современной медицины, способной улучшить качество жизни детей с аутизмом. *Методы и материалы.* Оценивание детей проводилось путем клинического наблюдения за 16 детьми с диагнозом «детский аутизм». Стремясь установить эволюционную динамику детей с аутизмом после применения АВА-терапии, создали шкалу сравнительной оценки уровня поведенческого, эмоционального, реляционного, коммуникативного развития. Наблюдения по этой шкале производились ежедневно в течение 6 месяцев по этой шкале, заполняя личный регистр. *Результаты.* Дети оценивались по 6 разделам: общение, словарный запас, познание, отношения, поведение и двигательная активность. В разделе познание, а именно оценивая память, мы заметили что через 6 месяцев АВА-терапии изменения происходят у 10 детей. Развитие внимания также имеет положительную динамику, из 16 детей изменения отмечены у 9 детей, однако на первом этапе остается ребенок, он полностью рассеян по поводу того, что происходит вокруг него. Через 6 мес АВА-терапии развитие силы воли наблюдается у 9 детей. В коммуникативной сфере прогресс минимален, одному ребенку удалось выучить ключевые слова в разговоре, и только один ребенок начал использовать предложения в общении. Улучшение словарного запаса наблюдалось у 31,25% детей. Через 6 месяцев лечения отмечаются положительные результаты в сфере отношений, отсутствие истерического, изолирующего поведения, но сохраняется отсутствие зрительного контакта и мимики. Ходьба на цыпочках наблюдается у 5 детей, стереотипные движения рукой у 3 детей и у 1 ребенка отмечено способность расположения игрушек в ряд. После АВА-терапии у 6 из 9 детей повторяющихся, стереотипных движений больше не наблюдается. На фоне АВА-терапии в течение 6 мес приступы агрессии также стали реже и даже исчезли. *Выводы.* По полученным данным положительные изменения были обнаружены во всех разделах с некоторыми оговорками. Однако процент качества в каждом разделе разный, лучшие результаты наблюдаются в сферах познания и движения, более скромные результаты фиксируются в сферах отношений и поведения, а при более выраженных недостатках у некоторых детей наблюдается в сфере общения.

Introducere. Autismul a devenit una dintre problemele esențiale pentru sănătatea contemporană, deoarece prevalența copiilor cu autism este în permanentă creștere atât la nivel Mondial, cât și în Republica Moldova. Conform datelor statistice, la finele anului 2019, în Republica Moldova s-au înregistrat 663 de copii cu Tulburări din Spectrul Autist (TSA), care se află sub supraveghere medicală, comparativ cu 144 copii, înregistrați în 2012, se observă o creștere de aproximativ 6 ori a cazurilor copiilor cu TSA [4].



Fig. 1. Copii diagnosticați cu TSA în Republica Moldova între anii 2012-2019, abs.

Diagnosticul corect și inițierea unui tratament adecvat și cât mai precoce reprezintă bazele medicinei actuale, care ar putea crește calitatea vieții copiilor cu TSA [8,9]. De

aceea, ne-am propus studierea terapiei aplicate în tratamentul TSA și anume axându-ne pe terapia ABA, analizând eficacitatea acestei terapii comportamentale aplicate asupra copiilor cu autismul infantil.

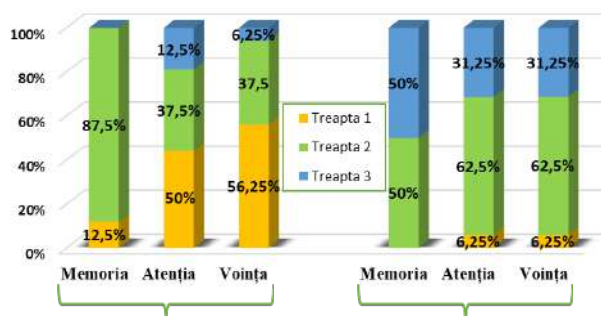
Material și metode. Evaluarea copiilor a fost efectuată prin observarea clinică a 16 copii diagnosticați cu autismul infantil, punându-ne drept scop, stabilirea dinamicii evolutive a comportamentelor copiilor cu autism infantil după aplicarea terapiei ABA. A fost creată o scală de apreciere comparativă a nivelului de dezvoltare comportamentală, afectiv-emoțională, relațională, comunicativă. Observația a fost realizată zilnic timp de 6 luni, în baza acestei scale, completându-se registrul personal.

Rezultate și discuții. Terapia ABA este o metodă de terapie comportamentală care își propune să dezvolte funcțiile cognitive și abilitățile comportamentale necesare copilului cu TSA [5]. Efectul pozitiv al terapiei ABA se bazează pe principiul unui reflex condiționat: ajutând copilul să-și dezvolte abilitățile necesare, se întărește fiecare acțiune cu o anumită recompensă [10]. Aceasta poate fi o recompensă materială – de exemplu, dulciuri sau unele lucruri sau obiecte preferate de copil [7], sau o recompensă emoțională: îmbrățișarea copilului, sărutarea lui, bătutul din palme, acordarea unui tip de atenție pozitivă [2]. Există diverse terapii comportamentale care sunt folosite la persoanele cu TSA [3]. Scopurile, obiectivele și rezultatele lor sunt în mare măsură similare, însă terapia ABA permite să atingem rezultate într-un timp relativ

scurt, prin urmare este recunoscută de experți ca fiind cea mai eficientă [6]. Scopul principal al terapiei ABA este de a face ca o persoană cu autism să devină cât mai independentă [1]. Într-adevăr, pe măsură ce dezvoltarea fizică progresează, viața în societate va cere de la copil anumite abilități sociale și abilități de comunicare cu alte persoane, implementarea diferitelor roluri sociale și profesionale. Prin urmare, pe măsură ce un copil autist dobândește cele mai simple obiceiuri de zi cu zi, terapia ABA tranzițază la dezvoltarea abilităților sale sociale și de comunicare, interacțiunea cu semenii și mediul înconjurător [5].

În studiu au fost evaluați 16 copii diagnosticați cu autismul infantil, conform scalei create care conține 6 compartimente de bază observate la copiii cu autismul infantil, ce

corespund cu criteriile de diagnostic: funcția cognitivă, comunicarea, limbajul, relaționarea, mișcarea, comportamentul. Fiecare compartiment conține mai multe criterii. Copiii au fost apreciați de la 1 la 3 puncte conform aptitudinilor deținute. Cu calificativul 3 s-a apreciat acel copil care are dezvoltată atenția, memoria, voința, vorbește utilizând propoziții, pronunță, articulează cuvintele și înțelege mesajul transmis, lipsesc mișcările stereotipice, repetitive, interacționează cu ceilalți copii și nu prezintă dereglări în domeniul comportamentului. Un punct se acordă celui copil care nu întrunește aceste criterii, iar calificativul 2 se oferă celui copil în comportamentul căruia se observă o tendință și voință de a schimba ceva.



1. Etapa inițială a terapiei ABA, %.

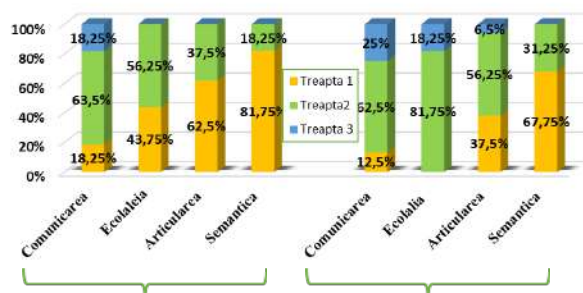
2. Etapa finală a terapiei ABA, %.

Fig. 2. Dinamica dezvoltării memoriei, atenției, voinței până și după terapia ABA, %.

La analiza comportamentului funcției cognitive, criteriul memorie, putem observa că după 6 luni de terapie ABA, 2 (12,5%) copii din treapta I au progresat spre treapta II și 8 (50%) copii din treapta II au evoluat spre treapta III, iar la 6 copii plasați inițial pe treapta II nu s-au observat schimbări. În concluzie, modificările atestă ameliorarea funcției cognitive la 10 copii, ceea ce reprezintă 62,5%.

Dezvoltarea atenției, de asemenea are un parcurs pozitiv, din cei 16 copii, modificările pozitive se atestă la 10 copii. 7 copii (43,75%) din treapta I au trecut pe treapta II,

la ei s-a dezvoltat atenția de scurtă durată, iar la 3 copii (18,25%) s-a înregistrat îmbunătățirea atenției, copiii fiind activi pe parcursul jocului. Pe treapta I totuși a rămas un copil (6,25%) care n-a înregistrat modificări nici în cadrul atenției, nici în cel al voinței, a rămas total apatic la ceea ce se întâmplă în jurul său. După 6 luni de terapie ABA, s-au înregistrat îmbunătățiri la capitolul voinței, la 9 copii (56,25%) a crescut voința de a se implica în jocuri cu anumite recompense și la 3 copii (18,75%) - fără recompense, la 4 (25%) copii nu s-au înregistrat îmbunătățiri.



1. Etapa inițială a terapiei ABA, %.

1. Etapa finală a terapiei ABA, %.

Fig. 3. Dinamica dezvoltării vorbirii la copiii cu autism după terapia ABA, %.

La compartimentul din domeniul comunicare și limbaj se atestă progrese minime, din cei 3 copii care comunicau prin sunete, doar un copil a reușit să însușească cuvintele de bază și un copil a început să utilizeze propoziții în comunicare. La 31,25% copii s-au observat îmbunătățiri ale

vocabularului, la 18,25% din copii a dispărut ecolalia, la 25% din copii s-a observat o pronunție mai clară articulată și 12,5 % din copii au conștientizat înțelesul celor spuse.

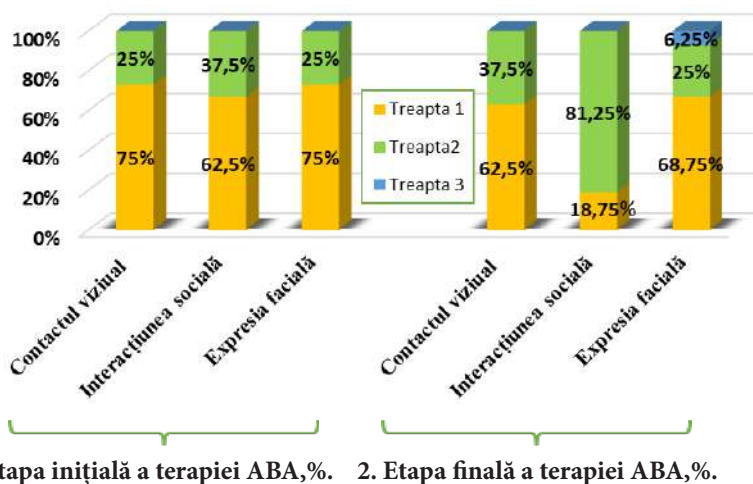


Fig. 4. Dinamica dezvoltării relaționării la copiii cu autism infantil după terapia ABA, %.

La compartimentul relaționare, ca criteriu a fost folosit contactul vizual, marea majoritate a prezentat lipsa totală a abilităților și doar la 4 copii s-a observat o tentativă de privire ochi în ochi pe scurt timp, doar pentru câteva secunde. În ceea ce privește interacțiunea cu ceilalți copii, 10 subiecți au demonstrat un comportament isteric și negarea totală a dorinței de a interacționa cu ceilalți copii, la 6 copii însă totuși a existat o tendință spre interacțiune, slab evidențiată. La subiecții cercetați s-a determinat că se confruntă cu problema înțelegerii, interpretării expresiilor faciale, cât și exteriorizarea anumitor sentimente prin mimici faciale.

După 6 luni de tratament la compartimentul relaționare s-au remarcat rezultate pozitive, în ceea ce privește interacțiunea cu alți copii, la 7 copii nu s-a mai observat un comportament isteric, de izolare, dar totuși la 3 copii contactul vizual lipsea, la fel și expresia facială, mimica, gesturile.

Dintre mișcările repetitive la copiii cu autismul infantil supuși studiului se numără: mersul în vârful picioarelor observat la 5 copii (31,25%), fluturatul din mâini la 3 copii (18,75%) și la un copil s-a observat frecvența aranjării jucăriilor într-un rând. După terapia ABA, 6 copii din cei 9 cu deficiențe în mișcări au renunțat la mișcările specifice autismului infantil, la unii aceste mișcări au devenit mai reduse la număr.

Se cunoaște că copiii cu TSA manifestă crize de heteroagresivitate sau autoagresivitate. La etapa inițială a studiului s-au depistat la 3 copii (18,75%) accese frecvente de furie, care după 6 luni de terapie ABA au devenit mai rare și chiar au dispărut. La 5 copii (31,25%) s-a observat un comportament isteric, cu plânsete, lipsa dorinței de a cunoaște noi persoane, de a interacționa cu ele, la etapa finală a studiului totuși s-a observat o adaptare la situația creată, copiii au devenit mai calmi, a apărut dorința de a se juca, de a învăța, de a interacționa cu terapeutul. După 6 luni de terapie ABA la 7 copii s-au format deprinderi de autoservire, igienă personală, îmbrăcare/dezbrăcare, deficiențe, care au fost eliminate în faza finală a cercetării.

Discuții. Terapia comportamentală ABA, a fost dezvoltată și studiată la copiii preșcolari mici cu autismul infantil. A fost extins și replicat cu succes la 16 copii cu risc crescut de autism. Pe parcursul a 6 luni de tratament intens, copiii au progresat de la întârzieri multiple, întârzieri în comunicare, interacțiunii sociale, comportament, deficiențe în mișcare, la succese în toate domeniile. Acest mic studiu, demonstrează că unii copii din spectrul autist pot recupera unele compartimente, cu un tratament comportamental intensiv timpuriu și sistematic. S-a observat îmbunătățiri în dezvoltarea competențelor de viață care îi vor ajuta în relaționarea cu alți copii și integrarea în societate.

Concluzie

Rata copiilor cu TSA este în creștere în Republica Moldova. Acești copii prezintă semne de dezadaptare a interacțiunii sociale și a capacității de comunicare, însoțite de tipare restrânse și repetitive de comportamente sau interese. Terapia ABA este indicată cu scop de ameliorare a comportamentelor deficitare. După tratamentul prin terapia ABA s-au constatat modificări pozitive la toate compartimentele deficitare cu unele particularități individuale. Însă rata procentuală calitativă la fiecare compartiment diferă, cele mai bune rezultate se observă la compartimentul cogniție și mișcare, mai modeste rezultate s-au înregistrat la compartimentul relaționare și comportament adaptiv, cu probleme mai severe la unii copii la domeniul comunicare. Deficiențele sunt corelate cu severitatea tulburării. De exemplu, în cazul dacă un copil are rezultate mai bune în domeniul comportamentului, acesta poate avea deficiențe în comunicare, respectiv, tot procesul educațional se va axa pe îmbunătățirea comunicării, însă, fără a se neglija celelalte compartimente. Punctul slab al acestei terapii este necesitatea unei perioade îndelungate de timp pentru a observa îmbunătățiri și necesită surse financiare ce depășesc, uneori, posibilitățile părinților.

Bibliografie

1. Barrows P., 'Playful' Therapy: Working With Autism And Trauma, International Forum Of Psychoanalysis, 13: 175-186, 2014
2. Barrows P., The Use Of Stories As Autistic Objects, Journal Of Child Psychotherapy, Vol. 27, No.1, 69-82, 2020
3. Causi R.L., Waddell M., An Appreciation Of The Work Of Donald Meltzer, Journal Of Child Psychotherapy, Vol.31, No.1, 3-5, 2005
4. Didier Houzel, <http://www.psikanalitikbakislar.org/en/2007-cv.shtml>
5. Edwards J., Before The Threshold: Destruction, Reparation And Creativity In Relation To The Depressive Position, Journal Of Child Psychotherapy, Vol. 31, No.3, 317-334, 2015
6. Hobson, R.P., Meyer J.A., Foundations For Self And Other: A Study In Autism, Developmental Sciences, 8:6, 481-491, 2015
7. Houzel D., The 'Nest Of Babies' Fantasy, Journal Of Child Psychotherapy, Vol.27, No. 2, 125-138, 2011
8. Houzel D., The Psychoanalysis Of Infantile Autism, Journal Of Child Psychotherapy, Vol. 30, No.2, 225-237, 2014
9. Houzel, D., Psychoanalysis: Autism, [http:// www.answers.com/topic/autism?cat= health](http://www.answers.com/topic/autism?cat=health)

10. Rhode, M., Different Responses To Trauma In Two Children With Autistic Spectrum Disorder: The Mouth As Crossroads For The Sense Of Self, Journal Of Child Psychotherapy, Vol. 30, No.1, 3-20, 2019
11. Ribas D., Infantile Autism, History (Story) Of The Ideas, http://www.spp.asso.fr/main/extensions/items/12_autisme.htm
12. Vaillant G.E., John Haslam On Early Infantile Autism, American Journal Of Psychiatry, Oct 1962, 119-37918- Wolff, S., The History Of Autism, European Child And Adolescent Psychiatry, 13:201-208, 2014
13. Woo, R., Sounds Of Silence: The Need For Presence In The Absence, Journal Of Child Psychotherapy, Vol. 25, No.1, 93-114, 2018

© HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA¹, GRÎU CORINA¹,
CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA¹, GRÎU CORINA¹,
CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

PARTICULARITĂȚI CLINICO-DIAGNOSTICE ALE ENCEFALOPATIILOR MITOCONDRIALE

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Cuvinte cheie: erori înnăscute de metabolism, encefalopatii mitocondriale, boli mitocondriale, mitocondrii.

Encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindromul MELAS) este o boală care afectează în principal sistemul nervos și mușchii. Modalitățile de diagnostic ale bolilor mitocondriale la copii sunt dificile. La copiii cu multiple episoade de accident vascular cerebral, în teritorii vasculare diferite, precum și modificări radioimagistice caracteristice, crize convulsive, deficit motor, hipostatură, afecțiuni gastrointestinale, cardiace, oftalmologice, trebuie inițiate testele de laborator în vederea unor sindroame de deficit al mitocondriilor, în special sindromul MELAS. Prezența fibrelor roșii în mușchiul scheletic și determinările biochimice caracteristice defectelor mitocondriale susțin diagnosticul. Testele genetice moleculare privind modificările ADN-ului mitocondrial vor confirma diagnosticul. Trebuie acordat sfatul genetic atunci când există certitudinea unor mutații în ADN-ul mitocondrial.

SUMMARY

MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHIES, CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES

Keywords: inborn errors of metabolism, mitochondrial encephalopathy, mitochondrial disease, mitochondria.

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes is a mitochondrial disease primarily affecting the nervous system and muscles (syndrome MELAS). How to diagnose mitochondrial disease in children is difficult. It was noted that in children with multiple stroke – like episodes and neuroimaging changes, seizures, motor deficit, short stature, gastrointestinal, cardiac and ophthalmic disorders, laboratory testing should be initiated to recognize mitochondrial deficiency syndromes, particularly MELAS syndrome. The presence of red fibers in skeletal muscles and characteristic biochemical changes of mitochondrial defects support the diagnosis. Molecular genetic tests on mitochondrial DNA modifications will confirm the diagnosis. Genetic counseling should be given when there are mutations in mitochondrial DNA.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ

Ключевые слова: врожденные метаболические нарушения, митохондриальные энцефалопатии, митохондриальные заболевания, митохондрии.

Митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) представляет собой заболевание, поражающее главным образом нервную систему и мышцы. Диагностировать

митохондриальное заболевание у детей сложно. У детей с множественными эпизодами инсульта в различных сосудистых бассейнах, а также характерными рентгенологическими изменениями, судорогами, двигательным дефицитом, отеком, желудочно-кишечными, сердечными, офтальмологическими нарушениями следует инициировать лабораторные исследования митохондриальной недостаточности, особенно синдрома MELAS. Наличие красных волокон в скелетных мышцах и биохимические определения, характерные для митохондриальных дефектов, подтверждают диагноз. Молекулярно-генетическое тестирование изменений митохондриальной ДНК подтвердит диагноз. Генетическая консультация должна быть предоставлена, когда есть уверенность в мутациях в митохондриальной ДНК.

Introducere. Encefalomiopatia mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (MELAS) este o boală mitocondrială care afectează în principal sistemul nervos și mușchii. MELAS se prezintă la copii sau adulți tineri ca episoade recurente de encefalopatie, miopatie, cefalee și deficite neurologice focale. Afecțiunea este progresivă, ducând la afectarea neurologică până la adolescență sau la vârsta adultă timpurie [1]. Evoluția progresivă descrie fiziopatologia și prezentarea sindromului MELAS și evidențiază rolul echipei interprofesionale în managementul acestuia.

BM fac parte din domeniul EÎM care sunt rare ca entități individuale, dar împreună realizează un grup variat și vast de afecțiuni. În prezent, sunt recunoscute peste 6000 de tulburări metabolice ereditare rare [2]. Deși întâlnite rar la copii, EÎM sunt cele mai complexe probleme cu care trebuie să se confrunte pediatria și alte domenii de specialitate. Complexitatea derivă din sindroamele clinice variate cu debut la vârste diferite care apar în cadrul diferitor erori metabolice și multitudinea crescândă a defectelor biochimice identificate [3].

Tulburările genetice mitocondriale sunt rezultatul mutațiilor care cauzează afectarea funcției mitocondriale, inclusiv fosforilarea oxidativă și producția de energie. În MELAS, se crede că mutațiile în ARNt provoacă afectarea ansamblării proteinelor în complexe lanțului respirator, deși mecanismele exacte nu au fost încă elucidate. Orice tulburare mitocondrială va afecta organele cele mai active metabolic ale corpului, în special creierul și mușchii [4].

Examinările de bază pentru evaluarea metabolismului includ: analiza nivelului glucozei, lactatului, amoniului, aminoacizilor din plasmă și lichidul cefalo-rahidian (LCR), aprecierea nivelului acidului uric, rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală (poate sugera prezența citopatiilor mitocondriale). Deseori sunt necesare teste biochimice și moleculare detaliate pentru stabilirea unui diagnostic corect, iar disponibilitatea acestora uneori este combătută de costul investigațiilor respective. Cu toate acestea, diagnosticul precoce al EÎM este indispensabil având în vedere sechelele și consecințele nefaste pe care le pot avea acestea în rezultatul implicării SNC, dar și a altor organe de importanță vitală. În țările dezvoltate din punct

de vedere economic este posibil diagnosticul prenatal al multor boli metabolice înăscute, prin demonstrarea defectului enzimatic primar în țesutul fetal, și prin evidențierea acumulării metaboliților sau produselor de stocaj macromoleculari în lichidul amniotic sau în celulele fetale. Cercetări recente au relevat că diagnosticul EÎM este important din mai multe motive: unele (fenilcetonuria) beneficiază de tratament specific, copiii cu aceste afecțiuni având șanse crescute de supraviețuire; iar diagnosticul tardiv antrenează sechele neurologice ireversibile; pentru părinți și rude diagnosticul este necesar în aplicarea sfatului genetic; totodată nașterea unui copil bolnav poate fi prevenită prin contracepție. S-a demonstrat că tehnologiile avansate de studiu precoce al ADN-ului fetal (săptămâna a 10-a) tind să înlocuiască diagnosticul prenatal al EÎM prin amniocenteză. Un diagnostic corect va permite selectarea unui tratament corect și, astfel, vindecării copilului la etapa când EÎM nu a avut un impact ireversibil [5].

Diagnosticul precoce al EÎM poate preveni progresia bolii până la apariția sechelelor severe. Diagnosticul precoce mărește șansele pentru diagnosticul prenatal privitor la sarcinile ulterioare. Depistarea timpurie a afecțiunilor neuro-metabolice, în special a BM este importantă pentru prevenirea complicațiilor grave din partea SNC. În prezent se lucrează intens în sensul terapiei de substituție enzimatică și, în cele din urmă, există o speranță în ceea ce ține de terapia genică. Astfel, unele EÎM care nu pot fi tratate la etapa actuală pot deveni tratabile în viitor [6, 7, 8].

Scopul lucrării: evidențierea aspectelor clinico-paraclinice ale EM din perspectiva unui diagnostic precoce și necesitatea abordării unui tratament timpuriu și individualizat, în baza constatărilor retrospective și pe exemplul unui lot de pacienți evaluați prin metoda eredo-colaterală și clinico-paraclinică, cu urmărirea dinamicii ulterioare a acestora, pe fondal de tratamente specifice, cu decelarea eventualelor consecințe asupra neurodezvoltării.

Material și metode. Au fost evaluați 8 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 10 ani suspecți pentru diferite forme de BM. După o schemă standardizată s-a urmărit vârsta de debut a BM, istoricul eredo-colateral, tulburările

neurologice asociate, formele de epilepsii constatate, anomaliiile neuro-imagistice relevate, evoluția și pronosticul pe fondul tratamentului, gradul de mortalitate. În lotul de pacienți studiat s-a observat o prevalență a BM asociate cu diverse tulburări din partea SNC la sexul masculin, în raport de 3:1 (6 băieți – 75% și 2 fete – 25%). Au fost efectuate teste de laborator, inclusiv: creatinina serică, creatininchinaza, lactatul seric, EMG, CT cerebrală, RMN cerebrală. Examenul imagistic cerebral s-a efectuat pentru a confirma prezența procesului de demielinizare extensiv, fiind prezentat de un semnal de intensitate înaltă implicând atât substanța subcorticală, cât și cea albă. Studiul s-a bazat în principal pe semnele clinice caracteristice, plus RMN și biopsia musculară.

Rezultate. S-a observat un debut acut al BM în lotul de studiu în perioada de nou-născut – la 4 copii (50%), sugar – la 3 copii (37,5%), în perioada de antepreșcolar – la 1 copil. În rezultatul colectării datelor eredo-colaterale,

pentru fiecare caz în parte, s-a constatat prezența anamnesticii eredocolateral agravat 62,5% cazuri (5 copii), restul – 37,5% (3 copii), având anamnestice incerte sau neagravate. Pacienții din studiu au fost clasificați în funcție de fenotipul lor clinic în felul următor: sindromul MELAS – 4 copii, sindromul NARP – 1 copil, sindromul MERRF – 1 copil, sindromul Leigh – 1 copil, sindromul Kearns-Sayre – 1 copil. Dintre manifestările neurologice comune prezente la copiii din lotul de studiu s-au constatat simptome neurologice (retard neuropsihic, accese pseudoictale, cefalee, vomă, tulburări de tonus, tulburări de motricitate, tulburări de personalitate și comportament, tulburări auditive, tulburări vizuale, slăbiciuni etc.) și extraneurologice (hipostatură, cardiopatie hipertrofică, retard fizic, tulburări endocrine, anemie ferodeficitară, acidoză lactică). Principalele manifestări neurologice și extraneurologice sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1

Manifestările neurologice și extraneurologice la copiii din lotul de studiu

Semne neurologice	Caz 1, 7, 8	Caz 2	Caz 3	Caz 4	Caz 5	Caz 6
Sindroame de bază	MELAS	NARP	MERRF	Kearns-Sayre	MELAS	Leigh
Retard neuropsihic	+	-	+	-	+	-
Accese pseudoictale	+	-	-	-	+	-
Cefalee, vomă	-	-	-	-	+	-
Convulsii	+	-	+	-	+	-
Afectarea trunchiului cerebral	+	-	-	-	-	+
Pierderea auzului tip sensorial	+	-	+	+	-	-
Paralizie de nervi cranieni	-	-	-	-	-	+
Nistagmus	-	-	-	-	-	+
Sindrom piramidal	-	-	-	-	-	+
Sindrom extrapiramidal (distonie)	-	-	-	-	-	+
Ataxie	-	+	+	+	+	+
Retinită pigmentară	-	+	-	+	-	-
Epilepsie mioclonică	-	-	+	-	-	-
Demență	-	+	+	-	-	-
Semne extraneurologice						
Tulburări respiratorii (apnee sau polipnee)	-	-	-	-	-	+
Hipostatură	+	-	-	-	+	-

Retard fizic	-	+	+	-	-	-
Cardiopatie hipertrofică	-	-	-	+	+	-
Tulburări endocrine	+	-	-	-	+	-
Anemie ferodeficitară		-	-	-	+	-
Acidoză lactică	+	+	-	+	+	+

La copiii cu crize epileptice au fost observate următoarele tipuri de crize: mioclonice – 1 copil, tonico-clonice – 1 copil, mioclonico-tonico-clonice – 1, atonice – 1 copil. Printre manifestările clinice extraneurologice s-au întâlnit și hepato-splenomegalia la 3 copii, trasături caracteristice ale aspectului exterior – la 3 copii, simptome digestive – la 2 copii, cardiomiopatie – la 2 copii, aritmie cardiacă – la 1 copil. Rezultatele studiului efectuat demonstrează că cele

mai frecvente manifestări neurologice la copiii din lotul de studiu sunt: retardul neuropsihic, accesele pseudoictale, ataxia, hipoacuzia senzorială, retinita pigmentară, demența, iar printre cele extraneurologice – cardiopatia hipertrofică, hipostatură, acidoza lactică, retardul fizic.

Conform unor date din literatură EM se caracterizează prin următoarele sindroame clinice expuse în tabelul 2 [9].

Tabelul 2

Sindroame de bază întâlnite în EM

(conform S. Ilarișchin)

Sindromul clinic	Vârsta de debut	Simptome	Date de laborator
MELAS	5-20 ani	accese pseudoictale, accese migrenoase, vome, convulsii, ataxie, degenerescența retinei, surditate neurosenzorială, hipostatură, diabet, cardiomiopatie	acidoză lactică
MERRF	în a doua decadă a vieții	epilepsie mioclonică, ataxie, demență, miopatie, hipoacuzie neurosenzorială, retard în dezvoltarea fizică	
NARP	la orice vârstă	neuropatie (preponderant senzomotorie), ataxie, degenerescență pigmentară a retinei, demență, retard în dezvoltarea fizică	acidoză lactică
Kearns-Sayre	în prima decadă a vieții	miopatie, cardiomiopatie, bloc atrioventricular, ataxie, oftalmoplegie externă, degenerescență pigmentară a retinei, hipoacuzie neurosenzorială, tulburări endocrine	LCR proteina (> 1 g/l)
Leber	în decada a doua, a treia a vieții	pierderea indolentă a vederii acută (subacută), rar : distonie, polineuropatie, pareze spastice, deformația scheletului	acidoză lactică
Leigh	în jurul vârstei de un an	semne de afectare a trunchiului cerebral, paralizie de nervi cranieni, nistagmus, sindrom piramidal, extrapiramidal cu evoluție progresivă, tulburări respiratorii (apnee sau polipnee)	acidoză lactică

Investigații: hemoleucograma, examenul biochimic complet, sumarul urinei, ECG, audiografia (la 4 copii), consultul neurologului, geneticianului, oftalmologului, cardiologului (la 3 copii), hematologului (1 copil) și gastrologului (3 copii). Examine suplimentare: EEG, USG abdominală, RMN cerebrală, CT cerebrală, radiografia

scheletului, USG al aparatului renourinar, ecocardiografia (tabelul 3).

Tabelul 3

Rezultatele investigațiilor paraclinice

Investigații paraclinice	Cazul 1, 7, 8 (MELAS)	Cazul 2 (NARP)	Cazul 3 (MERRF)	Cazul 4 (Kearns)	Cazul 5 (MELAS)	Cazul 6 (Leigh)
Biopsia musculară	Fibre musculare roșii în lambouri	Distrofie lipidică intracelulară	Fibre musculare roșii în lambouri	Fibre musculare roșii în lambouri	Fibre musculare roșii în lambouri	-
EMG	Potențiale miopatiche	Semne de neuropatie periferică senzomotorie	Fără modificări esențiale	Fără modificări esențiale	Potențiale miopatiche	Fără modificări esențiale
RMN	Focar hipodens în proiecția lobului parietal pe dreapta de tip ischemic, atrofie corticală cu dilatare ventriculară moderată	Zone hiperintense la nivelul ganglionilor bazali și a trunchiului	Calcificări în ganglionii bazali	Atrofie corticală cu dilatare ventriculară moderată	Focar hipodens în proiecția lobului parietal pe dreapta de tip ischemic	Leziuni chistice simetrice și glioza cortexului, ganglionilor bazali și a cerebelului cu hipomielinizare incompletă
Biochimia	Lactacidoză	Lactacidoză		Lactacidoză, hiperpiruvatemie	Lactacidoză	Lactacidoză (și în LCR), piruvatemie (și în LCR), hiperalaninemie, hiperamoniemie

Rezultatele arată că în șase cazuri prin biopsia musculară s-a depistat prezența fibrelor musculare roșii în lambouri. Pe traseele EMG, în patru cazuri, s-au observat potențiale miopatiche, în unul din cazuri semne de neuropatie periferică. La examenul prin RMN, în patru cazuri, s-au depistat focare hipodense, în două cazuri – atrofie corticală, în unul din cazuri s-au constatat zone hiperintense la nivelul ganglionilor bazali și a trunchiului cerebral, în alt caz - calcificări în ganglionii bazali, iar în ultimul caz – leziuni chistice simetrice și glioza cortexului, ganglionilor bazali și a cerebelului cu hipomielinizare incompletă. Lactacidoză s-a depistat în șapte din cazuri și hiperpiruvatemie în două cazuri. Raportul lactat/piruvat în LCR este unul din examinările esențiale în caz de suspectare a BM, ca și prelevarea de biotat tisular, sugestiv pentru aprecierea modificărilor specifice tisulare.

Tratamentul recomandat copiilor din lotul de studiu a fost simptomatic în majoritatea cazurilor. Doar un copil a avut un răspuns terapeutic satisfăcător la preparatele

antiepileptice convenționale, iar 3 copii – răspuns slab (reducerea crizelor epileptice la ei cu <50%). Toți copiii au fost suplimentați cu cofactorul tiamină, carnitină și acid lipoic, ca și standard al terapiei medicale. Leziunile cerebrale, comune tuturor BM, limitează recuperarea funcției cerebrale. În cazul acidozei, este indicată corectarea acesteia. Doi copii au avut un răspuns terapeutic satisfăcător după administrarea de Cofactor de Piridoxină, iar unul – după administrarea de acid folic. În rest, ceilalți copii n-au manifestat răspuns terapeutic la nici un tratament. Prognosticul a fost rezervat privitor la retardul mintal și psiho-motor asociat, în toate cazurile studiate.

Discuții. BM fac parte din grupul EÎM, sunt patologii asociate cu tulburări multisistemice caracterizate prin defecte mitocondriale biochimice și genetice având o transmitere ereditară datorate tulburării funcției lanțului respirator oxido-reductor de la nivelul membranei mitocondriale interne [10, 11, 12, 13]. EM fac parte din bolile

rare, cu o simptomatică variată și reprezintă o problemă diagnostică majoră.

Noțiunea EÎM a fost introdusă inițial de Archibald Garrod (1902-1908), acesta definindu-le ca pe un grup, ce întrunește o gamă largă de maladii variate, consecutive unor abateri de la desfășurarea normală a diferitor procese metabolice în care sunt implicați: aminoacizii, hidrocarbonații, lipidele, pigmentii, sărurile minerale, vitaminele, mitocondriile etc. [14, 15].

Afectarea mitocondriei poate avea drept cauză mutațiile la nivelul AND-ului mitocondrial sau a AND-ului nuclear, caz în care are de suferit toată celula [16, 17]. Efectele bolilor mitocondriale pot fi destul de variate, de vreme ce distribuția AND-ului defectuos poate varia de la un organ la altul. Mutațiile care la o persoană cauzează boli de ficat, la alta, cauzează afectarea creierului. În plus, severitatea defectului poate fi cu un impact mare sau mic. Defectele minore pot produce doar intoleranța la efort, fără a cauza alte boli sau dizabilități severe. Iar unele defecte au un impact asupra funcționalității mitocondriei și pot avea un efect negativ asupra întregului organism. Bolile sunt mai grave atunci când mitocondria afectată e prezentă în mușchi și nervi, deoarece celulele acestor structuri sunt cele mai mari consumatoare de energie.

Boala mitocondrială începe să devină vizibilă atunci când numărul mitocondriilor afectate ajunge la un anumit nivel, când mai mult de jumătate din copiile ADN-ului mitocondrial sunt defecte, cauzând boala mitocondrială [18, 19].

În conformitate cu datele explorate, unele din particularitățile BM sunt:

- fac parte din bolile rare;
- tulburările neurologice la vârstele mici sunt comune;
- debutul acut cu manifestări neurologice are loc la vârsta de sugar;
- diagnosticul se stabilește, de obicei, la vârsta sugarului sau copilului mic.

Deseori diagnosticul BM este întârziat sau ratat din următoarele cauze:

- nu sunt recunoscute fenotipurile obișnuite;
- impresia falsă de tablouri clinice particulare ale BM;
- asemănarea manifestărilor clinice cu cele întâlnite în alte afecțiuni precum: septicemia, retardul creșterii intrauterine, detresa respiratorie, vărsăturile recurente etc.;
- efectul toxic al moleculelor mici care exercită un efect toxic asupra sistemului nervos, fără simptomatologie și semne clinice specifice.

În lotul studiat de noi se constată o prevalență crescută la sexul masculin al BM, iar în mai mult de o treime din pacienții studiați anamnestical eredo-colateral s-a dovedit a fi agravat, ceea ce demonstrează importanța acestuia în cadrul diagnosticării BM. Crizele epileptice sunt comune în BM, fiind cea mai frecventă dintre manifestările neurologice asociate acestora, urmată ulterior de retardul psiho-motor, tulburări motorii, afectarea organelor senzoriale, tulburări de personalitate și comportament. Administrarea tardivă a tratamentului antiepileptic duce la consecințe ireversibile, până la deces.

Simptomele clinice în BM apar odată cu creșterea copilului. Cu cât copilul este mai mic, cu atât simptomele sunt mai puțin variate. În perioada de nou-născut, cele mai frecvente manifestări clinice ale unei EM sunt: convulsiile, apnea, vărsăturile recurente și refuzul alimentației etc. În perioada de sugar se asociază: întârzierea procesului de dezvoltare, spasticitatea sau hipotonia, manifestările autistice, mișcările oculare anormale și coreoatetoză. În perioada de școlar se evidențiază: deteriorarea performanțelor școlare, pierderea vederii, tulburările de comportament. BM au o evoluție cronică și multe din ele, progresivă. Deseori problema rămâne ascunsă („dormantă”), o altă boală sau un stres duce la perturbarea echilibrului precar, facilitând apariția simptomelor clinice. Prognosticul în formele cronice este nefavorabil, dar mai bun în comparație cu formele precoces. Decesul este un fenomen frecvent în rândul BM cu afectarea SNC, datorat atât severității maladii, cât și întârzierii diagnosticului și/sau instituirii unui tratament corect.

Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesari următorii pași: (1) o anamneză detaliată; (2) un istoric familial pozitiv; (3) prezența tulburărilor neurologice inexplicabile: retardul mental, paralizia cerebrală, convulsiile, retardul psiho-motor, tulburări motorii; (4) pierderea achizițiilor dobândite anterior, semn sugestiv pentru o degenerescență progresivă a SNC; (5) în cazul când se suspectă o EÎM sunt necesare investigații suplimentare.

Astfel, EÎM pot debuta la orice vârstă, cu simptome clinice variate, au frecvent evoluție progresivă severă, urmând cu deces în primele luni de viață sau în cursul copilăriei, iar uneori, foarte rar, cu evoluție benignă. Fenotipul clinic poate prezenta elemente foarte importante pentru orientarea diagnosticului [5, 12, 16, 19]. Simptomele clinice comune în BM sunt determinate de cele cerebrale, musculare, cardiace și neurosenzoriale. Aceste manifestări pot fi grupate în sindroame bine individualizate, ca miopatiile cu oftalmoplegie externă, sindromul Kearns-Sayre, sindromul Leigh, sindromul MELAS și MERRF. Cu toate acestea, uneori simptomele nu corelează cu nici unul din cele descrise mai sus și se pot prezenta cu afectarea altor

organe și sisteme: sistemului osteo-articular, ficatului, sistemului hematopoietic, tractului digestiv și țesutului cutanat. Astfel, o citopatie mitocondrială trebuie să fie evocată în cadrul asocierii inexplicate a unor semne ce interesează mai multe organe cu origine embriologică [1, 12, 19].

Deseori manifestările clinice apărute primar în cadrul citopatiilor mitocondriale exprimă suferința unui singur organ. Nici una dintre manifestările clinice apărute la debutul bolii nu este suficientă să orienteze asupra implicării unui defect mitocondrial. Ulterior, asocierea semnelor de afectare a altor organe și sisteme impune efectuarea unor examene paraclinice ale căror rezultate pot documenta posibila disfuncție mitocondrială. Testul decisiv de diagnostic îl constituie însă analiza moleculară a ADNmt [19, 22].

Boala MELAS este o tulburare genetică moștenită mitocondrială. Mitocondriile paterne sunt prezente numai în cordajul spermatozoizilor. Ca urmare, ele se pierd în timpul fertilizării și tulburările mitocondriale, inclusiv MELAS, sunt moștenite matern. În cazuri rare, MELAS poate rezulta dintr-o mutație sporadică fără antecedente familiale. Tulburările genetice mitocondriale sunt rezultatul mutațiilor care cauzează afectarea funcției mitocondriale, inclusiv fosforilarea oxidativă și producția de energie. Mecanismele exacte în MELAS nu au fost încă elucidate, însă, se crede că mutațiile în ARNt provoacă afectarea ansamblării proteinelor în complexe lanțului respirator. Orice tulburare mitocondrială va afecta organele cele mai active din punct de vedere metabolic, în special creierul și mușchii. Cea mai frecventă mutație în MELAS este localizată în gena mitocondrială MTTL1, multe alte gene sunt identificate cu sindroame fenotipice similare, cum ar fi POLG și BCS1L [4, 20]. Simptomele neurologice ale MELAS apar în rezultatul producerii de energie mitocondrială afectată, angiopatie microvasculară și deficiență de oxid nitric, care poate provoca vasodilatație cerebrală afectată [21]. Prezența zonelor corticale multifocale asemănătoare infarctului în diferite stadii de evoluție ischemică, zone care nu se conformează niciunui teritoriu vascular cunoscut cu distribuție inițial în lobii occipitali sau parietali, ulterior cu o eventuală implicare a cerebelului, cortexului cerebral, ganglionilor bazali și talamusului, sunt sugestive unui MELAS. De asemenea, lactatul crescut în ser și în LCR, fibrele roșii zdrențuite la biopsia musculară, ca în cazurile studiate de noi, sunt confirmative unui diagnostic pozitiv. Cu toate acestea, evaluarea genetică este indicată la etapa inițială în majoritatea cazurilor pentru a elimina necesitatea biopsiei musculare [1].

Aspecte clinice sugestive:

- debutul bolii în jurul vârstei de 15 ani cu manifestări de tip encefalopatie (cefalee migrenoasă, vărsături, episoade de tip atac vascular cerebral cu sincopă, hemiplegie, pierderea auzului);
- miopatie în decada a 5-a de viață, astenie și intoleranță la efort;
- polineuropatie senzitivă distală cu parestezii și hiporeflexie;
- cardiomiopatie în 15% din cazuri.

Diagnostic de laborator: acidoză lactică, creșterea nivelului seric al creatinichinazei, scăderea activității complexelor CI și CIV, leziuni multifocale corticale la RMN cerebral, EMG normală sau prezența miopatiei. Prezența fibrelor roșii în mușchiul scheletic și determinările biochimice caracteristice defectelor mitocondriale susțin diagnosticul. Testele genetice moleculare privind modificările ADN-ului mitocondrial vor confirma diagnosticul. Trebuie acordat sfatul genetic atunci când există certitudinea unor mutații în ADN-ul mitocondrial [1, 3, 7, 9].

Evoluție și prognostic. Evoluția clinică a bolii este foarte variabilă, de la cazuri asimptomatice cu dezvoltare precoce normală până la astenie musculară progresivă, acidoză lactică, disfuncție cognitivă, crize epileptice, episoade stroke-like, encefalopatie și moarte prematură.

Tratament. Nu există tratament pentru a opri progresia bolii. Tratamentul simptomatic al convulsiilor cu medicamente antiepileptice. Există mai multe cazuri de agravare a epilepsiei din MELAS în caz de utilizare a acidului valproic, deși mecanismele din spatele acestei interacțiuni sunt încă investigate. Se crede că vitamine precum coenzima Q10 sau L-carnitina ajută la creșterea producției de energie de către mitocondrii și pot încetini efectele bolii. S-a demonstrat că L-arginina atenuează severitatea simptomelor atunci când este utilizată în atacurile acute și scade frecvența episoadelor [21, 23]. L-citrulina este, de asemenea, considerată a fi benefică în recuperarea reducerii riscului de accident vascular cerebral.

Sindromul Leigh

Aspecte genetice: sindrom determinat de mutația punctiformă a ADNmt asociat cu deficiențe multiple (ale CI, CII, CIII), cu scăderea extremă a producției mitocondriale de ATP.

Aspecte clinice: debutul bolii este cel mai frecvent în primul an de viață cu episoade de ataxie, vărsături și sindrom de hiperventilație; manifestări de encefalopatie cu deficite verbale și motorii (spasticitate, tulburări respiratorii), distonie, pierderea auzului și/sau vederii; neuropatie

periferică cu reducerea vitezei de conducere nervoasă secundar demielinizării axonale.

Diagnosticul de laborator: acidoză lactică predominantă în LCR (comparativ cu valorile din ser), deficit de citocrom oxidază la biopsia musculară, leziuni spongiforme focale bilaterale și simetrice la RMN cerebral. Boala Leigh apare datorită incapacității mitocondriilor de a funcționa normal. Celulele din creier conțin ADN mitocondrial anormal care determină o funcționare ineficientă a mitocondriilor. Aceasta cauzează lipsa de energie în celule, și ca rezultat se afectează SNC, inhibându-se funcțiile motorii, dispărând controlul mișcărilor. Alte simptome includ pierderea apetitului, vomă, iritabilitate, accese convulsive, slăbiciune generală, probleme cardiace. Nu există un tratament pentru a opri această boală, se administrează doar vitamina B1. Boala evoluează cu regresie progresivă intelectuală și motorie, decesul survenind în cca. 2 ani de la debutul bolii [9, 11].

Sindromul LHON (Neuropatia optică ereditară Leber)

Aspecte genetice: caracterizat prin prezența mai multor mutații punctiforme ale ADNmt, toate interesând genele complexului I ale lanțului respirator, cele mai frecvente fiind: G11778A, G3460A și T14484C.

Aspecte clinice: se întâlnește mai frecvent la bărbați, în jurul vârstei de 30 de ani, debutează cu pierderea vederii (frecvent singura manifestare a bolii); pierderea vederii este indoloreabilă, progresivă, cu evoluție variabilă în funcție de severitatea mutațiilor, fie cu recuperarea deficitului vizual, fie cu cecitate prin atrofia nervului optic; manifestări asociate: cardiomiopatie cu sindrom de preexcitație, distonie sau parapareză spastică [11, 12, 19].

Sindromul MERRF (epilepsia mioclonică progresivă cu ragged-red fibers)

Aspecte genetice: În 80-90% din cazuri există o mutație heteroplasmică 8344 (tranziție A->G) la nivelul genei codante pentru un ARN de transfer (ARNt-lizina). Mutația se asociază cu o mare variabilitate a simptomelor clinice, având transmitere de origine maternă.

Aspecte clinice: poate debuta în cursul copilăriei sau la vârsta adultă, se asociază cu epilepsie mioclonică progresivă, ataxie și miopatie; degradarea intelectuală este mai mult sau mai puțin severă și rapidă. Au fost observate lipoame la nivelul regiunii cervicale. Biopsia musculară evidențiază aspectul ragged-red fibers și frecvent un deficit al complexelor I și IV. Uneori evoluția este determinată de hemipareză cu reșute, evocând o semiologie de tip MELAS [11, 12, 19].

Sindromul NARP (neuropatie, ataxie, retinită pigmentară)

Aspecte genetice: sindromul se datorează unei mutații heteroplasmice de origine maternă situată în poziția 893 la nivelul genei ATP-aza 6.

Aspecte clinice. Simptomele debutează la orice vârstă, obișnuit după 5 ani, cuprinzând deficit motor datorat unei neuropatii senzitivo-motorii axonale, ataxie, retinită pigmentară și sindrom piramidal și extrapiramidal, demență progresivă și crize epileptice. În mod obișnuit, nu există acidoză lactică, nici deficit al complexelor lanțului respirator.

Sindromul Kearns-Sayre este o tulburare neuromusculară rară, care se poate prezenta și sub formă de tulburări de vedere, statură mică, pierderea auzului și ataxie. Cu toate acestea, Kearns-Sayre se distinge prin descoperirile sale vizuale caracteristice: (1) oftalmoplegie externă cronică progresivă; (2) retinită pigmentară atipică; (3) degenerarea pigmentară a retinei. În plus, față de aceste constatări vizuale, pacienții Kearns-Sayre au adesea manifestări cardiace care ajută la distingerea acestor pacienți de pacienții MELAS [1].

Tulburările neurologice și neuromusculare care sunt cauzate de disfuncții la nivelul lanțului respirator mitocondrial au fost recunoscute în ultimii 40 ani. Mutațiile în mitocondrii sau în genomul nuclear, produc o eroare în sinteza, esențială pentru producerea de energie și a metabolismului, ceea ce duce la o mare varietate de probleme în plan clinico-funcțional și diagnostic. Din punct de vedere diagnostic trebuie luate în considerare toate tulburările mitocondriale la pacienții care prezintă antecedente familiale privind moștenirea mitocondrială maternă. De exemplu, epilepsia mioclonică asociată cu fibre roșii zdrențuite (MERRF) poate fi confundată cu MELAS, deoarece ambele implică convulsii, deteriorare mentală și miopatie cu fibre roșii zdrențuite la biopsie. Pacienții cu MERRF pot avea, de asemenea, pierderea auzului, tulburări de vedere secundare atrofiei optice și statură mică. Criza mioclonică caracteristică în MERRF poate ajuta la suspectarea diagnosticului, însă, ar trebui luată în considerare testarea genetică pentru a distinge cele 2 afecțiuni. Sindromul Leigh se poate prezenta, de asemenea, cu deteriorare neurologică progresivă, convulsii și vărsături, în principal la copiii mici [1, 5, 9, 11]. Astfel, diagnosticul bolilor mitocondriale este complicat de prezentările lor eterogene și de lipsa unor proceduri de screening sau biomarkerilor de diagnostic care sunt atât sensibile, cât și specifice. Diagnosticul este adesea un proces de lungă durată, începe cu o evaluare clinică generală, urmată de screening-ul metabolic și imaginistic și, în final, prin teste genetice și analize mai invazive biochimice și histologice.

Concluzii

BM sunt rare la copii și reprezintă unele dintre cele mai dificile probleme cu care se confruntă neurologul pediatru, complexitatea fiind corelată cu sindroamele clinice variate, manifestările fenotipice și, deseori, necesitatea unor teste biochimice și moleculare specifice pentru susținerea unui diagnostic corect. Luarea în discuție a datelor anamnestice și antecedentelor familiale contează pentru presupunerea diagnosticului. Sindromul epileptic este comun BM, fiind sugestiv în cazul rezistenței crizelor la antiepileptice și asocierii retardului mental și tulburărilor motorii. Examinările de bază includ examene de laborator (glicemia și lactatul seric și în LCR, nivelul amoniului, aminoacizii serici și în LCR, nivelul acidului uric etc.) și imagistice (RMN cerebrală). Testele genetice moleculare privind modificările ADN-ului mitocondrial vor confirma diagnosticul și trebuie să reprezinte componentele indispensabile în cadrul examinării copiilor care au suportat un accident ischemic cerebral. Confirmarea diagnosticului ne permite să apreciem prognosticul bolii și măsurile de ameliorare a calității vieții copilului cu BM.

Bibliografie

1. Shermila Pia, Forshing Lui. Melas Syndrome. *Last Update*: September 25, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>
2. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*, 2006, 91(11): 896-9.
3. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases and Treatment. (4th ed.), Springer, 2006, 4-40.
4. Ikeda T, Osaka H, Shimbo H, Tajika M, Yamazaki M, Ueda A, Murayama K, Yamagata T. Mitochondrial DNA 3243A>T mutation in a patient with MELAS syndrome. *Hum Genome Var*. 2018; 5:25.
5. Hadjiu S, Prepeșta E, Hadjiu E. Manifestări neurologice în unele maladii metabolice ereditare la copii. *Rev de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România*. 2013, 16 (1): 55-73.
6. Bernard LM. Current Management in Child Neurology. Third Edition, 2005, 311-312.
7. Biswas J, Nandi K, Sridharan S, Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008, 19(6): 507-11.
8. Sinclair HM. Historical aspects of inborn errors of metabolism. Magdalen College, Oxford, Department of Biochemistry, University of Oxford. 1962, 5.
9. Ilarischin SH, Ivanova-Smolenscaia IA, Marcova ED. ADN-diagnostica în medico-genetică: consiliere genetică în neurologie. *M.: MIA*, 2002, 4-591.

10. Borner GV, Zeviani M, Tiranti V, et al. Decreased aminoacylation of mutant tRNAs in MELAS but not in MERRF patients. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(4): 467-475.
11. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*, 1994, 9(1): 4-13.
12. Menkes J, Sarnat H. Mitochondrial Encephalomyopathies. In Menkes. *Child Neurology*, 2005, 151-167.
13. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. The heart in m.3243A>G carriers. *Herz*. 2020; 45(4):356-361.
14. Saudubray JM, Chappentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001, 12-1327.
15. Georg F Hoffmann, Johannes Z, William L. Nyhan. Inherited Metabolic Diseases. 2010, 5-146.
16. Pașcanu I. Genomul mitocondrial, în elemente de genetică medicală. Ed University Press, Târgu-Mureș, 2007, 64-69.
17. Wolf NI, Bast Thomas, Surtees Robert. Epileptic Disorders. Department of paediatric Neurology, University Children's Hospital Heidelberg, Germany, Neurosciences Unit, Institute of Child Health, University College London, UK, 2006, 7, 67-81.
18. Muntean D, Ștefănescu D. Boli mitocondriale. În Puiu M. și colab, *Esențialul în 101 boli genetice rare*. Ed Orizonturi Universitare, Timișoara, 2007, 293-297.
19. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs*, 2006, 20(6): 443-464.
20. Niedermayr K, Pölzl G, Scholl-Bürgi S, Fauth C, Schweigmann U, Haberlandt E, Albrecht U, Zlamy M, Sperl W, Mayr JA, Karall D. Mitochondrial DNA mutation "m.3243A>G"-Heterogeneous clinical picture for cardiologists ("m.3243A>G": A phenotypic chameleon). *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5):671-677.
21. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol*. 2018; 265(12):2861-2874.
22. Iliescu C, Măgureanu S. Miopatii mitocondriale. În Măgureanu S. (sub red), *Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent*. Ed Medicală Amaltea, București, 2004, 881-914.
23. Radelfahr F, Klopstock T. [Diagnostic and Therapeutic Approaches for Mitochondrial Diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018; 86(9):584-591.

© SELEVESTRU RODICA^{1,2}, BUGAN MARIA¹, COTOMAN ALIONA^{1,2}, TOMACINSCHI CRISTINA^{1,2},
CEAHLĂU MARIANA¹, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}

SELEVESTRU RODICA^{1,2}, BUGAN MARIA¹,
COTOMAN ALIONA^{1,2}, TOMACINSCHI CRISTINA^{1,2},
CEAHLĂU MARIANA¹, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}

INFECȚIA CU VIRUSUL *HERPES SIMPLEX* LA COPII CU PNEUMONIE COMUNITARĂ

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

***HERPES SIMPLEX* VIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH COMMUNITY PNEUMONIA**

Keywords: community-acquired pneumonia, HSV infection, children

The aim of the study is to evaluate HS virus infection in children with community-acquired pneumonia. The study was performed in the pulmonology department during 2020-2021. Were examined 221 children from 5 days to 18 years old. Children were tested by ELISE response to the presence of anti-HSV IgM antibodies, and IgG. In all 181 children tested for acute HSV infection by IgM was not confirmed. Latent HSV infection by IgG was confirmed in 108 children with community-acquired pneumonia (48,9%) out of 221 children examined. Latent HSV infection by IgG was maximal in children up to 1 month (77,9%), in half cases in preschool children, in more than 35% in infants and school children, and the lowest frequency was observed in (1-3 years) children (15,4%).

РЕЗЮМЕ

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекция ВПГ, дети

Цель исследования - оценить вирусную инфекцию простого герпеса (ВПГ) у детей с внебольничной пневмонией. Исследование выполнено в отделение пульмонологии в период 2020-2021 гг. Обследовано 221 детей в возрасте от 5 дней до 18 лет. Дети были протестированы методом *ELISE*, на наличие антител IgM, IgG к ВПГ. У всех 181 ребенка, проверенных на острую инфекцию ВПГ с помощью IgM, не было подтверждено. Латентная инфекция ВПГ с помощью IgG подтверждена у 108 детей с внебольничной пневмонией (48,9%) из 221 обследованного ребенка. Латентная инфекция ВПГ с помощью IgG была максимальной у детей до 1 месяца (77,9%), в половине случаев - у детей дошкольного возраста, более чем в 35% - у грудничков и у школьников, а самая низкая частота наблюдалась у детей от 1-3 лет (15,4%).

Introducere. Potrivit Fondului Națiunilor Unite pentru Copii (*UNICEF*) pneumonia comunitară este responsabilă pentru decesele a peste 800.000 de copii din întreaga lume în fiecare an. Deși cele mai multe decese apar în țările în curs de dezvoltare, pneumonia rămâne o cauză semnificativă a morbidității în țările industrializate [5].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că 1,4 milioane de decese la copiii sub vârsta de 5 ani au loc în

fiecare an, reprezentând aproape 1 din 5 decese în această grupă de vârstă a copiilor [2].

Actualitatea problemei pneumoniei comunitare la copii se datorează în principal factorilor de risc medicali (vârsta copiilor până la un an care este determinată de particularitățile anatomo-fiziologice ale sistemului respirator, malnutriție, prematuritatea, stările imunocompromise, infecțiile virale recente ale tractului respirator superior)

și sociale (copiii instituționalizați, statut socio-economic precar, fumatul pasiv). Pneumoniile se situează pe locul 3-4 în structura mortalității infantile în Republica Moldova [4].

Aproximativ 150 de milioane de cazuri noi de pneumonie apar anual la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel mondial. Aceasta reprezintă aproximativ 10-20 de milioane de spitalizări, la cei cu vârsta de până la 5-10 ani, de 15-20 cazuri la 1000 copii. Infecțiile virale comunitare apar la nou-născuți mai des decât la copiii sugari, iar riscul mortalității copiilor crește în zonele rurale [5]. Conform studiilor epidemiologice mondiale, afecțiunile aparatului respirator la copii reprezintă 76-86% din toate patologiile întâlnite la copii, situându-se pe locul de frunte în structura morbidității maladiilor infecțioase.

Infecția cu virusul *herpes simplex* (HSV) este declanșată de ADN-ul viral. Importanța acestei infecții constă în faptul că există un procent mare de forme clinice asimptomatice, astfel contribuind la extinderea endemică a infecției cu HSV și la apariția complicațiilor din cauza nedepistării la timp a acestei infecții. Incidența infecției cu virusul *herpes simplex* conform unor relatări din literatura de specialitate este de 1/2000-1/5000 nașteri pe an [1].

Până în prezent, au fost descrise 8 tipuri de virusuri herpetice care au fost identificate la om: două tipuri de virus herpes simplex (HSV-1, HSV-2), virusul varicelo-zosterian și herpes zoster (VZV sau HHV-3), virusul Epstein-Barr (EBV sau HHV-4), citomegalovirus (CMV sau HHV-5), HHV-6, HHV-7, HHV-8. Pe baza proprietăților biologice ale virusurilor s-au format 3 subfamilii de virusuri herpetice: α -herpes - includ HSV-1, HSV-2, VZV; β -herpes - includ CMV, HHV-6, HHV-7; γ -herpes - includ EBV și HHV-8 [1].

Termenul de infecție cu herpes (HSI) este folosit în mod obișnuit pentru bolile cauzate de HSV-1 și HSV-2. Sursa infecției cu HSV sunt persoanele bolnave cu diferite forme ale bolii, inclusiv latente, precum și purtătorii de virus. HSV-1 este transmis prin picături în aer și prin contact. Un virus care intră pe piele în timpul tusei sau strănutului, care se află în picături de salivă, supraviețuiește timp de o oră. Pe suprafețele umede (lavoar, cadă etc.), virusurile rămân viabile timp de 3-4 ore, ceea ce este adesea cauza apariției focarelor de boală în instituțiile preșcolare. Infecția poate fi efectuată prin sărut, precum și prin obiecte de uz casnic care sunt infectate cu saliva unui pacient sau purtător de virus. HSV-2 se transmite pe cale sexuală sau verticală, iar infectarea copilului se produce în timpul nașterii (contact cu canalul de naștere al mamei), transplacentar sau prin canalul cervical din cavitatea uterină. Datorită faptului că în timpul generalizării viremiei

infecției, este posibilă și o transfuzie sau o cale parenterală de transmitere a infecției cu HSV-2. Virusul de tipul HSV-2 cauzează de obicei herpes genital și neonatal [1].

Ceea ce ține de infecțiile virale cu HSV, în Republica Moldova nu există o statistică privind frecvența acestei infecții la copii.

Scopul studiului este de a evalua infecția cu virusul HSV la copiii cu pneumonie comunitară.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe copiii cu bronhopneumonii internați în secția pneumologie a Institutului Mamei și Copilului în perioada 2020-2021 suspecți pentru prezența co-infecției virale herpetice. Au fost cercetați 221 copii cu vârsta de la 5 zile până la 18 ani. Copiii au fost repartizați în grupe conform perioadelor copilăriei: I lot - de la 5 zile până la 1 lună, II lot - 1-12 luni, III lot - 1-3 ani, lotul IV - copiii de 3-7 ani și lotul V - copiii cu vârsta de 7-18 ani. Copiii au fost testați prin reacția ELISE la prezența anticorpilor anti-HSV IgM și IgG. În timpul unei infecții primare, anticorpii specifici de tip IgM sunt detectați în a șaptea zi după debutul primelor simptome și rata acestora crește de două ori până la termenul de trei săptămâni. În timpul reinfecțiilor, anticorpii de tipul IgM sunt absenți de cele mai multe ori, iar pentru aceste cazuri se cere investigat nivelul seric IgG sau concentrația IgA, al cărui titru trebuie să crească semnificativ [6, 7].

Rezultatele studiului au fost analizate statistic prin programa Epi Info, Excel.

Rezultate și discuții. Virusul HSV este responsabil cel mai frecvent de leziuni orofaciale, genitale și esofagiene și mai rar poate duce la hepatită, meningită, encefalită, suprimarea măduvei osoase și pneumonie [2]. Pneumonia cu virusurile HSV este foarte rară și a fost raportată la aproximativ 3% dintre pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și la aproximativ 5% dintre pacienții care au suferit transplant de celule stem hematopoietice fără profilaxie. După ce a fost implementată profilaxia cu preparatul aciclovir la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne, incidența excreției HSV a scăzut la 2,5%, în timp ce pneumonia cu HSV a fost raportată la mai puțin de 1% cazuri [2].

În lume se estimează că 3752,0 milioane de oameni (95%) au avut infecție cu HSV tip 1 cu diferită localizare, care este echivalent cu o prevalență globală de 66,6% la persoanele de 0-49 de ani. Infecțiile primare cu virusul HSV tip 1 sunt dobândite predominant în copilărie [2]. După o infecție orofaringiană virusul colonizează ganglionul nervului trigemen unde rămâne într-o stare latentă. Cea mai importantă manifestare clinică la copil

este gingivo-stomatita, în timp ce la vârste mai mari sunt caracteristice infecțiile tractului respirator superior și un sindrom asemănător mononucleozei infecțioase. Majoritatea persoanelor cu infecții HSV tip 1 clinic manifestă cel puțin un episod recurent în decurs de 1 an de la infecția primară cu acest virus. Reactivarea infecției herpetice este asociată cu leziuni mucoase și la nivelul comisurilor bucale [3].

Având ca scop al studiului evaluarea infecției cu virusul HSV la copiii cu pneumonie comunitară, pentru 181 copii testați valoarea titrului Ac anti-HSV IgM a fost constatată negativă cu un titru mediu de $0,053 \pm 0,002$, care

nu se încadrează în valori pozitive. Astfel, infecția acută cu virusul HSV prin anticorpi IgM nu a fost confirmată.

Infecția latentă cu virusul *herpes simplex* prin anticorpi IgG (tabelul 1) a fost confirmată la 108 copii cu pneumonie comunitară (48,9%: 95%CI 42,1-55,7) din lotul de 221 copii examinați. Repartizarea conform perioadelor de vârstă a constatat, că infecția latentă cu virusul HSV prin IgG a fost confirmată maximal la copiii cu pneumonie comunitară cu vârsta până la o lună (77,9%: 95%CI 67-86,6), în jumătate cazuri la copiii preșcolari, în mai mult de 35% la copiii sugari și școlari și cea mai mică frecvență a fost apreciată la copiii antepreșcolari (15,4%: 95%CI 5,9-30,5), $\chi^2=47,4$, $p<0,0001$ (tabelul 1).

Tabelul 1

Infecția latentă cu HSV la copii cu pneumonie comunitară în funcție de vârstă

Lotul	Testați pozitiv	Testați total	%	95%CI	
5 zile – 1 lună	60	77	77,9	67-86,6	$\chi^2=47,4$ $p<0,0001$
1 lună- 1 an	23	60	38,3	26,1-51,8	
1 an – 3 ani	6	39	15,4	5,9-30,5	
3 ani – 7 ani	13	26	50	29,9-70,1	
7 ani – 18 ani	6	19	35,3	14,2-61,7	
Total	108	221			

Numărul cazurilor de herpes neonatal care apar în Statele Unite ale Americii în fiecare an este mult mai mic decât s-ar putea aștepta de la numărul probabil de sarcini complicate de herpes genital. Din 3,5 până la 4 milioane de sarcini anuale, de la 7.000 la 200.000 dintre aceste femei au herpes genital la un moment dat în timpul sarcinii și de la 3.500 la 14.000 cazuri au culturi HSV pozitive în momentul nașterii [2].

Studiul nostru nu deține aceste rezultate evaluate și la mame pe perioada sarcinii. Desigur, ele sunt în ajutorul medicului pentru a concluziona infecția congenitală sau dobândită postnatal. La noi în studiu copiii au fost testați la internarea în staționar pentru pneumonia comunitară. Deci, infecția acută cu virusul herpes simplex prin IgM nu a fost confirmată la acești copii. La toți 181 copii testați valoarea titrului Ac anti-HSV IgM a fost constatată negativă cu un titru mediu egal cu $0,053 \pm 0,002$. Repartizate în funcție de vârstă aceste date au fost relevante pentru a evidenția un titru mediu mai jos de 0,07 la toate grupele de vârstă, F statistic =3,15; $p<0,016$ (tabelul 2).

Titru mediu al Ac anti-HSV IgG pozitivi a fost egal cu $1,51 \pm 0,08$ comparativ cu lotul de copii testați

negativ cu valori subdiagnostice ale anticorpilor specifici – $0,12 \pm 0,007$, F stat 341,2, $p<0,0001$.

Nivelul anticorpilor IgG repartizat conform perioadelor de vârstă (tabelul 2) la copiii cu pneumonie comunitară a fost determinat maximal la copiii școlari egal cu $2,52 \pm 0,13$, comparabil cu valorile la copiii până la o lună, antepreșcolari și preșcolari. La copiii de vârstă școlară valorile anticorpilor IgG anti-HSV au fost constatate mai mari de 1,5 ori și cele mai reduse valori la copiii sugari egale cu $0,88 \pm 0,07$, F statistic =4,78; $p<0,001$.

În dependență de statutul socio-economic, 20-40% dintre copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani sunt seropozitivi, cu prevalența mai mare în grupurile socio-economice cu statut inferior [2].

Tabelul 2

Titrul mediu al Ac anti-HSV IgM, G la copii în funcție de vârstă

	Ac anti-HSV IgM (-)					Ac anti-HSV IgG (+)					Ac anti-HSV IgG (-)			
5 zile – 1 lună	0,05±0,01	min	0	F statistic = 3,15; p<0,016	1,56±0,09	min	0,31	F statistic = 9,03; p<0,000	0,17±0,02	min	0,04	F statistic = 4,78; p<0,001		
		max	0,29			max	2,84			max	0,29			
1 lună- 1 an	0,04±0,002	min	0		0,88±0,07	min	0,42		0,14±0,01	min	0			
		max	0,08			max	1,59			max	0,29			
1 an – 3 ani	0,06±0,004	min	0,04		1,66±0,32	min	0,59		0,09±0,01	min	0			
		max	0,16			max	2,48			max	0,2			
3 ani – 7 ani	0,06±0,002	min	0,05		1,89±0,24	min	0,61		0,12±0,02	min	0,05			
		max	0,04			max	2,89			max	0,23			
7 ani – 18 ani	0,07±0,01	min	0,05		2,52±0,13	min	1,89		0,08±0,03	min	0			
		max	0,1			max	2,79			max	0,14			

Concluzie

Infecția latentă cu HSV prin anticorpi IgG a fost confirmată la fiecare al doilea copil (48,9%) cu pneumonie comunitară. Cea mai înaltă frecvență a infecției latente cu virusul HSV a fost depistată la copiii nou-născuți (77,9%), la fiecare al doilea copil preșcolar, în mai mult de 1/3 cazuri la copiii sugari și școlari, iar cea mai mică frecvență a infecției cu virusurile herpetice a fost identificată la copiii antepreșcolari (15,4%).

Bibliografie

1. Cloherty John P., Eichenwald Eric C. Chronic Lung Disease. In Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR: Manual of Neonatal Care. 6th Ed Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2008; p. 373-382
2. Kennedy John F., Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Copyright by Saunders, 2014. 1-Volum, Philadelphia, PA 19103-2899, 3627 p.
3. James Charlotte, Harfouche Manale, Welto Nicky et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, Bull World Health Organ. 2016. 2020 1;98(5):315-329.
4. Șciuca Svetlana, Neamțu Liuba, Selevestru Rodica. Pneumonii comunitare la copil. Protocol clinic național. 2016, 30 p.
5. Waseem M. et al. Pediatric pneumonia. 2020 <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview>
6. Fischbach Frances. Immunodiagnosics Studies. A Manual of Laboratory and Diagnostics Tests. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 ed. 2009; 563-564.

7. Mayo Clinic. Mayo Medical Laboratories. Test Catalog: Herpes Simplex Virus (HSV) Type 1 and Type 2 Specific Antibodies, Serum. www.mayomedicallaboratories.com

© RAȘCOV VICTOR^{1,2}, CENUȘA FLORIN¹, LISNIC ANA MARIA¹, ROTARU-COJOCARI DIANA^{1,2},
SELEVESTRU RODICA^{1,2}, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}

RAȘCOV VICTOR^{1,2}, CENUȘA FLORIN¹, LISNIC ANA MARIA¹, ROTARU-
COJOCARI DIANA^{1,2}, SELEVESTRU RODICA^{1,2}, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}

SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A CORPILOR STRĂINI ÎN CĂILE RESPIRATORII LA COPII

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF FOREIGN BODY IN THE RESPIRATORY PATHWAYS IN CHILDREN

Keywords: foreign body aspiration, children, bronchoscopy.

Aspiration of foreign bodies (FBA) into the airways is a major problem and a major emergency in pediatric practice. *Aim.* Evaluation of the etiological structure of foreign bodies in the respiratory tract in children in relation to clinical syndromes. *Material and methods.* A retrospective study based on the analysis of 86 children with foreign body aspirations in the airways, hospitalized in the pulmonology department of the IMSP Mother and Child Institute for a period of 8 years (2012-2019) was performed. Clinical signs, radiological aspects, results of bronchoscopy, complications, clinical-evolutionary features were studied in all patients in this study. The following research methods were used: retrospective analysis, statistical methods. *Results.* The study found a higher frequency of patients in rural areas compared to those in urban areas: 72.09% children versus 27.91%. Children aged 1 to 2 years were the most common (55 cases), followed by children older than 2 years to 3 years (17 cases). The most commonly detected foreign bodies were: sunflower seeds – 40.70%, walnut kernel fragments – 19.77%, food scraps – 17.44%, episodic – bone fragments. *Curative bronchoscopy* was performed in all children with FBA, which allowed the detection of FB more frequently in the right main bronchus (56%), less frequently in the left main bronchus (36%) and in unique cases in both bronchi (8%). The most common complications in children with FBA are pneumonias (97.67%), often with segmental atelectasis, and the location of pneumonia and atelectasis closely correlates with the location of foreign bodies in the bronchi. *Conclusion.* Foreign body aspiration presents a pediatric emergency with predominance in young children, from rural conditions. The etiological structure of foreign bodies is dominated by sunflower seeds and nuts.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: аспирация инородного тела, дети, бронхоскопия.

Аспирация инородных тел (АИТ) в дыхательные пути является важной проблемой и серьезным неотложным состоянием в педиатрической практике. *Цель.* Оценка этиологической структуры инородных тел дыхательных путей у детей и её взаимосвязь с клиническими синдромами. *Материал и методы.* Проведено ретроспективное исследование на основе анализа 86 детей с АИТ в дыхательные пути, госпитализированных в пульмонологическом отделении за период 2012-2019гг. У всех больных изучались клинические признаки, рентгенологические аспекты, результаты бронхоскопии, осложнения. Использовались следующие методы исследования: ретроспективный анализ, статистические методы. *Результаты.* Исследование выявило более высокую частоту заболевания в сельской местности по сравнению с городской: 72,09% детей против 27,91%. Наиболее часто данная патология встречалась у детей в возрасте от 1 до 2 лет (55 случаев), за ними следовали дети от 2 до 3 лет (17 случаев). Наиболее часто выявляемыми инородными телами являлись: семечки

подсолнечника - 40,70%, фрагменты грецкого ореха - 19,77%, пищевые остатки - 17,44%, эпизодически - фрагменты костей. Лечебная бронхоскопия производилась всем детям с АИТ, что позволило выявить ИТ чаще в правом главном бронхе (56%), реже в левом главном бронхе (36%), в единичных случаях в обоих бронхах (8%). Наиболее частыми осложнениями у детей с АИТ являются пневмонии (97,67%), с сегментарными ателектазами, локализация пневмоний и ателектазов тесно коррелирует с расположением инородных тел в бронхах. *Вывод.* Аспирация инородного тела представляет собой неотложное педиатрическое состояние, преобладающее у детей раннего возраста, проживающих в сельской местности. В этиологической структуре инородных тел преобладают семечки и орехи.

Introducere. Accidentele din copilărie sunt o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, constituind aproximativ 53% din problemele de sănătate ale copiilor și tinerilor. Printre accidentele care cauzează probleme de sănătate la copii se evidențiază aspirația corpului străin (ACS) în căile respiratorii, care se asociază cu rate sporite de morbiditate. Identificarea precoce a corpului străin este esențială, deoarece un diagnostic tardiv poate duce la sechele bronșice cauzate de o perioadă mai lungă de plasare a corpului străin în căile respiratorii și/sau de leziuni fatale pentru unele cazuri clinice [3,11, 12].

În unele țări această problemă este cauza principală de deces accidental la copiii cu vârsta până la un an. Statisticile din SUA indică că această urgență pediatrică afectează mii de copii, fiind responsabilă de aproximativ 300 de decese infantile pe an. Potrivit Centrului de control și prevenire a bolilor în 2001 au fost constatate aproximativ 17000 de cazuri cu aspirare a corpurilor străine la copii, din care 10% au necesitat spitalizare. Cea mai înaltă rată a mortalității se înregistrează în următoarele țări: Etiopia – 11%, India – 6%, Puerto Rico – 7,5%, Nigeria – 8,3%, China – 0,25-1,58% [1, 2, 8, 11, 12, 13].

Corpul străin (CS) aspirat reflectă mult obiceiurile culturale și alimentare locale. Fragmentele alimentare sunt cele mai recunoscute obiecte aspirate de nou-născuți și sugari, în timp ce particulele nealimentare, cum ar fi acele și monedele, sunt prezente mai ales la copiii mai mari [4, 9]. Factorii care favorizează aspirarea corpurilor străine includ forma rotundă a obiectelor, care sunt cele mai susceptibile în provocarea obstrucției și asfixierea căilor respiratorii, precum și suprafața netedă și alunecoasă [4, 12, 16].

Unele publicații relatează, că în SUA 59,5% din cazuri de aspirații corpilor străini sunt organici, în 31,4% – anorganici și 9% nedeterminați. În structura corpurilor străine organici cele mai frecvente sunt dulciurile (64%), iar în cazul aspirației celor anorganici – monede (18%). Studiul realizat în Bosnia pe un lot de 230 de pacienți a raportat, că cei mai frecvenți corpuri străine aspirați sunt semințele de dovleac. Statisticile din Turcia indică semințele de floarea soarelui ca cele mai frecvente etiologii în aspirațiile de corp străin la copii. Astfel, se conturează un aspect universal al acestor evenimente la copii – majoritatea

corpurilor străine aspirați în căile aeriene sunt de origine organică [7]. Prezintă un interes clinic și științific acest subiect pentru estimare și la populația pediatrică din Republica Moldova.

Scopul studiului. Evaluarea structurii etiologice a corpurilor străine din căile respiratorii la copii în relație cu sindroamele clinice.

Material și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv bazat pe analiza a 86 fișe de observație a pacienților cu aspirații de corp străin în căile respiratorii (ACSCR), internați în secția Pulmonologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului pe o perioadă de 8 ani (2012-2019). La toți pacienții din lotul de studiu s-a studiat: vârsta, sexul, motivele internării, intervalul de timp de la aspirație până la stabilirea diagnosticului, semnele clinice la debut și la momentul adresării, aspectele radiologice, rezultatele bronhoscopiei, evoluția, complicațiile și unele particularități clinico-evolutive. Au fost folosite următoarele metode de cercetare: analiza retrospectivă, metoda grafică de reprezentare a datelor.

Rezultate. Repartizarea cazurilor confirmate de ACS pe perioada anilor 2012–2019 demonstrează o neuniformitate cu două ascensiuni: 2012 – 17 copii, 2013 – 16 cazuri, 2016 – 11 copii, 2017 – 10 copii, 2018 – 15 copii, iar în alți ani ale perioadei de evaluare – sub 10 cazuri pe an.

Repartizarea pacienților după sex demonstrează o predominanță a sexului masculin față de fete în frecvența ACS la copii: 61,63% erau băieți și 38,37% fete. Acest fenomen se datorează maturizării mai lente a sistemului nervos la băieți și faptului că ei sunt mai hiperactivi și mai greu de supravegheat.

Studiul nostru a demonstrat o prevalență majoră a pacienților din sectorul rural față de cei din sectorul urban: 72,09% copii versus 27,91%. Fenomenul dat poate fi explicat prin faptul, că copiii din familiile din sectorul rural sunt mai puțin supravegheați de părinți decât cei din sectorul urban. Altă explicație constă în accesul mai mare a copiilor din sectorul rural la diferite semințe și grăunțe, mai ales în perioada sezonului colectării roadei.

Un obiectiv important al cercetării a fost evaluarea tipurilor de CS la pacienții din mediul urban și rural, care a

relevant pentru copiii de la sate predominarea CS organici ca semințele de floarea-soarelui, miezul de nucă, fragmentele de măr, fragmentele de alună, sămânță de pepene verde, sămânță de dovleac, osul de găină, osul de porc, iar printre CS anorganici s-au depistat mărgică, fragment de carton. Din mediul urban au fost confirmați cu ACSCR un număr mai mic de cazuri. În acest lot de pacienți au fost depistați următorii CS organici: semințe de floarea-soarelui, miez de nucă, fibră de portocală, fragmente de banană, fragmente de arahidă și un CS anorganic

– fragment de unghie artificială. Corpuri străine cel mai des depistați au fost: semințele de floarea-soarelui – 40,70%, fragmente de miez de nucă – 19,77%, resturi alimentare în stare de putrefacție – 17,44%, os (găină, porc), carne de găină, coji de ou – 6,98%, fragmente de banană, măr, fibră de portocală, codiță de fruct – 4,65%, fragmente de arahidă, alună – 2,33%.

Cercetarea a prevăzut studierea relației dintre sezonul anului și rata pacienților cu ACS (figura 1).

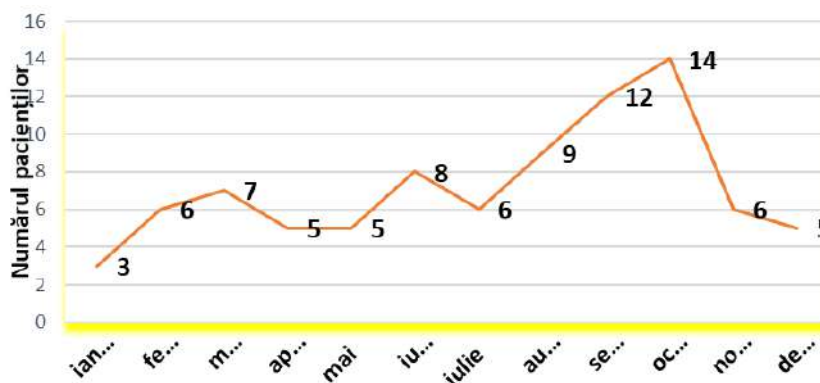


Fig. 1. Rata pacienților cu ACS în diferite luni ale anului

După cum reiese din prezentarea grafică, majoritatea cazurilor de ACS se produc în lunile de vară și toamnă, când riscul apariției acestei patologii este maximal. Evaluarea predominării tipurilor de CS în diferite luni ale anului a relevat pentru perioada august-octombrie o frecvență înaltă a semințelor de floarea-soarelui aspirate în arborele bronșic, dar și fragmentele de miez de nucă care predomină în septembrie și octombrie – perioada sezonieră, care este marcată prin roada nouă de floarea-soarelui și de nuci cu un acces în familiile copiilor la aceste semințe și nuci.

Vârsta copiilor a fost un obiectiv al studiului pentru evaluarea interrelației cu frecvența evenimentelor de ACS. Rezultatele obținute denotă faptul, că vârsta preponderantă a copiilor cu ACS este de 1 an până la 2 ani (55 cazuri), urmată de copiii de vârsta mai mare de 2 ani până la 3 ani (17 cazuri). ACS la aceste vârste ale copiilor se datorează următorilor factori: tendința copiilor de a se juca în timpul alimentației, absența molarilor scade abilitatea de a mesteca suficient mâncarea, lăsând bucăți mari de alimente nemestecate. Copiii mici au o capacitate scăzută de mestecare și o frecvență respiratorie crescută, de aceea orice obiect luat în gură are o probabilitate mai mare de a fi aspirat decât la copiii mai mari. Un alt factor favorizant pentru ACS la copiii mici este coordonarea incompletă a gurii și mișcărilor limbii în procesul de masticatie,

precum și lipsa unei coordonări eficiente a reflexului de înghițire și închiderea glotică. Aceste particularități anatomo-fiziologice ale copilului mic sunt cu o semnificație patogenică în producerea cazurilor de ACSCR.

Rezultatele obținute denotă faptul că la copiii sugari au fost preponderent depistați corpi străini de resturi alimentare în stare de putrefacție (62,6%), iar la copiii mai mari de 1 an corpi străini aspirați cei mai frecvenți (76,3%) au fost semințele de floarea-soarelui și nucile, cu reducere până la 58,9% pentru aceste tipuri de CS la copiii mai mari de 2 ani.

Evaluarea istoricului anamnesticalor cazurilor de ACS a pus în evidență un interval variat de timp de la momentul accidentului până la diagnostic cu oscilări între o zi și 4 luni, majoritatea copiilor fiind internați la a doua săptămână de la evenimentul aspirației corpului străin în căile respiratorii, ceea ce ne sugerează că sindromul de penetrație la majoritatea copiilor a trecut neobservat de adulți sau a fost subestimat. Cele mai frecvente manifestări clinice au fost tusea (100%), dificultăți de respirație, dispnee (91,86%), sindromul bronhoobstructiv cu wheezing (47,67%) și tahipneea (29,10%), simptome care se includ în tabloul clinic al sindromului de penetrație. Febra, fiind relatată în 63,95% cazuri este un semn care sugerează instalarea complicațiilor infecțioase bronhopulmonare la copiii cu un diagnostic întârziat de

ACS, când persistența corpului străin în arborele bronșic generează inflamație locală și asocierea proceselor infecțioase, bronhopneumoniilor.

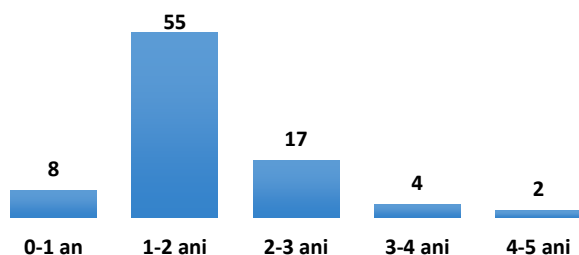


Fig. 2. Frecvența ACS la copii de diferită vârstă

Bronhoscopia curativă a fost efectuată la toți copiii cu ACSCR, care a permis depistarea CS mai frecvent în bronhul principal drept – 48 cazuri (56%), mai rar în bronhul principal stâng – 31 cazuri (36%) și în ambele bronhii – 7 cazuri (8%). Bronhoscopia repetată (de control) a fost efectuată în 94% cazuri la copii cu corpi străini organici: semințe de floarea-soarelui, fragmente de miez de nucă, arahidă, alună, fragmente de porumb, codiță de fruct și la resturi alimentare de putrefacție. CS vegetali sunt foarte periculoși și duc la dezvoltarea complicațiilor bronhopulmonare grave. Acești corpi străini organici se fărâmițează la tentativa de înlăturare prin bronhoscopie, pot fi ușor propulsați în bronhiile de calibru mai mic, provocând procese inflamatorii de lungă durată, iar efectuarea bronhoscopiilor repetate curative cu lavaj bronșic oferă șanse maxime pentru o vindecare calitativă cu reducerea riscurilor de cronicizări bronhopulmonare [3, 5].

Studiul nostru a constatat, că majoritatea pacienților cu CS au fost spitalizați nu în perioada inițială a ACSCR, după sindromul de penetrație, dar mai târziu, când deja au apărut complicațiile pulmonare (pneumonie, atelectazii). Acest fapt ne sugerează ideea, că sindromul de penetrație a trecut practic neobservat/subestimat de părinți, neoferind atenția cuvenită sau el fiind confundat cu vreo patologie bronho-pulmonară acută de origine non-aspiratorie. ACSCR a fost suspectată de medici mai târziu, pe baza semnelor indirecte radioimagistice pulmonare (atelectazii ale diferitor segmente pulmonare, hiperinflații localizate), pneumoniilor refractere la antibioticoterapie [3,10,14].

Discuții. Cele 86 de cazuri evaluate pe o perioadă de 8 ani denotă că CS prezintă un incident relativ frecvent la copil. Frecvența maximă a ACS în căile respiratorii rămâne a fi la copiii mai mari de 1 an până la 3 ani (88,37%). Conform psihologiei medicale a vârstelor, aceasta este perioada copilăriei în care toate percepțiile și activitățile sunt centrate

pe gură. Copilul devine curios, începe să meargă, având acces mai mare la ceea ce-l înconjoară, cercetând obiectele și alimentele cu gura. Odată pătrunse în cavitatea bucală, obiectele sau alimentele care corespund vârstei (miez de nucă, semințe, arahide etc.) pot ajunge foarte ușor în căile respiratorii, iar particularitățile anatomo-fiziologice de vârstă (absența molarilor, capacitate scăzută de mestecare, coordonare inefficientă a mișcărilor gurii și limbii, a înghițitului și închiderea glotei, frecvență respiratorie crescută) facilitează o aspirație accidentală a alimentelor din gură în căile respiratorii cu o probabilitate mai înaltă decât la copiii cu o vârstă mai mare. Faptul, că majoritatea cazurilor de ACS se întâlnește la această vârstă, pune pe prim plan neglijența părinților sau nesupravegherea copiilor de către aceștia. În cazul copiilor mai mari, aceste evenimente de ACS ar fi o neatenție din partea lor, iar la sugari, corpul străin va fi introdus în cavitatea bucală de către altă persoană. Aceste circumstanțe impun o atenție sporită pentru prevenirea ACS, îndeosebi din partea părinților. Atât datele noastre, cât și cele relatate în cadrul altor studii, evidențiază o prevalență a cazurilor de ACS la sexul masculin (61,63%), respectiv până la 64% în literatură [2, 8, 11, 12]. Atunci când anamneza de ACS este evidentă și pacienții sunt aduși de urgență, diagnosticul poate fi stabilit fără dificultăți, specific fiind sindromul de penetrație, caracterizat printr-un acces brusc de tuse, urmat de sufocare și cianoză, produse într-un aspect dramatic, de o durată variabilă, care în cazurile de gravitate medie nu depășește 20-30 minute. De obicei, semnele și simptomele comune în caz de ACS sunt tusea, senzația de sufocare, *wheezing*-ul.

Studiul nostru a remarcat în majoritatea cazurilor prezența tusei, dificultăților de respirație și febrei, ca rezultat al asocierii complicațiilor infecțioase bronhopulmonare. Situația devine dificilă când momentul aspirației trece neobservat de către părinți sau persoana care supraveghează copilul, acesta din urmă dezvoltând complicații (pneumonii, bronșite obstructive). La orice suspiciune de ACS în căile respiratorii trebuie să fie efectuată radiografia cutiei toracice, care va pune în evidență corpurile radioopace (metal, os), dar și unele semne indirecte sugestive pentru corpurile străine endobronșice (atelectazii segmentare, lobare sau hiperinflații localizate). Până la aplicarea tehnicilor de bronhoscopie, rata mortalității de ACS a fost aproximativ de 50%. Actualmente, tehnicile bronhoscopice, progresul în anesteziologie și chirurgia pediatrică, au diminuat marcat atât mortalitatea din ACS, cât și morbiditatea din complicațiile bronhopulmonare acute și cu caracter cronic.

Concluzii

1. Toți pacienții cu ACSCR aveau vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, incidența maximă fiind între 1-3 ani (88,37 %) cu o predominare a băieților (61,63%), care prezintă o maturizare mai lentă a tracturilor nervoase, dar sunt mai hiperactivi și mai complicat de supravegheat.

2. Studiul nostru a demonstrat o frecvență mai mare a pacienților din sectorul rural (72,09%), copii care sunt mai puțin supravegheați de părinți, dar și au un acces mai mare la diferite semințe și nuci, mai ales în timpul sezonului recoltării roadei în lunile de vară și toamnă.

3. Conform studiului cei mai frecvenți CS în arborile bronșic au fost semințele de floarea soarelui 40,70% și fragmente de miez de nucă 19,77%, resturi alimentare în stare de putrefacție 17,44%, care la examenul bronhoscopic s-au depistat în bronhul principal drept în 55,81% cazuri și bronhul principal stâng la 36,05% copii.

4. Manifestările clinice la copiii cu ACSCR au fost dominate de tuse și dificultățile de respirație, fiecare al doilea copil avea wheezing, iar 1/3 cazuri cu tahipnee – semne sugestive pentru sindromul de penetrație, iar asocierea sindromului febril la 2/3 copii indică la complicații infecțioase bronhopulmonare.

5. Cele mai frecvente complicații sunt pneumoniile acute (97,67%), deseori cu atelectazii și bronșită obstructivă (2,33%); localizarea pneumoniilor și atelectaziilor corelează strict cu amplasarea corpilor străini în bronhii.

Bibliografie

1. A A Menéndez, F Gotay Cruz, F J Seda, W Vélez, J Trinidad Pinedo et. al. Foreign body aspiration: experience at the University Pediatric Hospital, *Puerto Rico health sciences journal*, 1991, Vol. 10, pp. 127-33.

2. Bode Falase, Michael Sanusi, Adetinuwe Majekodunmi, Ifeoluwa Ajose, David Oke et. al. Preliminary experience in the management of tracheobronchial foreign bodies in Lagos, Nigeria, *The Pan African medical journal*, 2013, Vol. 15, p.31.

3. Brkić Fuad, Šekib Umihanić, and Hasan Altumbabić. Delay in diagnosis of foreign body aspiration in children, *Acta Medica Saliniana*, 2019, Vol.49(1).

4. Cramer Natan, Noel Jabbour, Melissa M. Tavarez, and Roger S. Taylor. Foreign body aspiration, In: *StatPearls*, 2018, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531480>, Last Update: August 3, 2021.

5. Eber Ernst, et al. ERS statement: interventional bronchoscopy in children, *European respiratory journal*, 2017, Vol 50(6), p. 223-242

6. Elizabeth A. Berdan, Thomas T. Sato et. al. Pediatric Airway and Esophageal Foreign Bodies, *Surg Clin North Am.*, 2017, Vol. 97, pp. 85-91.

7. Felipe Flausino Soares et. al. Aspiração de corpo estranho de vias aéreas em crianças: fatores associados e complicações em uma série histórica, *Repositório Institucional da UFSC*, 2020, pp. 15-48.

8. G. Melaku et. al. Foreign body aspiration in children: experience from Ethiopia, *East African medical journal*, 1996, Vol. 73, pp. 459-462.

9. Glória Valéria Sousa Bandeira Melo, Amanda Soeiro Fonteles, Carmem Ulisses Peixoto Esmeraldo, et al. *Foreign body aspiration in children: clinical and radiological aspects. Residência Pediátrica* (RP), 2015, Vol. 5.

10. Guido Girardi, Ana Contador, José Castro-Rodríguez et. al. Two new radiological findings to improve the diagnosis of bronchial foreign-body aspiration in children, *Pediatric Pulmonology*, 2004, Vol. 38, pp. 261-264.

11. Jie Zhang, Ya-mei Zhang et. al. How to reduce the incidence of complication and mortality in pediatric tracheobronchial foreign body patients, *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2004, Vol. 39, pp. 658-62.

12. Martin E Warshawsky, Francisco Talavera, Zab Mosenifar. Foreign body aspiration, available from: <https://emedicine.medscape.com/article/298940-overview>, Updated: Oct 20, 2020

13. Muhammad Shafi, Zahid Suhail, Syed Ashrafi, Syed Qaisar Sajjad et. al. Frequency of tracheobronchial foreign bodies and their management in urban population of Sindh, *Pakistan Medical Association*, 2012, Vol.62, pp.896-899.

14. Protocol clinic național: Aspirația corpilor străini în căile respiratorii la copil. Sub red. S.Sciuca, E.Gudumac, M.Maniuc, V.Rascov, D.Rotaru-Cojocari ș.a. Chișinău, 2021, 44 p.

15. Ramón Zaragoza Mariño, Julio Palanco, et. al. Intrabronchial foreign body aspiration in children, *Multimed*, 2020, Vol. 24, pp. 1028-4818.

16. Tamer Ali Sultan, Arjan Bastiaan van As et. al. Review of tracheobronchial foreign body aspiration in the South African paediatric age group, *Journal of Thoracic Disease*, 2016, Vol. 8, pp. 3787-3796.

17. Zhiyong Guo, Liang Li, Bo Cao, Guangping Liu et. al. Multislice spiral computed tomography can independently predict the bronchoscopy results of children with bronchitis (pneumonia) suspected caused by bronchial foreign bodies, *Translational Pediatrics*, 2020, Vol. 9, pp. 662-668.

ADAM IANOȘ¹, SELEVESTRU RODICA^{1,2}, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}

SEMNIIFICAȚIA ATOPIEI ȘI IMUNITĂȚII UMORALE ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPIII CU BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

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

Departamentul Pediatrie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF ATOPIA AND HUMORAL IMMUNITY IN THE ASTHMA IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Key words: asthma, gastroesophageal reflux disease, atopia, immunoglobulins.

Bronchial asthma is one of the most widespread chronic diseases in children. *Aim.* In the framework of this clinical study children with gastroesophageal reflux disease (GERD) in associated with asthma have been selected for the evaluation of the immunological responses in patients with gastro-esophageal reflux. *Results.* The results of the study show us that the chronic inflammation in the bronchial tree is maintained by immediate immunopathological reactions with increased values of total IgE ($349,9 \pm 36,9$ ME/ml). The children with GERD have an increased reaginic awareness with E hyperimmunoglobulinemia ($501,4 \pm 52,8$ ME/ml, $p < 0,05$). This study confirms the stimulation of the activity of the humoral protection factors of the organism in bronchial asthma with more obvious reactions of the IgG, which reflects the processes of antibody synthesis to infectious stimuli, but also allergic ones.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АТОПИИ И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГИАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальный рефлюкс, атопия, иммуноглобулины.

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей. *Цель.* В данном клиническом исследовании дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), коморбидной бронхиальной астме, были выбраны для оценки гуморальных иммунологических изменений. *Результаты.* Результаты исследования показывают, что хроническое воспаление в бронхиальном дереве поддерживается иммунопатологическими реакциями немедленного типа с повышением значений общего IgE ($349,9 \pm 36,9$ ME/мл), а у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечается повышенная сенсibilизация с гипериммуноглобулинемией E ($501,4 \pm 52,8$ ME/мл, $p < 0,05$). Данное исследование подтверждает стимуляцию гуморальных факторов защиты организма при бронхиальной астме с более выраженными реакциями IgG, отражающими синтез антител к инфекционным и аллергическим раздражителям.

REZUMAT

Cuvinte cheie: astm, reflux gastro-esofagian, atopie, imunoglobuline

Astmul bronșic este una din cele mai răspândite maladii cronice a copiilor. *Scop.* În cadrul acestui studiu clinic au fost selectați copii cu BRGE comorbidă astmului bronșic pentru evaluarea reacțiilor imunologice la pacienții cu reflux

gastroesofagian. **Rezultate.** Rezultatele studiului arată că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat cu valori majorate ale IgE totale ($349,9 \pm 36,9$ ME/ml), iar copiii cu reflux gastroesofagian prezintă o sensibilizare reagică sporită cu hiperimunoglobulinemie E ($501,4 \pm 52,8$ ME/ml, $p < 0,05$). Acest studiu confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali a organismului în astmul bronșic cu reacții mai evidente ale IgG, care reflectă procese de sinteză a anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici.

Introducere. Boala de reflux gastroesofagian și astmul bronșic sunt afecțiuni frecvent diagnosticate și potențial coexistente în populația pediatrică. Se estimează că aproximativ fiecare al doilea sau al treilea copil diagnosticat cu astm bronșic are asociată și boala de reflux gastro-esofagian [1]. Refluxul gastroesofagian patologic poate fi responsabil pentru declanșarea sau agravarea evoluției astmului bronșic sau poate fi prezentat ca o patologie diagnosticată și comorbidă astmului bronșic [2]. De asemenea, sunt studii care ne relatează că boala de reflux gastroesofagian se poate dezvolta la copiii cu astm bronșic ca o entitate clinică secundară patologiei de bază [3]. Conform ghidurilor de specialitate (GINA, ESPGHAN) boala de reflux gastroesofagian necesită să fie suspectată și investigată la copiii cu astm bronșic care nu prezintă factori de risc bine determinați sau în cazul astmului bronșic cu exacerbări frecvente și controlată insuficient de terapia convențională antiastmatică [4,5]. De asemenea, necesită să suspectăm această asociere la copiii care prezintă și alte manifestări extradigestive ale BRGE, precum disfonia, tuse cronică, laringită și faringită recidivantă, uneori dureri precordiale sau dereglări ale ritmului cardiac. Se estimează că aproximativ 50% dintre pacienții pediatrici cu esofagită de reflux prezintă și alte simptome extradigestive, iar ca abordare inițială în cazul simptomelor extraesofagiene suspectate este terapia empirică cu inhibitori ai pompei de protoni [6,7].

Studiile de specialitate ne descriu cel puțin două teorii de acțiune a refluatului gastroesofagian asupra arborelui bronșic: leziunea arborelui bronșic ca rezultat al expunerii directe la refluatul gastric sau prin stimularea terminațiilor nervoase ale vagusului din esofagul distal cu bronhobstucție ulterioară. Concomitent, tusea și efortul respirator crescut pot exacerba BRGE prin producerea unui gradient de presiune crescut în sfincterul esofagian inferior [8, 9].

De asemenea, unele cercetări ne relatează și despre rolul refluxului gastroesofagian patologic în hiperreactivitatea bronșică și creșterea sensibilizării atopice confirmate prin elevarea Ig E serice la pacienții pediatrici cu astm bronșic [10,11].

Scop. Evaluarea recțiilor imunoumorale și atopice la copiii cu astm bronșic comorbid cu boala de reflux gastro-esofagiană.

Material și metode. Studiul a preconizat o evaluare clinic-imunologică a 103 copii cu astm bronșic asociat BRGE (lot de studiu) și 103 copii cu astm bronșic solitar (lot martor). Cercetările imunologice au inclus aprecierea nivelului seric al imunoglobulinelor A, M, G și E. Determinarea concentrației imunoglobulinelor serice IgA, IgM, IgG și IgE a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică. Concentrația serică a imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG este prezentată în unități g/l, iar nivelul IgE totală – în ME/ml. Materialele au fost analizate statistic cu programe *Microsoft Excel*, *Epi Info* –3,5. Copiii studiului au fost examinați la IMSP Institutul Mamei și Copilului în secția Pneumologie, secția Alergologie, Laboratorul de imunologie și microbiologie.

Rezultate și discuții. Analiza repartizării copiilor după vârstă a constatat vârsta minimă de 7 ani a pacienților incluși în cercetare pentru ambele loturi, iar vârsta maximă de 16 ani. Vârsta medie pentru lotul de studiu a constituit $9,4 \pm 0,61$ ani și lotul martor – $10,6 \pm 0,63$ ani, fără diferențe semnificativ statistice ($p > 0,05$). Evaluarea repartizării pacienților în funcție de severitatea astmului bronșic a pus în evidență prezența astmului moderat persistent la $59,7 \pm 6,23\%$ copii și sever persistent în $40,3 \pm 6,23\%$ cazuri, fără a fi înregistrate diferențe statistic semnificative atât în cadrul întregului eșantion, cât și în interiorul fiecărui lot în parte ($p > 0,05$).

Mecanismele patogenice de realizare ale astmului bronșic sunt dominate de reacțiile alergice de tip reagic, care se produc prin sinteza excesivă de imunoglobuline E serice. Aprecierea concentrației serice a IgE în eșantionul de studiu a determinat o creștere semnificativă ($p < 0,05$) până la $501,4 \pm 52,8$ ME/ml la copiii cu astm bronșic asociat BRGE comparativ cu copiii lotului martor cu astm bronșic solitar, la care nivelul seric al IgE totale a constituit $349,9 \pm 36,9$ ME/ml. Compararea acestor valori ale IgE serice cu datele de referință a copiilor sănătoși ($50,7 \pm 7,6$ ME/ml) s-a evidențiat o creștere de 10 ori a concentrației imunoglobulinei E în lotul de studiu și de 7 ori la copiii cu astm bronșic solitar, fiind astfel confirmat mecanismul imunopatologic atopice în patogenia astmului pediatric, în special, prin comorbiditatea cu BRGE.

Evaluarea individuală a concentrației serice a IgE la pacienții cu astm comorbid BRGE a constatat variații de la 76 ME/ml până la 1843 ME/ml, comparativ cu copiii cu astm bronșic solitar, la care nivelul IgE totale a fost cuprins între

25 ME/ml și 1245 ME/ml. Hiperimunoglobulinemie E (476,0±43,0 ME/ml) au avut 70,0% copii din grupul celor cu astm bronșic asociat cu BRGE, având variațiile de la 50 ME/ml până la 1400 ME/ml, comparativ cu 60,0% copii

din lotul celor cu astm bronșic solitar, la care valorile medii ale IgE totale sunt mai puțin majorate (300,0±1,0ME/ml; $p<0,001$), precum și variații mai reduse – de la 50 ME/ml până la 1000,0ME/ml.

Tabelul 1

Nivelul seric ale imunoglobulinelor IgE, IgA, IgM, IgG la copiii cu astm bronșic

Indicii imunologici	Copii sănătoși (n=20)	Astm bronșic +BRGE (n=75)	Astm bronșic solitar (n=80)	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	$\bar{X}_1 \pm ES_1$	$\bar{X}_2 \pm ES_2$	$\bar{X}_3 \pm ES_3$			
IgE, ME/ml	50,7±7,6	501,4±52,8	349,9±36,9	<0,001	<0,001	<0,05
IgA, mg/ml	0,95±0,08	1,04±0,1	1,14±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
IgM, mg/ml	1,44±0,21	1,48±0,25	1,57 ± 0,29	>0,05	>0,05	>0,05
IgG, mg/ml	7,55±0,56	9,19±0,57	10,21 ± 0,63	<0,05	<0,01	>0,05

Aceste rezultate nu contrazic datele din literatura de specialitate, care susțin, că inflamația cronică în arborele bronșic este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat cu valori sporite ale IgE totale în ser [10,11].

În funcție de prezența refluxului gastroesofagian la copiii din studiu concentrațiile imunoglobulinelor serice au prezentat o creștere a nivelului de IgG serică la copiii din ambele loturi. Analiza rezultatelor obținute pentru IgG serică sunt de 9,2±0,6 mg/ml la copiii lotului de studiu și 10,2±0,6 mg/ml ($p>0,05$) la copiii cu astm bronșic solitar, dar aceste valori sunt semnificativ majorate comparativ concentrațiilor serice ale copiilor sănătoși (7,54±0,12mg/ml; $p<0,05$), fapt care ar sugera implicări etiologice infecțioase.

Concentrația IgA serice cercetate la copiii cu astm bronșic comorbid BRGE este cu o reducere nesemnificativă ($p>0,05$) – 1,04±0,1 mg/ml comparativ cu valorile copiilor din lotul martor (1,04±1,1 mg/ml) și ale copiilor sănătoși – 0,97±0,08 mg/ml.

Rezultatele cercetării nivelului seric al IgM constată o tendință spre reducere a concentrației imunoglobulinei mai evidentă la copiii cu astm asociat BRGE (1,48±0,25 mg/ml), comparativ cu copiii din lotul martor, pentru care nivelul seric al IgM avea valori de 1,57±0,29 mg/ml, dar cu diferență nesemnificativă ($p>0,05$), inclusiv și în comparație cu concentrația IgM la copiii condiționat sănătoși – 1,44±0,21 mg/ml.

Rezultatele cercetării imunogramei umorale efectuate la copiii cu astm bronșic, confirmă stimularea activității factorilor de protecție umorali a organismului copilului

în astmul bronșic cu reacții mai evidente de sinteză serică a IgG. Aceste fenomene hiper-IgG asociate astmului la copiii evaluați în studiu, ar putea indica generarea unor procese de producere a anticorpilor la factori cauzali infecțioși, dar și la stimuli de proveniență alergică, fiind cunoscute și mecanismele imunopatologice alergice de tip IgG.

Cercetarea proceselor imunopatologice a demonstrat rolul patogen al mecanismelor reaginice de tip IgE în persistența și severitatea astmului bronșic asociat BRGE prin valori serice majorate semnificativ comparativ cu cele din astmul solitar, dar și printr-o sinteză exagerată de 10 ori în raport cu nivelul seric al IgE la copiii sănătoși. Implicarea fenomenelor imunopatologice atopice în patogenia complexă a verigilor imunologice în dezvoltarea astmului comorbid BRGE la copii ar putea să determine o perpetuare a sindroamelor clinice pentru această stare patologică la copii cu implicarea sistemului respirator și tractului esofago-gastro-intestinal.

Concluzii

Inflamația cronică în arborele bronșic la copiii cu astm bronșic comorbid refluxului gastro-esofagian este menținută prin reacții imunopatologice de tip imediat cu valori majorate ale IgE totale în ser (501,4±52,8 ME/ml), care sunt definitorii pentru persistența astmului în copilărie.

La copiii cu astm bronșic asociat refluxului gastroesofagian se constată o creștere semnificativă a IgG serică, fapt care indică o sporire a reacțiilor de sinteză a anticorpilor la stimuli infecțioși, dar și alergici cu o implicare patogenă în mecanismele de realizare a astmului pediatric.

Bibliografie

1. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e925-30. doi: 10.1542/peds.2009-2382. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20351005 Review.
2. Wang Z., Kotwal R.M. Is GERD-induced asthma a different disease entity? In: *Ther Adv Respir Dis*. 2012. vol. 6, nr. 1, p. 57-61.
3. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3 Suppl):S13-20. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.11.036
4. Vandenplas Y. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009, vol.49, nr. 4, p. 498-547.
5. Rogliani, Paola; Sforza, Maurizia; Calzetta, Luigino The impact of comorbidities on severe asthma Current Opinion in Pulmonary Medicine: January 2020 - Volume 26 - Issue 1 - p 47-55
6. Christopher Hom 1, Michael F Vaezi Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Mar;42(1):71-91. doi: 10.1016/j.gtc.2012.11.004. Epub 2012 Dec 23
7. Maha M, Maher 1, Amr A Darwish Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease *Saudi J Gastroenterol*. 2010 Apr; 16(2): 84-89.
8. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2005;54:1492-9. - PMC - PubMed
9. DeVault KR. Review article: extraesophageal symptoms of GERD. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(Suppl 5):20-32. - PubMed
10. Adam I., Sciuca S. Asthme et reflux gastroesophagien chez les enfants: relation et comorbidite April 2015 *Revue francaise d'Allergologie* 54(3):276-277
11. Sciuca S., Adam I., Selevestru R. Role of the gastroesophageal reflux on atopic sensitization mechanism in children with bronchial asthma November 2012 *Allergy* 67(s96):315

M. L. NEAMȚU¹, N. REVENCO², L. DOBROTA¹, C. BERGHEA- NEAMȚU¹

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ITU, DATE PRELIMINARE

1. Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, Facultatea de Medicină, Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu;

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Definită ca fiind bacteriurie consecutivă unei infecții care interesează sistemul reno/uretero/vezical la nivelul unuia sau a tuturor segmentelor care-l alcătuiesc, ITU este infecția bacteriană severă cea mai frecventă, depășind din acest punct de vedere bacteriemia ocultă, meningita sau pneumonia bacteriană.

Incidența infecțiilor urinare variază în funcție de vârstă și sex. În primul an de viață, este mai frecventă la băieți (3,7%), comparativ cu fetele, (2%), iar după copilărie, este semnificativ mai răspândită la fete [32]. Incidența cumulativă a ITU este de 3-7% la sexul feminin și 2% la cel masculin [1]. În general, se estimează că infecțiile urinare afectează 2,4-2,8% dintre copiii din Statele Unite anual.

Prevalența ITU diferă în funcție de sex și vârstă, este mai mare la fete și mai mică la băieți, iar în cadrul aceleiași gen, la fete este mai mare la vârsta de copil decât la sugar, iar la băieți este mai mare la sugar decât la vârsta de copil. Incidența ITU scade semnificativ la sexul masculin după vârsta de 1 an [2].

Etiopatogenie. Severitatea ITU și amploarea, și gravitatea depind atât de bacterie, cât și de gazdă (bolnav). Virulenta bacteriei condiționează uropatogenitatea. *Escherichia Coli* este bacteria responsabilă de cele mai multe ITU. Uropatogenitatea ei remarcabilă a fost corelată cu: adezivitatea P fimbriilor este mediata de vârful adezinei Pap G prin care bacteria se leagă de antigenele glucidice ale sistemului P și de galactoz-dizaharide (prezente pe suprafața uroepiteliului la 99% din populație); lipopolizaharidul capsular inițiază inflamația legându-se în rinichi de receptorul toll-like 4 – o proteină transmembranară și un membru al familiei de receptori toll-like. Activarea receptorului duce la eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii și la recrutarea neutrofilelor și macrofagelor recrutate. Macrofagele, celulele dendritice și celulele T prezente în interstițiul renal induc inflamația prin modularea răspunsului imun, prin recrutarea și activarea neutrofilelor și generarea de specii reactive de oxigen, ducând la uciderea agentului patogen. Fibroza și cicatricile consecutive sunt inițiate de macrofage (monocitele proinflamatorii care ucid agentul patogen și monocitele

antiinflamatorii care încetează răspunsul inflamator) și conduse de neutrofile. Fibroza renală este condiționată de severitatea leziunii renale fiind indusă prin factorul de creștere transformator β . Răspunsul proinflamator produce și ischemie în țesutul înconjurător, moartea celulelor tubulare și afectarea perfuziei tisulare. Fibroza și cicatricile consecutive sunt inițiate de macrofage [32].

Susceptibilitatea gazdei este condiționată de factorii favorizanți (de risc) ai gazdei:

- Vârsta – în primele luni de viață se remarcă o incidență crescută pentru ITU datorită sistemului imunitar și colonizării bacteriene periuretrale cu flora patogenă;
- Colonizarea fecală, periuretrală, prepuțială;
- Factorii Genetici și receptorii uroepiteliali respectiv: antigenele glucidice ale sistemului, galactoz dizaharidele și genele posibil responsabile de sensibilitatea la recurență: *HSPA1B*, *CXCR1*, *CXCR2*, *TLR2*, *TLR4* și *TGF β 1* [4];
- Anomaliile genitourinare: vezica neurogenă și RVU;
- Factorii iatrogeni: antibiotice (distrug flora periuretrală normală), cateterismul vezical;
- Statusul imun și activitatea sexuală;
- Factorii favorizanți obstructivi chirurgicali corectabili – cauza persistenței/recidivei ITU: corpi străini, calculi, chist de uracă, diverticuli ureterali, fistula vezicointestinală, fistula uretrorectală, fistula vezicovaginală.

Factorii protectori: valvele vezico-ureterale, peristaltica normală, fluxul urinar normal, golirea frecventă și completă a vezicii, parametrii urinei (concentrația, pH-ul (5,5) și osmolaritatea crescută), flora periuretrală normală (diferomorfi, lactobacili, stafilococi albi, streptococi alfa-hemolitici) care competiționează cu *E. coli* la colonizare și, statusul imunologic (Ig urinare – IgAs). Peristaltica normală, fluxul urinar normal, golirea frecventă și completă a vezicii înlătură 99,99% din bacteriile contaminante.

Mecanismul patogen principal este reprezentat de ascensionarea infecției, bacteria provenită din flora fecală

colonizează zona periuretrală și urina vezicală; vezica urinară rămâne sterilă atâta timp cât este frecvent și complet golită; orice proces care interferează cu golirea vezicii poate favoriza ITU (staza urinară). Staza urinară cauzată de RVU facilitează ascensionarea bacteriană în parenchimul renal. Macrofagele și leucocitele migrează spre interstițiu și secretă citokine proinflamatorii; din procesul inflamatoriu astfel, rezultă fibroză, cicatrizare și următoarele consecințe: scădere progresivă a funcției renale, proteinurie și hipertensiune. În realitate, nu toți copiii cu RVU primar dezvoltă cicatrici [3].

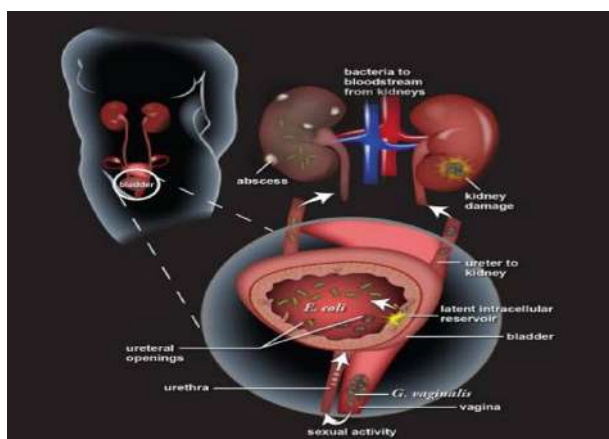


Fig. 1. Mecanismul patogenetic al ITU
(sursa: Gilbert N.M., O'Brien V.P., Lewis A.L.
PLoS Pathog. 2017;13(3):e1006238. [Open access.]
PMID: 28358889, PMCID: PMC5373645)

Etiologia ITU este dominată de bacteriile Gram negative: escherichia coli uropatogen (UPEC) în procente de 70-90% din ITU comunitar, proteus (40% din ITU la sexul masculin), klebsiela, enterobacter, pseudomonas, serratia, providencia, haemophilus influenzae (ocazional). ITU poate fi condiționat și de Gram pozitivi (Stafilococ aureu, Streptococ grup B, D); anaerobi (bacteroides, fusobacterium) în condiții patologice grave – tumori, fistule; sau de germeni atipici (chlamydia, mycoplasma); virusuri (adenovirusul - responsabil de cistita hemoragică); fungi, spori (candida) ipostaza în care mecanismul patogenetic este diseminarea hematogenă.

Manifestările clinice. La nou-născut, sugar și copilul mic simptomatologia este nespecifică: hipo sau hipertermie, anorexie, vărsături, diaree, meteorism abdominal, icter cu hiperbilirubinemie indirectă (hepatită toxicoseptică), somnolență, convulsii, staționare ponderală, alterarea stării generale cu evoluție de tip septicemic și metastaze septe în alte organe.

La copilul mare, clinica este asemănătoare cu a adultului, simptomatologia este specifică pentru ITU incluzând

semne urinare: polakiurie, disurie, enurezis nocturn, urini tulburi, hematurie, lombalgii; semne generale: alterarea stării generale, febră, frison și semne digestive: anorexie, grețuri, vărsături.

Suspiciunea clinică de ITU necesită validare prin performarea unor examene de laborator și paraclinice. În acest sens sunt necesare: HLG, VSH, Proteina "C" reactivă, Procalcitonina, Examenul de urină (sumar, sediment, examen microscopic al urinei); esteraza leucocitară, nitriții urinari, Ureea sangvină, Creatinina; Urocultura, Hemocultura.

Explorările imagistice necesare în diverse etape de evaluare diagnostică a ITU sunt: ultrasonografia reno-vezicală; scintigrafia renală; urografia intravenoasă, cistouretrografie micțională (CUG micțională).

Indicațiile pentru ultrasonografie renală și vezicală sunt: ITU febrilă la sugarii cu vârsta 2-24 luni [3]; răspunsul tardiv sau nesatisfăcător la tratamentul unei prime ITU febrile; prezența unei mase abdominale sau, golirea anormală a vezicii; reapariția ITU febrilă după un răspuns satisfăcător la tratament.

Indicațiile care recomandă efectuarea CUG micționale [voiding cystourethrogram (VCUG)] sunt: după o primă ITU febrilă; după un Examen ultrasonografic renal și vezical relevant pentru: hidronefroză, cicatrizare, uropatie obstructivă sau, mase abdominale sau; afecțiunile medicale complexe dacă sunt asociate cu ITU, după un al doilea episod de ITU febril [3].

Metodele de recoltare a urinei: recoltarea din mijlocul jetului, cateterizarea vezicii urinare, prin puncție suprapubică, recoltarea în pungi adezive. Este bine de precizat că uretra distală poate fi sursa de contaminare și că nu se recomandă dezinfecția prealabilă a uretrei distale.

Recoltarea urinei din mijlocul jetului se poate efectua la copilul cu control sfincțierian; după prima urină de dimineață (sau cel puțin 3 ore de la micțiunea precedentă) și necesită: recoltor de urină (steril) și, un volum urinar (pentru depistarea unor patogeni specifici) de minimum 50 ml.

Recoltarea urinei prin pungi adezive: urina este prelevată într-o pungă sterilă atașată la zona perineală, metoda are o rată „fals-positivă” prea mare pentru diagnosticarea corectă a ITU; totuși cultura negativă după o asemenea prelevare este o dovadă puternică pentru invalidarea ITU.

Recoltarea urinei prin cateterizare uretrală: spre deosebire de recoltarea din mijlocul jetului, zona periuretrală necesită dezinfecție, iar cateterul care va fi utilizat necesită lubrifiere. Trebuie avută în vedere posibila sursă de

contaminare din uretra distală. Se renunță la primele picături de urină, proba se recoltează într-un recipient steril.

Recoltarea urinei prin puncție vezicală: metoda evită sursa de contaminare (respectiv, uretra distală) și necesită: ingestia de lichide cu 30 minute înainte de procedură; așezarea copilului în poziție de “decubit dorsal”, cu membrele inferioare în flexie; dezinfectia zonei suprapubiene cu alcool și povidone; identificarea punctului de abordare injectabilă - indexul practicianului localizând zona la 1,5 cm deasupra simfizei pubiene; acul de puncție se orientează pe o direcție pe o linie oblică, la 10-20° față de verticală. Indiferent de metodă, examinarea se face în maximum 2 ore; dacă intervalul de timp nu poate fi respectat – probele vor fi refrigerate la 4°C, imediat după prelevare.

Interpretarea analizelor de laborator. Evaluarea funcției renale presupune determinarea: nivelurilor serice ale Ureei și Creatininei; Ca; P; FAS; ionogramei sangvine (pot fi prezente perturbări ale electroliților); procalcitoninei (valorile crescute ca răspuns la endotoxinele bacteriene, promit diagnosticarea pielonefritei și a afectării renale precoce) [6,7,8].

Examenul microscopic al urinei respectiv numărarea leucocitelor și estimarea prezenței bacteriilor este util pentru evaluarea *piuriei/bacteriuriei*.

Definiție	> 10 leucocite/mmc
5 leucocite/câmp	= 25 leucocite/mmc
urina necentrifugată	urina centrifugată

Testele biochimice rapide, esteraza leucocitară respectiv nitriții urinari sunt utile ca examene necesare pentru screening-ul ITU.

Interpretarea testelor rapide de urină (Manual of Childhood Infections The Blue Book, Oxford University Press, 2011):

- Leucocite, Esteraza Leucocitară (EL) și Nitriți = prezenți:
 - ITU prezent;
 - Urocultura și Antibioterapie necesare;
 - Nitriți prezenți, EL negativă:
 - Urocultura și Antibioterapie necesare;
 - Ulterior Abioterapie în funcție de rezultatul la urocultură;
 - Nitriți absenți, EL pozitivă:
 - Examenul Microscopic de Urină și Urocultura necesare;

- Antibioterapie în dependență de existența simptomatologiei urinare evocatoare de ITU;
- Nitriți absenți, EL negativă = ITU nu este justificat/probat.

Interpretarea examenelor microscopice de urină:

- Bacteriurie pozitivă:
 - Piurie pozitivă/negativă = ITU plauzibil;
 - Bacteriurie negativă:
 - Piurie pozitivă = ITU plauzibil, Antibioterapia necesară;
 - Piurie negativă = ITU neplauzibil.

Examenul de urină, studii. Schroder și colab. prezintă o analiză a rezultatelor examenului de urină, pe un eșantion de 276 sugari cu vârsta < 3 luni cu ITU și bacteriemie, din 11 sisteme spitalicești: la sugarii cu vârsta < 3 luni, cu diagnosticul de ITU și *bacteriemie*, sensibilitatea examenului de urină este în general mai mare decât raportările anterioare la sugarii cu ITU în general [10].

Testarea Dipstick atât pentru Esteraza Leucocitară, cât și pentru Nitriți sau Examenul microscopic al urinei pentru piurie/bacteriurie pot fi utilizate în mod rezonabil, pentru a exclude ITU-ul. Acești pacienți pot fi apoi excluși de la investigații suplimentare, fără a fi necesară o urocultură. În mod similar, combinațiile de teste pozitive ar putea fi utilizate pentru a evalua diagnosticul de ITU și pentru a declanșa investigarea ulterioară. Studiul arată că prezența a 10 sau mai mult leucocite/ml este în concordanță cu diagnosticul de ITU [11].

Un studiu publicat în 2018 prezintă o analiză a 4147 sugari febrili, cu vârsta ≤ 60 de zile, raportând că pentru 289 de sugari cu ITU (uroculturi ≥ 50 000 UFC/mL) și indiferent de bacteriemie, dar în special pentru cazurile cu ITU cu bacteriemie asociată, o analiză a examenului de urină a relevat sensibilitate de 0,94 și specificitatea la toate grupurile a fost de 0,91 [12].

Într-un studiu efectuat pe un lot de 6394 sugari febrili cu vârsta cuprinsă între 1-90 de zile, Glissmeyer și col. au arătat că testarea dipstick exclusivă a urinei poate oferi un diagnostic ITU inițial adecvat, ce poate fi bine comparat în termeni de valoare predictivă pozitivă și specificitate cu examen microscopic de urină singur sau cu ambele teste combinate. ITU a fost diagnosticată la 770 sugari (12%) din lot. Deși cele două diferite screening-uri au avut fiecare o valoare predictivă negativă mai mare de 98%, testarea dipstick a avut o valoare predictivă pozitivă mai mare (66,8%) decât testul combinat (51,2%) sau microscopie singură (58,6%) [13]. Testarea dipstick a avut o specificitate mai mare (93,8%) versus teste combinate (87,6%) sau examen microscopic de urină (91,3%), deși

sensibilitatea ei a fost mai mică decât a testelor combinate (90,8%, respectiv 94,7%) [14,13].

În studiul intitulat “Terapia de scurtă durată cu antibiotice orale versus terapie cu durată standard pentru ITU acut la copii” autorul susține necesitatea antibioterapiei precoce arătând că examenul de urină poate identifica copii febrili care ar trebui să primească antibioterapie precoce, în așteptarea uroculturii mai întâi prelevată [15].

Analiza examenului de urină (laborator) versus testarea POC (Esteraza Leucocitară, Nitriți). Analiza retrospectivă largă a examenelor de urină pentru copiii cu ITU în sistemul POC versus Laboratorul classic: analiza examenelor de urină (laborator) a fost mai sensibilă versus analiza POC (89,1%), cu o valoare predictivă negativă semnificativ mai mare (98,9%) versus examen de urină POC, dar mai puțin specifică (76,1%) și cu o valoare predictivă pozitivă de doar 22,7% [17]. Deși Examinările urinei POC (EL și Nitriți) oferă rezultate mai rapide, sensibilitatea testării este mai mare pentru examenele de urină efectuate în laborator [16].

Recoltarea urinei. Prezența a cel puțin 50000 UFC/mL este definită AAP pentru ITU [3]. Criteriul Standard pentru obținerea de probe de urină pentru urocultură la pacienții de vârstă pediatrică este *puncția - aspirație suprapubiană* [18]. Totuși în funcție de metoda de recoltare pentru definirea ITU sunt necesare următoarele valori pentru urocultură:

Metoda de recoltare a urinei	Nr. Colonii
Din mijlocul jetului	> 100000 UFC/ml
Cateterizare	> 5000 UFC/ml
Puncție vezicală suprapubiană	Indiferent

[19]. Wald E – Urinary Tract Infections, Masters of Pediatrics, Miami, 2002

ITU după valorile uroculturii:

Urocultura, cu recoltare a urinei din mijlocul jetului:

100.000 ufc/ml = infecție urinară;

10.000 – 100.000 ufc/ml = suspiciune ITU, necesită repetarea uroculturii

< 10.000 ufc/ml = se infirmă ITU, contaminare bacteriană a urinei

Imagistica în ITU

Examine izotopice	Scintigrafie renală statică cu *DMSA- T_C^{99} se face la 4-6 luni după infecția acută; *acid Dimercaptosuccinic	Evaluează filtrarea
	Nefrografie funcțională cu hipuran marcat cu I^{123} sau cu *MAG marcat cu T_C^{99} *mercaptoacetyltriglicina	
ECHO renal		Malformații, chist, litiază, staza urinară, reziduu vezical
UIV		Evaluează anatomic și funcțional căile renale superioare
VCUG (uretrocistografia micțională)		Evaluează anatomic și funcțional căile renale inferioare
Cistoscopia		Vizualizează direct uretra și vezica
Angiografia		Evaluează venele și arterele
CT și RMN		Patologia tumorală renală
Biopsia renală		Precizează felul acut sau cronic al atingerii renale acute sau cronice
Scanare renală DMSA		Standardul de aur pentru evaluarea leziunii parenchimotoase

În mod semnificativ, mai multe cicatrici renale au fost observate la copiii relativ mai mari și la cei cu un al doilea episod de ITU febrilă sau simptomatică înainte de randomizare. Cicatricile renale preexistente și cele noi au apărut semnificativ mai mult în unitățile renale cu VUR de gradul 4 decât la cele cu VUR de grad scăzut sau fără VUR. Profilaxia antimicrobiană nu a scăzut riscul de cicatrici renale. AAP nu mai recomandă utilizarea de rutină a VCUG după primul UTI [3].

Imagistica – cine este candidat? La primul puseu: Pielonefrita acută; sexul masculin de orice vârstă; sexul feminin < 3 ani; sexul feminin > 3 ani și care asociază: istoric familial de ITU; tulburări de dinamică micțională; deficit ponderal; hipertensiune; anomalii de TU; eșec terapeutic. La al 2-lea puseu: sexul feminin > 3 ani.

Scanarea DMSA este standardul de aur actual pentru evaluarea leziunii parenchimotoase renale la un copil cu antecedente de ITU febrilă. Poate fi luată în considerare la copiii cu infecții urinare febrile recurente sau anomalii ale parenchimului renal la examenul US. Demonstrarea cicatricilor renale crește riscul de deteriorare suplimentară a rinichilor. Constatările cicatricilor renale pot influența luarea deciziilor chirurgicale la pacienții cu afecțiuni corectabile chirurgicale (de exemplu, RVU). Scanările DMSA după 4 până la 6 luni de la o ITU permite reacției inflamatorii acute să scadă, moment în care orice defecte corticale persistente pot fi presupuse a reprezenta cicatrici renale permanente. Acestea (cele dobândite) ar putea fi totuși greu de diferențiat de cele congenitale [32].

Studii. Meta-analiză a 9 studii de cohortă incluzând 1280 de pacienți, vârsta ≤ 18 ani [1, 2] relevă că cel mai mare factor de risc pentru cicatrizare renală este prezența refluxului vezicoureteral de gradul IV sau V (VUR). Din 199

de pacienți din studiu care au prezentat cicatrici renale, 100 au avut VUR, deși doar 4,1% (52,48 cazuri) dintre cei 1280 de pacienți aveau VUR de gradul IV sau V. În prezent nu se mai acceptă utilizarea antibioterapiei profilactice pentru a se preveni ITU febril recurent la sugarii fără VUR sau cu VUR de gradul 1-4 [23]. Subiectul rămâne controversat. Mai multe dovezi definitive cu privire la beneficiile profilaxiei antibiotice la copiii cu VUR și, asupra indicațiilor pentru VCUG la pacienții pediatri cu ITU sunt anticipate de la studiul Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) [22].

Etape de diagnostic. Suspiciunea clinică. Confirmarea diagnosticului de ITU = piurie, bacteriurie, urocultura pozitivă. Examen de urină, Urocultura. Evidențierea unor factori favorizanți = generali (DZ, deficit imun, tubulopatii), locali (Glicemie, imunELFO, Ionograma serică și urinară, Ca/P în sânge și urină, Proteinemie/proteinuria), Metode Imagistice ASTRUP. Precizarea sediului ITU. Precizarea răsunsetului asupra funcționalității renale vizând funcția glomerulotubulară. Proba de diluție și concentrație. Concentrația serică și urinară a ureei, creatininei și ac. uric. Încadrarea în unul din cele 5 stadii de IRC: 1) FGR>90; 2) FGR=60-89; 3) FGR=30-59; 4) FGR=15-29; 5) FGR<15 (dializa).

Criterii	T ^o C	S. clinice	TA	VSH, mm/h	PCR	Cilindri	Densitate	FG	Ionograma pH sg	U _s	Imag.
ITU _j	<38,5	polakidisurie	N	<25	-	-	>1025		N	N	N
ITU _i	>38,5	dureri lombare	HTA	>25	+	+	<1025		Modificate	↑	Modif.

Exemple de formulare a diagnosticului de ITU: Exemplul 1: ITU înaltă, neobstructivă puseu I, cu E. coli, cu funcționalitate renală păstrată. Exemplul 2: ITU înaltă, obstructivă, recidivantă - puseu V, cu E. coli și Proteus, RVU grad IV, IRC stadiul I. Exemplul 3: ITU înaltă, recidivantă - puseu II, cu Klebsiella, acidoză tubulară distală.

Criterii de internare în spital: Pacienți toxici sau septici; Pacienții cu semne de obstrucție urinară sau boală subiacentă semnificativă; Pacienții incapabili să tolereze lichide sau medicamentele orale adecvate; Sugarii mai mici de 2 luni cu ITU febrilă (se presupune pielonefrită); Toți sugarii mai mici de 1 lună cu suspiciune de ITU, chiar dacă nu este febrilă; Toți copiii cu ITU și mari probleme sociale.

Protocoale terapeutice. Se are în vedere tratamentul următoarelor entități diagnostice: bacteriuria asimptomatică, infecția acută, infecția recidivantă (recurentă) și situațiile particulare (enurezis nocturn, RVU).

Protocol terapeutic – bacteriuria simptomatică. Bacteriurie semnificativă în absența oricăror simptome de ITU: La fete – în cel puțin 2 probe de urină; La băieți – o singură probă. 6% din populația sănătoasă: urmărire, inițial fără tratament; Diabet zaharat, RVU, litiază renală: tratament pentru ITU; Complicații, proceduri de explorare ale tractului urinar: tratament profilactic pentru ITU.

Protocol terapeutic – infecția acută. Igieno-dietetic: aport crescut de lichide, igiena riguroasă, golirea vezicii seara la culcare și chiar peste noapte. Antiinfecțios, având ca obiective eradicarea infecției: Atac, Întreținere/consolidare a vindecării/prevenirea reinfecției.

Protocol terapeutic - infecția acută, tratament de atac

ITU joase 21,20,26*	ITU înalte neobstructive / necomplicate	ITU înalte obstructive / complicate	La nou-născut
După antibiogramă	După antibiogramă	După antibiogramă	După antibiogramă
Amoxicilină, Cefalexin, Trimetoprim, Nitrofurantoin	Ceftriaxon, Cefotaxim, altă cefalosporină III, Amoxicilină, Aminoglicozid timp de 2-3 zile / 4-5 zile, i.m. sau i.v.	Cefalosporină III (Ceftriaxon, Cefotaxim) + Aminoglicozid i.m. sau i.v.	Cefalosporină III (Ceftriaxon, Cefotaxim) Sau Amoxicilină+Acid Clavulanic + Aminoglicozid
2 – 4 – 7-10 zile	apoi p.o. Trimetoprim, Amoxicilină, Cefalexin, Sulfizoxazol, Nitrofurantoin până la 10-14 zile	10-14 zile	i.v. 10 - 14 zile

Protocol terapeutic ± tratament de întreținere

Indicații	Preparat	Durată
ITU recidivante PNA RVU Uropatie obstructivă Efectuarea de manopere chirurgicale	Chimioterapice urinare, posologie = ½ din doza de atac În priză unică seara Ciclu prelungit, prin rotație câte 10 zile	PNA = 6 luni; RVU = 1 an (după care în caz de persistență RVU sau RVU de grad IV/V da la început, intervenție chirurgicală) *Uropatia obstructive operabilă = până la efectuarea operației; Uropatia obstructive neoperabilă = toată viața. *antibioterapia profilactică după PNA nu se face de rutină.

Protocol terapeutic – antibiotic /chimioterapice

	Posologie atac
Ceftriaxon	100 mg/kgc/zi, 2 prize
Cefotaxim	100-150 mg/kgc/zi, 3 prize
Ampicilină	100 mg/kgc/zi, 4 prize
Amoxicilină	50-90 mg/kgc/zi, 3-4 prize
Trimetoprim	6-12 mg/kgc/zi, 2 prize
Nitrofurantoin	5-7 mg/kgc/zi, 3-4 prize
Gentamicină	5-7 mg/kgc/zi, 2 prize
Cefalexin	50 mg/kgc/zi, 2-3 prize

Protocol terapeutic – principii. Alegerea antibioticului/ chimioterapicului: Activ/eficient pe germenul incriminat; Concentrație parenchimatosa renală și urinară înaltă; Să nu fie nefrotoxic; Raport beneficiu – cost, optim;

Controlul tratamentului: urocultura de control la 48-72 ore de la inițierea terapiei de atac și la finele acesteia, apoi în cazurile care necesită terapie de întreținere, lunar sau la nevoie; Profilaxie: diagnosticul prerenal al malformațiilor

și corecția chirurgicală cât mai precoce a celor care o necesită. Prognosticul depinde de momentul diagnosticului. *Urocultura nu este obligatoriu necesară la finele terapiei de atac dacă pacientul este asimptomatic. Conform ghidurilor AAP pentru tratamentul ITU inițiale la sugarii și copiii febrili cu vârsta 2-24 luni, antibioticele pot fi administrate pe cale orală sau parenterală, alegând ruta pe baza unor considerente practice. O revizuire retrospectivă canadiană a 173 cazuri cu ITU clinic concluzionează că dacă examenul de urină era pozitiv pentru nitriți, 1,4% dintre agenții patogeni erau rezistenți la cefalosporină de a treia generație și 8,4% erau rezistenți la cefalosporine de primă generație [27]. Ghidurile AAP pentru urmărirea acestor pacienți includ următoarele recomandări [3]: După 7 zile de terapie antimicrobiană este necesară monitorizarea clinică pentru diagnosticarea și tratarea promptă a recurențelor; Efectuarea examenului ECHO renal și vezical este necesară pentru detectarea unor eventuale anomalii anatomice; VCUG nu se face de rutină după

primul ITU (VCUG se efectuează sub antibioterapie) pentru că nu se acceptă antibioticoprofilaxia decât pentru prevenirea recidivei ITU febril la sugarii cu RVU $\geq$ gradul IV; VCUG este indicat dacă ECHO renal și vezical relevă hidronefroză, cicatrizare sau alte semne (RVU înalt sau uropatie obstructivă); VCUG trebuie efectuat dacă ITU febrile recidivează chiar dacă descoperirile echografice anterioare nu au fost de luat în considerare.

Opțiunile obișnuite pentru tratamentul empiric oral sunt o cefalosporină de a doua sau a treia generație, amoxicilină/clavulanat sau sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP). O revizuire retrospectivă canadiană a 173 de pacienți pediatri diagnosticați cu o ITU clinică a constatat că, dacă analiza urinară este pozitivă pentru nitriți, 1,4% dintre agenți patogeni erau rezistenți la cefalosporină de a treia generație și 8,4% erau rezistenți la cefalosporine de primă generație [27].

Agenți antibiotici pentru tratamentul oral al infecției tractului urinar

Protocol	Dozare zilnică
Sulfametoxazol și trimetoprim	30-60 mg/kg SMZ, 6-12 mg/kg TMP în 2 prize, una la 12h;
Amoxicilină și acid clavulanic	20-40 mg/kg, în 3 prize, una la 8h;
Cefalexin	50-100 mg/kg în 4 prize, una la 6h;
Cefixim	8 mg/kg/24h;
Cefpodoxim	10 mg/kg, în 2 prize una la 12h;
Nitrofurantoin *	5-7 mg/kg/24h, în 4 prize, una la 6h;
* Nitrofurantoinul se recomandă numai pentru ITU joasă (cistita) și nu pentru tratamentul pielonefritei (penetrare limitată în țesuturi).	

Ghidurile AAP pentru urmărirea acestor pacienți pot fi rezumate după cum urmează [3]:

După 7 zile de terapie antimicrobiană: monitorizarea clinică pentru decelarea și tratarea promptă a recurențelor;

Efectuarea Ex. Echo renal și vezical pentru detectarea anomaliilor anatomice;

Nu se face de rutină VCUG după primul ITU (datele din literatură nu acceptă antibiopprofilaxia decât pentru prevenirea recidivei ITU febrilă la sugarii cu RVU > gradul 4);

VCUG este indicat dacă Echo renal și vezical relevă hidronefroză, cicatrizare sau alte semne (RVU înalt sau uropatie obstructivă);

VCUG trebuie efectuată după recidiva unei ITU febrilă, chiar dacă descoperirile ultrasonografice anterioare nu au fost marcante.

Pentru tratamentul cistitei, se recomandă un curs de 4 zile de agent antibiotic oral. O revizuire sistematică a tratamentelor pentru cistită la copii nu a arătat nicio diferență de eficacitate cu 7-14 zile de terapie în comparație cu 2-4 zile [26]. Ameliorarea simptomatică pentru disurie severă: se adăuga la tratament clorhidrat de fenazopiridină (Pyridium). Aceasta nu se administrează mai mult de 48 de ore, din cauza riscului de methemoglobinemie, anemie hemolitică și alte reacții adverse. Pacientul internat se poate externa după 48-72 de ore continuându-se dozele terapeutice de antibiotice pentru o durată de 10-14 zile. Pot fi luate în considerare profilaxia infecțiilor cu antibiotice trebuie să continue până când se face o VCUG.

Prevenirea infecțiilor tractului urinar

Profilaxia antibiotică. Un studiu care a evaluat profilaxia ITU cu sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP)

comparativ cu placebo a arătat o reducere mică, dar statistic semnificativă, a incidenței ITU, dar nu a constatat nici o diferență în cicatrizarea renală. În grupul de tratament a avut loc o creștere semnificativă a ITU cu organisme rezistente la SMZ-TMP [28]. O meta-analiză care a inclus 1427 de pacienți febrili cu ITU, nu a găsit nici un efect al profilaxiei antibiotice în prevenirea cicatricii renale [29]. O meta-analiză a unor studii de înaltă calitate, a concluzionat că antibioticele pe termen lung reduc riscul de ITU simptomatice. Acest mic beneficiu trebuie acceptat cu prudență dacă ținem cont de probabilitatea ca

viitoarele infecții să fie cu bacterii rezistente la antibioticul administrat [30].

Studiul realizat de Selekmán și colab. raportează că pacienții cu antecedente de VUR primind profilaxie continuă cu antibiotice aveau mai multe șanse să aibă o ITU rezistentă la multe medicamente (33% în grupul de profilaxie antibiotică față de 6% în placebo sau fără tratament grup) [31]. Ghidurile AAP nu recomandă antibiotice profilactice pentru a preveni recurențele UTI [3].

Agenți terapeutici pentru prevenirea reinfecției

Agent	Doză zilnică unică
Nitrofurantoin *	1-2 mg/kg PO
Sulfametoxazol și trimetoprim (SMZ-TMP) *	5-10 mg/kg SMZ, 1-2 mg/kg TMP PO
Trimetoprim	1-2 mg/kg PO

Nitrofurantoinul este contraindicat la sugarii mai mici de 6 săptămâni. O cefalosporină orală de primă generație, exemplul cefalexina (10 mg/kg), poate fi utilizată la nou-născut și sugar < vârsta de 6 săptămâni. Ampicilina sau amoxicilina nu se recomandă dat fiind incidența crescută a rezistenței *E. coli* la aceste antibiotice.

Concluzii

Infecția tractului urinar (ITU) este una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene în copilărie. Riscul de recidivă a ITU în primele 6 până la 12 luni după ITU inițială este de ≈12% până la 30%. Ați factori de risc semnificativi pentru ITU sunt disfuncția vezicii urinare și intestinului (BBD); anomalii congenitale ale rinichilor și ale tractului urinar, inclusiv (RVU); statutul circumciziei la băieții tineri. Aproximativ 85% până la 90% dintre infecțiile urinare sunt cauzate de *Escherichia coli*. Alte organisme comune includ speciile *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* și *Enterobacter*. Organisme precum *Pseudomonas*, streptococul de grup B și *Staphylococcus aureus* sunt de obicei asociate cu anomalii congenitale ale rinichilor și ale tractului urinar, intervențiile chirurgicale genito-urinare, corpuri străine (de exemplu, cateter) sau tratamentul recent cu antibiotic. Diagnosticul și tratamentul prompt sunt importante pentru prevenirea complicațiilor acute, precum și a cicatricilor renale;

Bibliografie

1. Highlights for Management of a Child with a Urinary Tract Infection, Review Article; Sabeen Habib - Department of Pediatrics, LSUHealth Shreveport,

Shreveport, LA 71130, USA; Hindawi Publishing Corporation International Journal of Pediatrics, Volume 2012, Article ID 943653, 6 pages doi:10.1155/2012/943653;

2. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections; Joseph J. Zorc, Darcie A. Kiddoo, Kathy N. Shaw; Clinical Microbiology Reviews, DOI: 10.1128/CMR.18.2.417-422.200 .

3. [Guideline] Subcommittee on Urinary Tract Infection; Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Pediatrics. 2011 Aug 28. [Medline] .

4. Ungureanu A, Manolescu M, Stoicescu I, Tatulescu C – Factori de patogenitate ai bacteriilor implicate în infecția de tract urinar, EMCB, 2003 ;

5. Gilbert NM, O'Brien VP, Lewis AL. PLoS Pathog. 2017;13(3):e1006238. [Open access.] PMID: 28358889, PMCID: PMC5373645;

6. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. Pediatr Nephrol. 2002 Jun. 17(6):409-12. [Medline].

7. Nikfar R, Khotae G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. Pediatr Int. 2009 Jul 6. [Medline].

8. Bressan S, Andreola B, Zucchetto P, Montini G, Burei M, Perilongo G, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. Pediatr Nephrol. 2009 Jun. 24(6):1199-204. [Medline]. ;

9. Manual of Childhood Infections The Blue Book, Oxford University Press, 2011 ;
10. Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, Biondi EA, Greenhow TL. Diagnostic accuracy of the urinalysis for urinary tract infection in infants *Pediatrics*. 2015 Jun. 135 (6):965-71. [Medline]
11. Lin DS, Huang FY, Chiu NC, Koa HA, Hung HY, Hsu CH, et al. Comparison of hemocytometer leukocyte counts and standard urinalyses for predicting urinary tract infections in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar. 19(3):223-7. [Medline].
12. Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linakis JG, Blumberg S, et al. Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infections in Febrile Infants 60 Days and Younger. *Pediatrics*. 2018 Feb. 141 (2):[Medline]
13. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics*. 2014 Apr 28. [Medline].
14. Laidman J. Dipstick Test Effective Initial Screen for UTI in Infants. *Medscape Medical News*. May 1 2014.
15. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. CD003966. [Medline].
16. Kazi BA, Buffone GJ, Revell PA, Chandramohan L, Dowlin MD, Cruz AT. Performance characteristics of urinalyses for the diagnosis of pediatric urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2013 Sep. 31(9):1405-7. [Medline].
17. Reuters Health. Point-Of-Care Urinalysis Lacks Accuracy in Pediatric UTIs. *Medscape* [serial online]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/809965>. Accessed: September 30, 2013.
18. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Apr. 21(2):194-8. [Medline].
19. Wald E – Urinary Tract Infections, Masters of Pediatrics, Miami, 2002;
20. Henderson D. Abnormal Scan After UTI Raises Kids' Risk for Renal Scarring. *Medscape Medical News*. Aug 4 2014. [Full Text].
21. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection: A Meta-analysis With Individual Patient Data. *JAMA Pediatr*. 2014 Aug 4. [Medline].
22. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW et al. The RIVUR Trial: profile and Baseline Clinical Association of Children with Vesicoureteral Reflux. *Pediatrics*. 2013 Jul. 132(1):e34-45. Medline
23. Merguerian PA, Sverissson EF, Herz DB, McQuiston LT. Urinary tract infections in children: recommendations for antibiotic prophylaxis and evaluation. An evidence-based approach. *Curr Urol Rep*. 2010 Mar. 11(2):98-108.
24. „Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR)”: Background Commentary of RIVUR Investigators: Russell W. Chesney, Myra A. Carpenter, Marva-Moxey-Mims, Leroy Nyberg, Saul P. Greenfield, Alejandro Hoberman, Ron Keren, Ron Matthews, Tej K Mattoo and members of the RIVUR Steering Committee *Pediatrics* December 2008, 122 (Supplement 5) S233-S239; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1285c>;
25. Chon CH, Lai FC et al – Pediatric urinary tract infection, *Pediatric Clinics of North America*, vol. 48, nr. 6, December 2001, pp. 1441 – 1459
26. Kurtz R, Roos R – *Pediatric, Checklists de medecine*, tome I, 2001
27. O revizuire sistematică a tratamentelor pentru cistită la copii nu a arătat nicio diferență de eficacitate între 7-14 zile de terapie în comparație cu 2-4 zile.
28. Weisz D, Seabrook JA, Lim RK. The Presence of Urinary Nitrites Is a Significant Predictor of Pediatric Urinary Tract Infection Susceptibility to First- and Third-Generation Cephalosporins. *J Emerg Med*. Jul 2010. 39(1):6-12.
29. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ și colab. Profilaxia antibiotică și infecția tractului urinar recurent la copii. *N Engl J Med*. 2009 29 oct. 361 (18): 1748-59. [Medline]
30. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Profilaxie antibiotică pentru cicatrizare renală legată de infecția tractului urinar: o revizuire sistematică. *Pediatric*. 2017 mai. 139 (5): 762-6. [Medline].
31. Williams G, Craig JC. Antibiotice pe termen lung pentru prevenirea infecțiilor recidivante ale tractului urinar la copii. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 mar 16 3: CD001534. [Medline].
32. Selekmán RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, și colab. Rezistența uropatogenului și profilaxia antibioticelor: o metaanaliză. *Pediatric*. 2018 iulie 142 (1) : [Medline]
33. Tej K. Mattoo, MD, DCH, FRCP, FAAP; Nader Shaikh, MD; Caleb P. Nelson, MD, MPH; CONTEMPORARY MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN ; *Pediatrics* (2021) 147 (2): e2020012138. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-01213>

© LUMINIȚA DOBROTĂ¹, CRISTIAN BERGHEA-NEAMȚU¹, OLGA CÎRSTEA²

LUMINIȚA DOBROTĂ¹, CRISTIAN BERGHEA-NEAMȚU¹, OLGA CÎRSTEA²

ORA DE AUR ÎN PEDIATRIE

Universitatea Lucian Blaga, Sibiu, Facultatea de Medicină¹

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău²

REZUMAT

Cuvinte cheie: ora de aur, șocul septic, sindromul inflamator multisistemic.

Actualitatea temei. Ora de aur este definită ca perioada de timp imediat după o leziune traumatică în care există cea mai mare probabilitate ca tratamentul medical și chirurgical prompt să prevină decesul. Autorii au legat conceptul de toxicologie pediatrică, când reconstituirea markerului toxic este direct proporțională cu rapiditatea efectuării lavajului gastric. *Materialul și metoda* constau în inventarierea datelor din literatura medicală recentă privind ora de aur și în alte domenii, din afara traumatologiei: în șocul septic, neutropenia febrilă și, în plină pandemie, în sindromul inflamator multisistemic. *Rezultate.* Șocul septic este abordat drept continuum sepsis, cu administrare personalizată de lichide, cu scor rapid de evaluare secvențială a insuficienței de organe (qSOFA). *Concluzii.* Urgențele pediatrice ar urma să fie abordate de medicina mobilă, cu servicii de urgență la locul de urgență.

SUMMARY

GOLDEN HOUR IN PEDIATRICS

Keywords: golden hour, septic shock, multisystemic inflammatory syndrome.

Theme topicality. The golden hour is defined as the time after an immediate traumatic injury in which prompt medical and surgical treatment is most likely to prevent death. The authors linked the concept of pediatric toxicology, when the reconstitution of the toxic marker is directly proportional to early gastric lavage. *Material and methods* consist in inventory of recent literature medical data on the golden hour, in other areas, outside of traumatology: in pediatric septic shock, febrile neutropenia and, in the midst of a pandemic, in multisystemic inflammatory syndrome. *Results.* Septic shock is treated as a continuum sepsis, with personalized fluid administration, with a rapid sequential assessment of organ failure (qSOFA). *Conclusions.* Pediatric emergencies would be addressed by mobile medicine, with emergency services at the scene.

Introducere. Utilizat în cadrul managementului pacientului traumatizat, conceptul “ora de aur” se referă la toate măsurile luate în prima oră de la injurie în vederea stabilizării și susținerii vieții. În cazul bolnavului intoxicat, prima oră devine “de aur” și prin prisma faptului că după acest interval posibilitatea de “reconstituire” a toxicului scade foarte mult. Lavajul gastric, metodă de detoxifiere primară, are efect de reconstituire a markerului toxic în proporție de 90% dacă manevra este efectuată la 5 minute de la ingestia toxicului, efect ce scade la 30% în decurs de câteva minute. Cu toate acestea, majoritatea participanților la studii de specialitate sunt de părere că lavajul gastric este util chiar și după două ore de la evenimentul toxic [1]

Adams Cowley este creditat cu promovarea acestui concept (în 1957), mai întâi în calitatea sa de chirurg militar și, mai târziu, ca șef al Centrului de Șoc Traumatic al Universității din Maryland. Inițiatorul conceptului s-a bazat pe datele oferite de armata franceză din Primul Război Mondial conform cărora traumatismul care a beneficiat de tratament în prima oră de la injurie s-a confruntat cu o mortalitate de 10%, în timp ce o întârziere de 10 ore a produs o mortalitate de 75% [5].

„Există o oră de aur între viață și moarte. Dacă ești grav rănit ai mai puțin de 60 de minute pentru a supraviețui. S-ar putea să nu mori chiar atunci; poate trei zile sau două săptămâni mai târziu – dar ceva ireparabil s-a întâmplat în corpul tău.” explica Adams Cowley.

Literatura recentă pune la îndoială validitatea „orei de aur”, deoarece pare să nu aibă o bază științifică. Nu există niciun „timp magic” pentru salvarea pacienților critici, există diferite perioade critice pentru diferite leziuni.

Aplicată inițial în specialitatea de traumatologie, „ora de aur” a fost asimilată rapid de neonatologie, apoi de cardiologie și neurologie. În pediatrie șocul septic este noua paradigmă a conceptului, deși neutropenia febrilă, dureria cronică și, în plină pandemie, sindromul inflamator multisistemic sunt alte domenii de interes.

Fiecare oră suplimentară de șoc persistent din momentul diagnosticului dublează riscul de deces. „Lacunele” în recunoașterea șocului (doar 26% din cazurile de șoc septic sunt diagnosticate în timp util) au condus la nerespectarea în practică a recomandărilor ghidurilor PALS ale Societății de Medicină de Urgență (ACCM). A fost introdusă noțiunea de sepsis continuum (SIRS-sepsis-sepsis sever-șoc septic) care răspunde într-o bună măsură cerințelor „orei de aur”: dacă SIRS poate evolua în sepsis în decurs de câteva ore, escaladarea șocului septic se poate produce în câteva minute; pe de altă parte, primele 60 minute se consumă în centrele de primire urgență, după acest interval de timp pacientul fiind transferat în secțiile de terapie intensivă [4].

Ghidurile ACCM au suferit modificări de-a lungul timpului. Cercetătorii din domeniu au realizat o revizuire a

ultimului ghid (din 2020), făcând totodată referire la cel din 2017, cu amendamente la situațiile cu resurse limitate. Pentru o bună practică medicală ghidurile necesită adaptare la practica clinică locală cu precauție, în lumina experienței, a perspicacității clinice și a raționamentului. Liniile principale de interes se adresează rolului lactatului în monitorizarea hemodinamică, restricției în resuscitarea lichidiană, timpului optim pentru inițierea antibioticoterapiei, inotropelor de primă alegere, valorilor cut-off pentru hipotensiune, nivelului acceptat de glicemie, valorilor cut-off de hemoglobină în vederea transfuziei de sânge [2].

În etapa de screening, majoritatea cercetărilor recomandă detectarea în timp util a șocului septic, subliniind importanța obținerii culturilor înainte de inițierea antibioticoterapiei. În 2016, Oficiul pentru Urgențe Pediatriche (HOPE) vine în sprijinul pediatrului în vederea gestionării timpurii a șocului septic. Scorul SIRS a fost înlocuit cu scorul SOFA, de evaluare secvențială a insuficienței de organe, iar o variantă rapidă are în componență doar trei parametri; tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg, rata respiratorie > 22/minut și/sau scorul Glasgow < 15 stabilesc rapid diagnosticul de șoc septic. Altfel, scorul SOFA este reprezentat de 6 parametri (vezi, tabelul 1). Un scor mai mare de 2 definește șocul septic.

Tabelul 1

Scorul SOFA

	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200, cu suport ventilator	< 100, cu suport ventilator
Număr trombocite (x10⁹/L)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubină (micromol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Status cardiovascular	MABP ≥ 70 mmHg	MABP < 70 mmHg	Dopamină < 5 microg/kgc/minut sau Dobutamină, indiferent de doză	Dopamină, 5-15 microg/kgc/minut sau Epinefrină sau Norepinefrină ≤ 0,1 microg/kgc/minut	Dopamină < 5 microg/kgc/minut sau Epinefrină sau Norepinefrină > 0,1 microg/kgc/minut
Scor Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Creatinină (micromol/L) sau diureză (ml/zi)	110	110 -170	171-299	300-400 sau diureză < 500 ml/zi	> 440 sau diureză < 200 ml/zi

Antibiototerapia este puternic recomandată a fi inițiată în prima oră de la recunoașterea șocului septic,

inițial utilizându-se un antibiotic cu spectru larg care, apoi, poate fi ajustat/întrerupt conform rezultatului

farmacocinetice/farmacodinamice și a răspunsului terapeutic. Recomandarea devine relativă la pacienții cu sepsis, fără șoc, când perioada de timp de inițiere se prelungește la trei ore sau la pacienții cu risc, la care se poate recurge la un regim empiric multiplu de antibiotice cu scopul unei acoperiri antimicrobiene maxime, a evitării rezistenței și a obținerii unui răspuns sinergic.

Regimurile recomandate sunt următoarele:

— Carbopeneme cu spectru larg (Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Doripenem) sau combinație de clasă extinsă de penicilină/inhibitori de beta-lactamază (Piperacilină/Tazobactam, Ticarcilină/Clavulanat;

— Cefalosporine generația III + Vancomicină/Gentamicină i.v.;

— pe o durată medie de 7-10 zile.

În situația în care regimul antibiotic este inadecvat mortalitatea poate crește cu 7% în șocul septic și cu 1-1,5% în sepsis fără șoc în fiecare oră din primele 6 ore de la inițierea antibioterapiei.

Dacă ghidul din 2017 permitea o *resuscitare lichidiană* de până la 60 ml/kgc în prima oră, cu un bolus de 20 ml/kgc, în egală măsură soluții cristaloide și coloide, ghidul din 2020 optează pentru o abordare personalizată, cu reducerea cantității de lichide, atât în bolus, cât și ulterior, mai mult o provocare cu lichide (3-5ml/kgc) și nicidecum o resuscitare agresivă [2]. Este puternic recomandată evitarea bolusului în absența hipotensiunii, precum și corecția rapidă a hiponatremiei cu scopul evitării demielinizării osmotice.

Monitorizarea hemodinamică are ca recomandare relativă utilizarea variabilelor hemodinamice avansate (indezul cardiac, debitul cardiac, saturația venoasă centrală, rezistența vasculară sistemică) în asociere cu parametrii clinici, lactatemia seriată, precum și diferențierea șocului cald/rece.

Ghidul din 2020 recomandă utilizarea epinefrinei și norepinefrinei ca medicație de primă linie, respectiv adăugarea vasopresinei sau a catecolaminei. Posologia *medicației vasoactive*, în caz de resurse limitate, este următoarea:

- Epinefrina, 0,1-1 mcg/kgc/min
- Norepinefrina, 0,1-1 mcg/kgc/min
- Dopamina, Dobutamina, până la 10 mcg/kgc/min
- Milrinona, 0,75 mcg/kgc/min
- Vasopresina, până la 0,002 u/kgc/min.

Corticoterapia are recomandare relativă pentru hemisuccinatul de hidrocortizon intravenos la pacienții cu șoc septic stabiliți prin resuscitarea lichidiană sau terapie vasopresoare. La pacienții cu șoc septic la care

resuscitarea lichidiană sau terapia vasopresoare nu au avut efect hemisuccinatul de hidrocortizon se administrează în doză de 100 mg/mp, la start, apoi 100 mg/mp/zi, la interval de 6 ore.

Statusul endocrin/metabolic presupune menținerea unei glicemii < 140 mg/dL, cu recomandare relativă pentru utilizarea de rutină a levotiroxinei.

Evoluția șocului septic este dependentă de inițierea promptă a scorului SOFA, chiar la locul de urgență, de îngrijirile pre- și în timpul transferului (transportului), doar internarea în PICU neasigurând supraviețuirea [3].

Concluzii. Urgențele pediatrie ar urma să fie abordate de medicina mobilă, cu servicii de urgență la locul de urgență. Rolul pediatrului este acela de alcătuire a echipei de răspuns rapid pediatric, precum și de stabilire a liderului echipei. Strategia de implementare a recomandărilor ghidului ACCM/PALS, 2020, presupune și parcurgerea etapei de consolidare și de sustenabilitate, ocazie cu care poate avea loc chiar ieșirea din “epoca de aur a orei de aur” și intrarea într-o nouă eră.

Bibliografie

1. Naderi S, Sud P, Acerra J, et al. The use of gastric lavage in India for poisoned patients. Journal of Clinical Toxicology. Review Article - (2012) Volume 2, Issue 1
2. Sahoo T, Aradhya AS, Gulla KM. International guidelines 2020 for the Management of Septic Shock in Children. Indian Pediatr 2020;57: 671-675
3. Wheeler DS. Is the “golden age” of the “golden hour” in sepsis over? Critical Care (2015) 19:447. DOI 10.1186/s13054-015-1167-3.
4. *** Global Pediatric Health, Volume 8: 1-9; DOI: 10.1177/2333794X21990339
5. *** Shock Traumatique dans les blessures de Guerre. Analysis d'observations, 1918

¹LILIA ROMANCIUC, ^{1,2}NINEL REVENCO

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN

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

Pediatrics Department,

²Institute of Mother and Child

SUMMARY

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF COVID-19 IN CHILDREN

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, arrhythmias, myocardial dysfunction, cardiac biomarkers, children.

COVID-19 in pediatric patients, have an incidence less than 1% in children and adolescents aged less than 10 years, it can become a serious disease in 2.5% of this population, especially in those aged under 5 years as the hospital admission rate is up to 20% in this population. The main serious complication in children affected by the disease is multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C). This syndrome had a cardiovascular involvement in 80–100% of cases, with mortalities occurring in 67% of patients. Acute myocardial injury by SARS-CoV-2 may be due to the coincidence of various mechanisms including a direct viral myocardial injury, a secondary inflammatory response in the form of cytokine storm, the severe hypoxemia due to pneumonia, and the side-effects of therapy against SARS-CoV-2 infection. Initial data from Chinese observations suggest that contrary to adult patients, whose myocardial involvement is sometimes correlated with the appearance of life-threatening arrhythmias, children with COVID-19 share less harmful rhythm troubles, such as supraventricular tachycardia, premature atrial and ventricular complexes, first-degree atrio-ventricular blocks, and incomplete right bundle branch block.

REZUMAT

COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ÎN COVID-19 LA COPII

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, dereglările de ritm, disfuncție miocardică, biomarkeri cardiaci, copii.

COVID-19 la pacienții pediatrici are o incidență mai mică de 1%, la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 10 ani și poate deveni o boală gravă în 2,5% cazuri, în special la cei cu vârsta sub 5 ani, deoarece rata de admitere în spital este de până la 20% la această populație. Principala complicație gravă la copiii afectați este sindromul inflamator multisistemic (MIS-C). Acest sindrom a avut o implicare cardiovasculară în 80-100% din cazuri și o mortalitate la 67% dintre pacienți. Leziunea miocardică acută prin SARS-CoV-2 se poate datora coincidenței diferitelor mecanisme, inclusiv o leziune miocardică virală directă, un răspuns inflamator secundar sub formă de furtună de citokine, hipoxemia severă și efectele secundare ale terapiei împotriva infecției cu SARS-CoV-2. Datele inițiale din observațiile chineze sugerează că, spre deosebire de pacienții adulți, a căror implicare miocardică este uneori corelată cu apariția aritmiilor care pun viața în pericol, copiii cu COVID-19 împărtășesc tulburări de ritm mai puțin dăunătoare, cum ar fi tahicardia supraventriculară, extrasistole atriale și ventriculare, blocurile atrioventriculare de gradul I și blocul de ramură dreaptă incomplet.

Introduction. Cardiovascular involvement is emerging as one of the most significant and life-threatening complications of SARS-CoV-2 infection in adults. COVID-19 in pediatric patients, have an incidence less than 1% in children and adolescents aged less than 10 years. However, it can become a serious disease in 2.5% of this population,

especially in those aged under 5 years as the hospital admission rate is up to 20% in this population. The main serious complication in children affected by the disease is multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C). This syndrome had a cardiovascular involvement in 80–100% of cases, with mortalities occurring in 67% of patients

[2,14,17]. Adults with COVID-19 and cardiac disorders have a higher mortality rate, mortality may also occur in children and adolescents [2,15].

The objective of this review is to highlight the cardiovascular involvement in children and adolescents with COVID-19 since this has the potential for morbidity and mortality in this age group.

Material and methods. A literature search was included PubMed and MEDLINE, the websites of the health organizations including World Health Organization and CDC and the website of the Johns Hopkins Coronavirus Resource Center were reviewed to provide up to date numbers and infection control recommendations from 2020 until 2021.

Pathogenesis of cardiovascular manifestations caused by SARS-CoV-2 infections. The involvement of the cardiovascular system in this viral infection can be explained in a multifactorial theory. The mechanism of injury to cardiac tissue, results from the entry of the virus into cells, hypoxia resulting from this disease, and adverse events of drugs used in the treatment of COVID-19. This direct viral invasion, postulated to be caused by the binding of the virus to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the cardiac surface, is based on previous studies that found viral RNA in 35% of myocardial infarctions in people infected with another coronavirus (SARS-CoV). Compared with adults, children and adolescents are less susceptible to severe acute SARS-CoV-2 infection, possibly related to changes in the ACE2 receptor and the virus' manner of entry into the intracellular medium [2,3,6,15]. Some studies have reinforced the importance of immune-mediated injury in causing damage to the cardiovascular system. This is secondary to the excessive release of cytokines or deregulation of T cells generated by the presence of the virus, resulting in microvascular damage and endothelial dysfunction [7,15].

Immune-mediated cardiovascular injury causes the systemic symptoms characterized by MIS-C. Studies on this syndrome correlated the levels of cardiac injury biomarkers and inflammatory markers with the activation of Th1 lymphocytes, even in a scenario of low viral load. There have also been reports of complete reversal of cardiac injuries after treatment with immunomodulatory agents, including systemic corticosteroids and intravenous immunoglobulins [2,7,13].

Myocardial dysfunction and heart failure. Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, diagnosed by established histological, immunological, and immune criteria, caused mostly by infectious, immune-mediated or toxic agents. Remarkably, SARS-CoV-2 may represent

another viral etiology of myocarditis. Acute myocardial injury by SARS-CoV-2 may be due to the coincidence of various mechanisms including a direct viral myocardial injury, a secondary inflammatory response in the form of cytokine storm, the severe hypoxemia due to pneumonia, and the side-effects of therapy against SARS-CoV-2 infection [6,7].

Sporadic cases of myocarditis have been reported in pediatric COVID-19 patients as the first clinical presentation of the disease, alone or in the clinical context of pneumonia. Dong *et al* found myocardial injury and heart failure occurring in up to 0.6% of pediatric patients with COVID-19 reported to the Chinese Center for Control and Prevention. The myocardial injury affected all age ranges, from neonates to adolescents, and a not low number of these children presented in an unexpected form of severe SARS-CoV-2 infection with increased morbidity (PICU admission, inotropic support, mechanical ventilation) and mortality, including cases of sudden cardiac death. The presence of viral particles of SARS-CoV-2 in the myocardium of children with sudden cardiac death reinforces the direct viral damage as one of the main mechanisms of myocardial injury in healthy children. Based on the few published data, SARS-CoV-2 may represent a potential etiology of fulminant myocarditis, which it should be suspected in COVID-19 patients with acute-onset chest pain, ST-segment changes, cardiac arrhythmias and hemodynamic instability [5,7]. Also, left ventricular dilatation, left ventricular hypo-contraction (on echocardiography), and a significant increase in cardiac troponin and proBNP levels could also be present. Myocarditis seems to be a rare event in pediatric COVID-19, but when occurred, appears early in patients' clinical history and could lead to sudden cardiac death. However, as few studies described myocardial injuries in these COVID-19 patients, the impact on clinical prognosis needs to be clarified in this population [2].

Pulmonary arterial hypertension secondary to the primary pulmonary infection. Right heart failure with increased pulmonary vascular resistance and PH should also be considered as a possible cardiac manifestation in previously healthy children, especially in the context of moderate-severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome and hypoxemia. PH is a well-known complication of pulmonary viral infections leading to adverse outcomes when present, also in the COVID-19 infection. Concomitant with pneumonia, PH has not been reported as one of the main characteristic of the disease in children. Thus, we only found one case of severe PH and right ventricular failure secondary to a severe pulmonary infection in our literature review [2]. In this case, the

increased levels of cardiac troponin and proBNP prompted an echocardiogram realization that diagnosed severe PH. Previous cases reported of severe pulmonary hypertension in adults were secondary to pulmonary thromboembolism (PTE), but no cases of massive PTE have been demonstrated in children [2,9]. Therefore, it has been hypothesized that the pulmonary endothelial cell damage leading to the endothelium, the activation of coagulation pathways, and deregulated inflammatory cell infiltration with cytokine storm could be the primary physiopathological mechanism of the severe PH observed in these patients [2,16]. Small segmental pulmonary emboli (PE) have been observed in some pediatric patients affected by PMIS supporting this theory, but the clinical significance of these findings is still unclear. Finally, pulmonary artery vasoconstriction due to severe hypoxemia and respiratory acidosis may act as an adjuvant factor for the development of PH [2,7,8].

Cardiac arrhythmia in healthy children. There are little data about the occurrence of arrhythmias in the context of pediatric COVID-19. Data from 2 small-sized studies showed that hospitalized pediatric COVID-19 cases could present a rate of cardiac arrhythmia as high as 16%-20% [1,2,9]. Initial data from Chinese observations suggest that contrary to adult patients, whose myocardial involvement is sometimes correlated with the appearance of life-threatening arrhythmias, children with COVID-19 share less harmful rhythm troubles, such as supraventricular tachycardia, premature atrial and ventricular complexes, first-degree atrioventricular blocks, and incomplete right bundle branch block [2,7,15]. Recently, Samuel *et al* observed non-sustained ventricular tachycardia in 5/6 patients that developed cardiac arrhythmia in a case series of 36 children. Although all were self-resolving episodes, up to 50% of cases required the initiation of antiarrhythmic drugs. Based on these few data, arrhythmias represent a not rare clinical presentation of COVID-19, which could complicate the clinical course of disease during hospitalization and worsen the prognosis of infected patients. For this reason, careful electrocardiographic monitoring should be performed in COVID19 patients to early detect paroxysmal arrhythmia that does not match the disease status and might be a red flag of worsening disease [2,7,8,9].

Ventricular arrhythmias seem to be directly correlated to the COVID-19 induced myocardial injury. Accordingly, a higher incidence of ventricular arrhythmia was reported in adult patients with elevated troponin-T levels. Notably, 4 of 5 of the cases of ventricular arrhythmia reported by Samuel *et al*, presented abnormal echocardiograms with mild dilation/dysfunction of the left ventricle.

Furthermore, ventricular fibrillation has been documented in some cases of fulminant myocarditis and sudden cardiac death in children [2,13]. Therefore, the direct myocardial injury seems to be a determinant factor for arrhythmia also in children. Hypoxemia and electrolyte unbalance are not rare in the acute phase of severe COVID-19 and can also trigger cardiac arrhythmias [10]. The potential role of pharmacological treatments such as hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin in enhancing the susceptibility to QT-related life-threatening ventricular arrhythmias, particularly Torsades de pointes (TdP), is increasingly recognized in adults. Nevertheless, pediatric observations have shown that these drugs are safe in previously healthy children [2,4,12].

The characteristic hyper-inflammatory systemic state of COVID-19 has been proposed as a potentially crucial pro-arrhythmic factor. This fact is supported by the occurrence of arrhythmic events in PMIS cases mentioned above. Strong evidence from basic and clinical studies points to pro-inflammatory cytokines, mainly IL-6, as a novel and essential risk factor for long QT-syndrome and TdP [2,11,12]. Systemic inflammation might additionally predispose to long QT-syndrome/Td as a result of indirect mechanisms, such as the induction of cardiac sympathetic system hyper-activation and the inhibition of cytochrome p450, particularly CYP3A4, leading to an increased bioavailability of several medications, including QT-prolonging drugs.

The coexistence of myocardial injury and cardiac arrhythmias with COVID-19 makes it challenging the diagnosis and management of this entity. The early recognition of cardiac symptoms and their timely treatment may be of pivotal importance to improve the prognosis of pediatric patients, overall, in those with severe disease.

Issues with cardiac medication during SARS-CoV-2 infection. Many children with underlying heart diseases are under treatment with cardiac medications during the pandemic. Concern exists about the potential risks of deleterious effects of these drugs when they are administered during SARS-CoV-2 infection. Anti-inflammatory drugs (Aspirin, Ibuprofen, colchicine, steroids) are used in cases of pericarditis and KD [2,16,17]. They have been widely used in a safe and effective way in the treatment of PMIS cases. Beta-blockers are commonly used in pediatric cardiology, mainly as a treatment for heart failure in CHD or DCM, minimizing left ventricular outflow tract obstruction in HCM patients, and preventing VT in LQTS and CPVT. Amiodarone, sotalol, and flecainide do have interactions with other QT interval-prolonging drugs such as ritonavir/Lopinavir and chloroquine but is an important enough therapy not to discontinue in these

particularly stressful circumstances where paroxysms of tachycardia could occur [2,4,5]. Digoxin and diuretics should be used cautiously. Digoxin action depends on potassium/calcium levels and toxicity may occur in case of vomiting or diarrhea during COVID-19. Diuretics can provoke alterations on the electrolyte imbalance and dehydration with deleterious effects for some patients [2,4,7]. As there is no evidence for the harmful effects of most of these drugs in the setting of COVID-19, the general recommendation is to continue on these medications unless contraindications or side effects appear.

Only the safety of Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors has been questioned early after the beginning of the pandemic. RAAS is widely used in children with CHD and heart failure as an agent to minimize afterload and avoid the abnormal myocardial remodulation. It has been argued that RAAS inhibitors and angiotensin receptor blockers may up-regulate of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), hereby increasing susceptibility to the virus and hence may cause a more severe infection. Anyway, treatment with RAAS inhibitors may down-regulate the expression of ACE2, but it seems not to have a significant effect on its activity. Thus, the data is currently insufficient to provide any definitive recommendation to discontinue these medications in children taking them for indications for which the agents are known to be beneficial. Therefore, the leading international cardiovascular scientific societies recommend maintaining or initiating the ACEIs/ARBs treatment in patients with heart diseases when indicated, irrespective of SARS-CoV-2 infection [2,4,7].

Conclusions

1. The cardiovascular system is frequently involved in pediatric patients with COVID-19 and presents with a wide clinical spectrum and high morbidity rate.
2. Patients with pre-existing heart diseases constitute a high-risk population for development of a severe acute COVID-19 and for decompensation of cardiac conditions.
3. COVID-19 can also produce fulminant myocarditis, ventricular arrhythmias and pulmonary hypertension in previously healthy children.
4. Data suggest that prognosis is worse when the cardiovascular system is impaired during pediatric SARS-CoV-2 infection, and that the vast majority of cardiac complications present a full recovery with a timely support.

Bibliography

1. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schleien C, Blaufox AD. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. In: *Heart Rhythm* 2020; Online ahead of print [PMID: 32621881 DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.033]
2. Rodriguez-Gonzalez M, Benavente-Fernandez I, Castellano-Martinez A, Lechuga-Sancho AM, Lubian-Lopez SP. NT-proBNP plasma levels as biomarkers for pulmonary hypertension in healthy infants with respiratory syncytial virus infection. In: *Biomark Med* 2019; 13: 605-618 [PMID: 31157543 DOI: 10.2217/bmm-2018-0348]
3. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. In: *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 543-558 [PMID: 32690910 DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9]
4. Miao H, Li H, Yao Y, Wu M, Lu C, Wang J, Tian M, Li Y, Luo P, Gu J, Yuan B, Wang S, Zhao X, Gan W, Zhao D. Update on recommendations for the diagnosis and treatment of SARS-CoV-2 infection in children. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; Online ahead of print [PMID: 32761481 DOI: 10.1007/s10096-020-03973-x]
5. Fremed MA, Lytrivi ID, Liberman L, Anderson BR, Barry OM, Choudhury TA, et al. Cardiac workup and monitoring in hospitalised children with COVID-19. In: *Cardiol Young*. 2020;30(7):907-10. <https://doi.org/10.1017/S1047951120001778>
6. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19. In: *JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.068>
7. Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. In: *Circ HeartFail*. 2020;13(7):e007220. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220>
8. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. In: *Heart*. 2020;106(15):1132-41. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-3170560000>
9. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. In: *Eur*

J Pediatr 2020; 179: 1079-1087 [PMID: 32474800 DOI: 10.1007/s00431-020-03699-0]

10. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, De Ferrari GM. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? In: Heart 2020; 106: 1127-1131 [PMID: 32499236 DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317186]

11. Veer M, Kumar AM, Ivanova V. COVID-19 and the Cardiovascular System. In: Crit Care Nurs Q 2020; 43: 381-389 [PMID: 32833774 DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000323]

12. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sglicco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. In: Cardiovasc Res 2020; 116: 1666-1687 [PMID: 32352535 DOI: 10.1093/cvr/cvaa106]

13. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. In: J Hum Hypertens 2020; Online ahead of print [PMID: 32719447 DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4]

14. Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus resource center: COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [cited 01 May 2020] Available from: <https://systems.jhu.edu/>

15. Marques do Vale Capucho AC, Silva Resende PL, Mascarenhas DE, et al.: Cardiac manifestations in pediatric COVID-19. In: Clinics. 2021;76:e3001

16. Moises Rodriguez-Gonzalez, Ana Castellano-Martinez, Helena Maria Cascales-Poyatos, et al.: Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. In: World Journal of Clinical Cases. 2020 November 6; 8(21): 5070-5495.

17. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -- 11 March 2020. [cited 01 May 2020] Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

© NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², DORINA SAVOSCHIN², OLGA CÎRSTEA^{1,2}, OLESEA GRIN², ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², DORINA SAVOSCHIN², OLGA CÎRSTEA^{1,2}, OLESEA GRIN², ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

COLONIZAREA NAZOFARINGIANĂ CU PNEUMOCOC ÎN ERA POSTVACINALĂ LA COPIII DE VÂRSTĂ MICĂ: REVISTA LITERATURII

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

² IMPS Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

Cuvinte-cheie: streptococcus pneumoniae, portaj nazofaringian, vaccin pneumococic conjugat, copii.

Introducere. *Streptococcus pneumoniae* este un agent patogen uman care colonizează nazofaringele. Transportul nazofaringian asimptomatic este rezervorul principal pentru menținerea speciilor bacteriene în cadrul unei populații și reprezintă o condiție prealabilă pentru dezvoltarea bolilor majore ale copilăriei, inclusiv pneumonia bacteriană, meningita și otita medie acută. Studiarea influenței vaccinului pneumococic conjugat asupra portajului nazofaringian și a sensibilității la antibioticele utilizate mai frecvent este necesară pentru a interveni cu terapii antimicrobiene țintite, bazate pe spectrul susceptibilității, astfel încât acestea să fie eficiente. **Material și metode.** Studiu de tip revistă narativă de literatură realizat în cadrul proiectului național „Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în Republica Moldova” (ID:20.80009.8007.08). Review-ul literaturii a fost efectuat, analizând articole din bazele de date MEDLINE, Hinari și Google Scholar, utilizând ca motor de căutare cuvintele cheie: „*streptococcus pneumoniae*”, „portaj nazofaringian”, „vaccin pneumococic conjugat” și „copii”. Au fost segregate publicațiile apărute în reviste recunoscute prioritar pe perioada ultimilor 5 ani. **Rezultate.** Bibliografia finală conține 34 de surse care au fost considerate reprezentative pentru subiectul cercetat. Din lipsa de uniformitate a studiilor populaționale analizate până în prezent, au fost decelate experiențe controversate privind relația dintre vaccinare și portajul nazofaringian. Prevalența globală a colonizării pneumococice în diferite țări a variat de la 19,9% până la 35%. Este de evidențiat faptul că odată cu implementarea vaccinului pneumococic conjugat a crescut proporția serotipurilor non-vaccinale precum 23B, 11A, 10A, 35B/F, 23A, 6C, 21, 15A/B/C și 31, dintre care unele sunt menționate ca având o rată crescută de rezistență la antibiotice. Tiparele de rezistență la antibiotice au variat considerabil de la o țară la alta, dar este de remarcat că țări precum Spania, Franța sau Italia, care prezintă una dintre cele mai crescute rate de rezistență la antibiotice au înregistrat o scădere generală a rezistenței la penicilină, cefalosporine, macrolide și trimetoprim - sulfametoxazol în urma introducerii vaccinului pneumococic conjugat. **Concluzie.** Identificarea serotipurilor acoperite de vaccinul pneumococic conjugat în proporție scăzută confirmă impactul pozitiv al vaccinării copiilor în vederea reducerii portajului nazofaringian de *S. pneumoniae*. Cunoașterea susceptibilității antimicrobiene a serotipurilor cel mai frecvent circulante ne oferă posibilitatea de a realiza o selecție adecvată a terapiei antimicrobiene în vederea obținerii unor rezultate favorabile în evoluția clinică a micilor pacienți.

SUMMARY

PNEUMOCOCCAL NAZOPHARINGIAN COLONIZATION IN THE POSTVACCINAL ERA IN YOUNG CHILDREN: LITERATURE REVIEW

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, nasopharyngeal carriage; conjugate vaccines; children

Introduction. *Streptococcus pneumoniae* is a human pathogen that colonizes the nasopharynx. Asymptomatic nasopharyngeal carriage is the main reservoir for maintaining bacterial species in a population and is a prerequisite for the

development of major childhood diseases, including bacterial pneumonia, meningitis and acute otitis media. The study of the influence of the conjugated pneumococcal vaccine on nasopharyngeal carriage and susceptibility to the most commonly used antibiotics is necessary to intervene with targeted antimicrobial therapies, based on the spectrum of susceptibility, so that they will be effective. *Material and methods.* Review type study conducted within the national project „Impact of immunization on morbidity and mortality of children with respiratory diseases in the Republic of Moldova” (ID: 20.80009.8007.08). The literature review was conducted by analyzing articles from the MEDLINE, Hinari and Google Scholar databases, applying the keywords: „streptococcus pneumoniae”, „nasopharyngeal carriage”, „pneumococcal conjugate vaccine” and „children”. The full articles published in known journals during the last 5 years as a priority have been selected.

Results. The final bibliography contains 34 relevant sources which were considered representative for the researched subject. Due to the lack of uniformity in the population studies analyzed so far, controversial experiences have been found regarding the relationship between vaccination and nasopharyngeal carriage. The overall prevalence of pneumococcal colonization in different countries ranged from 19.9% to 35%. It should be noted that with the implementation of the pneumococcal conjugate vaccine, the proportion of non-vaccine serotypes such as 23B, 11A, 10A, 35B / F, 23A, 6C, 21, 15A / B / C and 31 has increased, some of which are mentioned as having an increased rate of antibiotic resistance. Patterns of antibiotic resistance have varied considerably from country to country, but it is worth noting that countries such as Spain, France and Italy, which have one of the highest rates of antibiotic resistance, have seen a general decline in resistance of penicillin, cephalosporins, macrolides and trimethoprim - sulfamethoxazole following the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Conclusion.* The identification of serotypes covered by the pneumococcal conjugate vaccine in small proportion confirms the positive impact of vaccination of children in order to reduce the nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*. Knowing the antimicrobial susceptibility of the most frequently circulating serotypes gives us the opportunity to make an appropriate selection of antimicrobial therapy in order to obtain favorable results in the clinical evolution of young patients.

Introducere. *Streptococcus pneumoniae* este un diplococ gram-pozitiv, virulent și extrem de pretențios la cultivare care colonizează nazofaringele umane [1]. În pofida studiului amplu al acestui agent patogen și a disponibilității mai multor tipuri de vaccin, care acoperă până la 23 de serotipuri diferite, *Streptococcus pneumoniae* rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la copii, fiind agentul etiologic principal al otitei medii acute, pneumoniei, meningitei și bolii pneumococice invazive la copii [2]. Până la implementarea pe scară largă a vaccinului pneumococic, numărul global de decese în rândul copiilor sub cinci ani cauzate de pneumonia pneumococică a fost estimat la 642.000, o proporție considerabilă din numărul total de 1.692.300 de cazuri letale [3]. Colonizarea nazofaringiană precede în mod obișnuit boala pneumococică și constituie un rezervor important pentru transmiterea infecției în comunitate, [4,5]. Prin urmare, caracterizarea cu acuratețe a colonizării pneumococice este crucială pentru înțelegerea atât a potențialului de boală într-o populație, cât și a impactului direct și indirect al vaccinurilor [6]. În ultimile decenii, o provocare semnificativă suplimentară este apariția la nivel mondial a pneumococilor multirezistenți la antibiotice [7]. Până la momentul actual, au fost identificate 100 de serotipuri pneumococice bazate pe polizaharida capsulară. Acestea prezintă variații în ceea ce privește incidența, manifestarea bolii și rezistența la antibiotice [8]. Introducerea vaccinului pneumococic conjugat (VPC) în calendarul

imunizărilor de rutină a sugarilor a avut un impact semnificativ asupra incidenței bolii pneumococice invazive datorită scăderii colonizării și infecțiilor cu serotipurile vaccinale [9]. Până în prezent, 139 de țări au introdus un VPC în programul de imunizare a sugarilor [10]. Vaccinul pneumococic conjugat 10-valent este utilizat în majoritatea țărilor din America de Sud, Finlanda, Țările de Jos, Palestina ș.a., acoperind serotipurile 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F și 23F, în timp ce VPC 13-valent este utilizat în SUA, majoritatea țărilor europene, câteva țări africane, Australia, Israel și Republica Moldova [11]. VPC 13-valent acoperă toate serotipurile VPC 10-valent și plus serotipurile 3, 6A și 19A. Efectul programelor de imunizare cu VPC asupra poverii bolii pneumococice invazive a fost evaluat în numeroase studii observaționale realizate după introducerea vaccinului pe piață, care au arătat grade diferite de impact, atât în populația vaccinată, cât și în cea nevaccinată [8].

Portajul nazofaringian și vaccinarea antipneumococică. Utilizarea vaccinurilor pneumococice conjugate la copii a redus incidența bolii pneumococice invazive, dar cu toate acestea, problema eliminării bolii neinvazive rămâne critică [12]. Chiar dacă vaccinurile actuale, scad substanțial incidența infecției căilor respiratorii superioare, cel mai probabil efectul nu va fi permanent. Din cauza lipsei de uniformitate în studiile populaționale, evaluarea efectului vaccinării asupra portajului nazofaringian de pneumococ

devine dificilă. Cu toate acestea, în populația pediatrică a țărilor care au implementat vaccinul pneumococic în programele de imunizare ale sugarilor au fost observate înlocuirea serotipurilor colonizatoare și scăderi remarcabile ale ratei de colonizare nazofaringiană [10]. Prevenirea colonizării nazofaringiene serotip-dependente este mediată de limfocitele B cu memorie capsular specifică și Ig G care induce aglutinarea antigen-dependente a bacteriilor [13]. În plus, în țările cu o bună acoperire vaccinală, portajul nazofaringian și infecția pneumococică invazivă cu serotipuri vaccinale a scăzut semnificativ și în rândul copiilor nevaccinați, situație atribuită imunității colective și a reducerii transmiterii comunitare a serotipurilor vaccinale, [14,15]. Potrivit datelor unei cercetări colaborative între Palestina și Israel, care a avut ca obiectiv principal compararea efectelor timpurii ale vaccinurilor pneumococice conjugate 7-valent, 10-valent și 13-valent, la 3 ani de la înlocuirea VPC 7-valent cu VPC 13-valent, a fost observată o scădere de 67 la sută a portajului nazofaringian cu tulpini vaccinale VPC 13-valent [16]. În Israel, cele mai notabile serotipuri non-vaccinale emergente au fost 11A/D, 19B/C, 25/38, 40, 21, 9N/L și 12F, iar în Palestina au fost 19B/C, 40, 23A și 7B/C [17]. Un studiu din Massachusetts, SUA a raportat că la câțiva ani după implementarea VPC 7-valent, au apărut serotipurile 19A, 6A, 15B/C, 35B și 11A, [18,19]. În nordul Japoniei, serotipurile 15A, 23A, 11A, 10A și 35B au reprezentat majoritatea serotipurilor non-VPC13 după introducerea PCV13 [20]. Un alt studiu realizat la 5 ani distanță după implementarea VPC 13-valent în programul de imunizări al sugarilor din Spania a raportat o scădere a incidenței serotipurilor vaccinale de la 26,91 cazuri în perioada prevaccinală până la 3,89 cazuri în anii 2018-2019, demonstrând o reducere cu aproximativ 89% a infecției pneumococice invazive prin serotipuri VPC13, în timp ce incidența serotipurilor non-VPC-13 a crescut de la 9,41 cazuri în 2009 la 17,19 cazuri în 2018-2019 [21]. În studiul „Impactul vaccinului pneumococic conjugat 13-valent asupra portajului nazofaringian printre indienii americani”, care a inclus 2859 copii cu vârsta mai mică de 5 ani, Grant și colegii au raportat o reducere semnificativă a portajului nazofaringian cu serotipuri vaccinale, la 11 luni de la implementarea vaccinării, atunci când acoperirea vaccinală în comunitate constituia 58 la sută [22]. Prevalența relativ stabilă a *S. pneumoniae*, în pofida reducerii semnificative a tulpinilor vaccinale, este atribuită înlocuirii cu tulpini non-vaccinale [23]. Înlocuirea serotipului este un fenomen universal în care serotipurile non-vaccinale apar și înlocuiesc serotipurile vaccinale cu variabilitate geografică [23]. Implicațiile clinice ale acestor modificări în colonizarea nazofaringiană rămân a fi determinate. Efectul colonizării cu serotipuri

non-vaccinale, dintre care unele cu rezistență sporită față de penicilină, va depinde de capacitatea noilor serotipuri de a provoca infecții localizate, precum otita medie acută sau boli pneumococice invazive.

Rezistența la antibiotice și serotipurile cel mai frecvent izolate. Deși rezistența antibacteriană a izolatelor de pneumococ continuă să scadă, sunt detectate proporții tot mai mari de serotipuri non-vaccinale rezistente la antibiotice, precum serotipurile 35B, 15B, 23A, 23B. Studiile care evaluează efectul vaccinării universale a sugarilor cu VPC 13-valent asupra rezistenței antibacteriene a tulpinilor nazofaringiene izolate au constatări contradictorii [24]. Unele demonstrează o scădere a izolatelor rezistente la penicilină [25], unele nicio modificare, iar altele raportează o creștere a acestora [26] precum și a tulpinilor rezistente față și de alte antibiotice, [27,28]. Modelele de rezistență la antibiotice variază considerabil de la o țară la alta și, în plus, evoluează în timp [1]. Spania, împreună cu Franța și Italia, prezintă una dintre cele mai mari rate de rezistență [29] cu o scădere generală a rezistenței la penicilină, cefalosporine, macrolide și trimetoprim sulfametoxazol în urma introducerii VPC [30]. Potrivit rezultatelor unui studiu realizat pe un lot de 1821 de copii sănătoși cu vârsta mai mică de 4 ani din Spania, din cele 255 izolate purtătoare de pneumococ, 35,7% au prezentat rezistență sporită față de penicilină, iar 34,1% dintre acestea au fost susceptibile la doze mari de penicilină intravenoasă [31]. Alte studii au publicat rate de aproximativ 40% [32], iar cea mai mică rată a fost raportată în Elveția (16,8%) [33]. Ratele de rezistență la eritromicină au fost de aproximativ 50% în rândul serotipurilor non-vaccinale: 15A, 11A, 23A, 23B și 35B, în timp ce serotipul non-VPC 6C și serotipurile vaccinale 19A, 19F și 6A au depășit 65 la sută din izolatele rezistente. Rezistența antimicrobiană la penicilină și eritromicină a fost decelată în 18,25 la sută din izolate, în special a serotipurilor VPC 19A, 19F, 6A și 6B și serotipurilor non-VPC 35B și 6C. Polirezistența antimicrobiană a fost detectată la 8% dintre tulpinile izolate și a fost semnificativ mai mare printre serotipurile VPC13 (19A, 6A și 6B) și 6C (non-vaccinal) [31]. Totodată este de menționat faptul că 90,6% din izolate au prezentat o sensibilitate crescută față de cefotaximă [31]. Factorii de risc precum utilizarea recentă a antimicrobienei, infecții respiratorii recurente și frecventarea instituțiilor de învățământ sau aflarea pentru o perioadă îndelungată de timp în centre de plasament au fost asociați cu achiziționarea tulpinilor de pneumococ rezistente la antibiotice [34]. Aceste observații evidențiază necesitatea de a continua monitorizarea modelelor de rezistență la antibiotice ale tulpinilor nazofaringiene de pneumococ.

Concluzie

Monitorizarea evoluției serotipurilor și a nivelului lor de rezistență la antibiotice este obligatorie pentru proiectarea de noi strategii terapeutice. Identificarea serotipurilor acoperite de vaccinul pneumococic conjugat în proporție scăzută confirmă impactul pozitiv al vaccinării copiilor în vederea reducerii portajului nazofaringian de *S. pneumoniae*. Cunoașterea susceptibilității antimicrobiene a serotipurilor cel mai frecvent circulante ne oferă posibilitatea de a realiza o selecție adecvată a terapiei antimicrobiene în vederea obținerii unor rezultate favorabile în evoluția clinică a micilor pacienți.

Bibliografie

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893–902.
2. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jul 1. 3 (7).
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Chen AZ, Coates MM, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144–154.
5. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Apr. 6 (4):288–301.
6. Sutcliffe CG, Grant LR, Cloessner E, et al. Association of Laboratory Methods, Colonization Density, and Age With Detection of *Streptococcus pneumoniae* in the Nasopharynx. *Am J Epidemiol*. 2019;188(12):2110–2119. doi:10.1093/aje/kwz191
7. Ceccato A, Cilloniz C, Martin-Loeches I, et al. Effect of Combined β -Lactam/Macrolide Therapy on Mortality According to the Microbial Etiology and Inflammatory Status of Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2019; 155:795.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance. Trends by serotype group. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/srptypes.html> (Accessed on April 10, 2022).

9. Simell B, Auranen K, Kayhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert review of vaccines. 2012. July;11(7):841–55. 10.1586/erv.12.53
10. VIEW-hub [Internet]. PCV: Current vaccine intro status; Available from: <http://view-hub.org/viz/>
11. IVAC, Health JHBSOP. [12 aprilie 2022]. Available from: <https://view-hub.org/map/?set=current-program-type&group=vaccine-introduction&category=pcv>
12. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007; 196:1346.
13. Jochems SP, Weiser JN, Malley R, Ferreira DM. The immunological mechanisms that control pneumococcal carriage. *PLoS Pathog* 2017; 13:e1006665.
14. Palmu AA, Toropainen M, Kaijalainen T, et al. Direct and Indirect Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Carriage in a Cluster Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:1193.
15. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, Clarke C, Hoet B. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jun;17(6):479–493. doi: 10.1080/14760584.2018.1413354. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29241390.
16. Abu Seir R, Azmi K, Hamdan A, et al. Comparison of early effects of pneumococcal conjugate vaccines: PCV7, PCV10 and PCV13 on *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a population based study; The Palestinian-Israeli Collaborative Research (PICR). *PLoS One*. 2018;13(11):e0206927. Published 2018 Nov 12. doi:10.1371/journal.pone.0206927
17. Ben-Shimol S, Regev-Yochay G, Givon-Lavi N, et al. Dynamics of Invasive Pneumococcal Disease in Israel in Children and Adults in the PCV13 Era: A Nationwide Prospective Surveillance. *Clin Infect Dis* 2021.
18. Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Pelton SI, et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics*. 2009. July;124(1):e1–11. 10.1542/peds.2008-3099
19. Lee GM, Kleinman K, Pelton S, et al. Immunization, Antibiotic Use, and Pneumococcal Colonization Over a 15-Year Period. *Pediatrics* 2017; 140.
20. Kawaguchiya M, Urushibara N, Aung MS, Morimoto S, Ito M, Kudo K, et al. Emerging non-PCV13 serotypes of noninvasive *Streptococcus pneumoniae* with

macrolide resistance genes in northern Japan. New microbes and new infections. 2016. Jan;9:66–72. 10.1016/j.nmni.2015.11.001

21. Alfayate Miguélez S, Yague Guirao G, Menasalvas Ruiz AI, et al. Impact of Pneumococcal Vaccination in the Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Healthy Children of the Murcia Region in Spain. *Vaccines (Basel)*. 2020;9(1):14. Published 2020 Dec 28. doi:10.3390/vaccines9010014

22. Grant LR, Hammitt LL, O'Brien SE, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage Among American Indians. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(8):907–914. doi:10.1097/INF.0000000000001207

23. Metcalf BJ, Gertz RE Jr., Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016. January;22(1):60 e9–e29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

24. Danino D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, et al. Understanding the Evolution of Antibiotic-nonsusceptible Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization Following Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Young Children. *Clin Infect Dis* 2019; 69:648.

25. Andam CP, Worby CJ, Gierke R, et al. Penicillin Resistance of Nonvaccine Type Pneumococcus before and after PCV13 Introduction, United States. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:1012.

26. Kaur R, Pham M, Yu KOA, Pichichero ME. Rising Pneumococcal Antibiotic Resistance in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era in Pediatric Isolates From a Primary Care Setting. *Clin Infect Dis* 2021; 72:797.

27. Desai AP, Sharma D, Crispell EK, et al. Decline in Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage of Vaccine Serotypes After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Atlanta, Georgia. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:1168.

28. Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJ, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae--Alaska, 2008-2012. *J Infect Dis* 2014; 209:1251.

29. Htar M.T.T., Biggelaar A.H.V.D., Sings H., Ferreira G., Moffatt M., Hall-Murray C., Verstraeten T., Gessner B.D., Schmitt H.-J., Jodar L. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: A systematic

literature review. *Expert Rev. Vaccines*. 2019;18:1069–1089. doi: 10.1080/14760584.2019.1676155.

30. Zhou J.Y., Isaacson-Schmid M., Utterson E.C., Todd E.M., McFarland M., Sivapalan J., Niehoff J.M., Burnham C.-A.D., Morley S.C. Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal colonization in children and antimicrobial susceptibility profiles of carriage isolates. *Int. J. Infect. Dis*. 2015;39:50–52. doi: 10.1016/j.ijid.2015.08.010.

31. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, et al. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e3778.

32. Danino D., Givon-Lavi N., Ben-Shimol S., Greenberg D., Dagan R. Understanding the Evolution of Antibiotic-nonsusceptible Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization Following Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Young Children. *Clin. Infect. Dis*. 2019;69:648–656. doi: 10.1093/cid/ciy926.

© ¹TATIANA RABA, ¹LUDMILA BOLOGA, ¹NINEL REVENCO, ¹EUGEN TCACIUC, ¹ALEXANDRU CORLĂȚEANU, ¹OLESEA NICU, ^{1,2}OLGA TIGHINEANU, ^{1,2}SVETLANA BADARAU, ^{1,3}SVETLANA LIUBARSCAIA, ⁴IRINA IAVORSCHI

¹TATIANA RABA, ¹LUDMILA BOLOGA, ¹NINEL REVENCO, ¹EUGEN TCACIUC,
¹ALEXANDRU CORLĂȚEANU, ¹OLESEA NICU, ^{1,2}OLGA TIGHINEANU, ^{1,2}SVETLANA
BADARAU, ^{1,3}SVETLANA LIUBARSCAIA, ⁴IRINA IAVORSCHI

BOALA CELIACĂ LA COPII: CONCEPȚII ACTUALE ALE MANAGEMENTULUI DIAGNOSTIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ²IMSP Institutul Mamei și Copilului,
³Spitalul Clinic Municipal de Copii “Valentin Ignatenco”, ⁴Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1

SUMMARY

CELIAC DISEASE IN CHILDREN: CURRENT CONCEPTS OF DIAGNOSTIC MANAGEMENT

Key words: celiac disease, children, diagnosis

Celiac disease is an autoimmune inflammatory disease that predominantly affects the small intestine and develops in people with a genetic predisposition. The disease affects children of all ages and adults. The most common clinical manifestations of celiac disease are chronic diarrhea, poor weight gain in children, flatulence, fatigue, abdominal pain, and in more rare cases, extradiigestive manifestations in the form of iron deficiency anemia, dermatitis herpetiformis, liver damage, tooth enamel defects. The diagnosis of celiac disease in both children and adults requires sufficient skill and competence. Treatment for celiac disease includes lifelong adherence to a strict gluten-free diet and symptomatic correction of secondary disorders.

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛИАКИЯ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: целиакия, ребенок, диагноз

Целиакия - аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным поражением тонкой кишки, которое развивается у людей с генетической предрасположенностью. Болезнь поражает детей всех возрастов и взрослых. Наиболее частыми клиническими проявлениями целиакии являются хроническая диарея, плохая прибавка массы тела у детей, метеоризм, повышенная утомляемость, боли в животе, а в более редких случаях - экстрадигестивных проявлений в виде железодефицитной анемии, герпетиформного дерматита, поражения печени, дефекта эмали зубов. Постановка диагноза целиакии как у детей, так и у взрослых требует достаточной квалификации и компетентности. Лечение целиакии включает пожизненное соблюдение строгой безглютеновой диеты и симптоматическую коррекцию вторичных нарушений.

Introducere. Boala celiacă (BC, K90, CIM X) este o tulburare sistemică autoimună, cu predispoziție ereditară, cauzată de ingestia glutenului și a componentelor proteice conexe găsite în grâu, secară și orz cu dezvoltarea atrofiei hiperregeneratorii a mucoasei intestinului subțire și a sindromului de malabsorbție. Maladia este puternic asociată cu anumiți factori așa ca haplotipurile HLA-DQ2 sau DQ8, factorii imunologici și cei de mediu specifici. BC este considerată drept una dintre cele mai frecvente boli

cronice la copii și adulți. Aproximativ 1% (1,2 mln) din populația Europei este afectată de BC. Ingestia alimentară a glutenului la persoanele predispuse ereditar declanșează sensibilizarea hiperergică a organismului cu dezvoltarea leziunilor cronice inflamatorii la nivelul intestinului subțire, distrugerea enterocitelor, atrofierea vililor intestinali și instalarea malabsorbției intestinale. Prevalența globală a BC este diversă: în America de Nord se estimează 1:100-200; America de Sud – 1:68-681; Europa

– 1:88- 262; Africa – 1:88-355; Australia – 1:82-251 de cazuri de BC confirmată. Conform datelor statistice oficiale, în Republica Moldova numărul real al pacienților (copii și adulți) diagnosticați cu BC rămâne unul imprecis. Conform datelor Centrului Național de Dizabilitate și Capacitate a Muncii (2021) în perioada anilor 2019-2021 în evidență se aflau 25 de copii și 6 adulți cu boală celiacă confirmată la care a fost determinat gradul de dizabilitate.

Scopul studiului dat a fost analiza și sistematizarea practicilor naționale și internaționale referitoare la abordarea unui pacient pediatric cu semne clinice caracteristice bolii celiace pentru îmbunătățirea și eficientizarea diagnosticului, precum și prezentarea preliminară a unor rezultate obținute în cadrul implementării proiectului PP 13 CD SKILLS Interreg Danube Transnational Programme, co-finansat de Uniunea Europeană și realizat în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” în perioada 2020 - 2022.

Rezultate și discuții. Managementul diagnostic și curativ al bolii celiace la copii și adulți a fost considerabil îmbunătățit în ultimii ani în țările dezvoltate economic prin aplicarea tehnologiilor avansate diagnostice și a diversificării produselor alimentare fără gluten. Acestea au influențat esențial calitatea vieții și speranța de viață a pacienților pediatrici și adulți diagnosticați cu boală celiacă. Tranziția bolnavului pediatric cu boală celiacă către vârsta adultului reprezintă o problemă importantă medico-socială și frecvent necesită abordare complexă și multidisciplinară. Severitatea leziunilor induse în cadrul acestei maladii autoimune influențează esențial calitatea vieții pacientului și prognosticul bolii. Boala celiacă, cunoscută și sub denumirea de celiachie (enteropatie glutenică, intoleranță la gluten, infantilism intestinal, sprue subtropical sau boala Gee-Herter-Heubner) este o afecțiune cronică a tractului digestiv cu afectare preponderentă a intestinului subțire, declanșată de ingestia de gluten la persoanele cu predispoziție genetică. Glutenul este o proteină care se găsește de obicei în grâu, secară și orz. La pacienții cu o predispoziție genetică pentru intoleranța la gluten și care consumă alimente ce conțin gluten, va apărea un răspuns inflamator care afectează mucoasa intestinală, rezultând în absorbția defectuoasă a nutrienților din alimente.

Primele descrieri ale maladii au fost realizate în primul secol al erei noi de către Aretaios Kappadozien și Aurelian care au diagnosticat diareea cronică și steatoreea la copii și femei, boala fiind numită “Morbus coeliacus” – boală intestinală. În 1888 medicul englez Bartolomeevskogo Samuel Gee din spitalul din Londra a descris cele trei simptome principale: diaree cronică, scădere progresivă a greutății corporale și un abdomen flasc, mare. În

anii 1865-1910 maladia a fost descrisă de medicul farmacolog american Ch. A. Herter, iar în 1843-1926 - de O. Heubner, pediatru german. Un timp îndelungat cauza acestei maladii rămânea necunoscută. Pacienții cu aceste semne clinice erau tratați cu diferite diete bazate pe orez și banană. Prima descriere detaliată a BC a fost realizată în 1950 de către Dr. Willem Dicke, iar în 1958 au fost descoperiți anticorpii circulanți către boala celiacă. În 1952, G. McIver și J. French pentru prima dată în tratamentul bolnavilor celiaci au utilizat cu succes dieta cu excluderea glutenului. În anii 1960 au fost elaborate criteriile diagnostice morfohistologice caracteristice BC, iar în 1970 – în practica medicală apar testele imunoserologice. După anii 1990 a fost descoperit autoantigenul TTG și elaborate protocoale clinice diagnostice ale bolii celiace de către experții NASPGHAN (North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) și ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), cu ultima revizuire din 2020. Predispoziția genetică (uneori numită și susceptibilitate genetică) reprezintă probabilitatea crescută de a dezvolta maladia. Clinic BC se caracterizează prin prezența diareei cronice, steatoreei și a sindromului de malabsorbție, determinată de gluten, elementul morfopatologic principal fiind atrofia mucoasei jejunale. Respectarea dietei fără gluten duce la ameliorarea clinică și histologică a bolii cu refacerea vilozităților intestinale.

Epidemiologie. BC este răspândită în zone cu climă temperată și are o prevalență în Europa de 1:100 - 1:200-300, astfel fiind diagnosticată la 0,5-1% din populație. În ultimii 15-20 ani a fost demonstrat că BC evoluează frecvent în forme atipice, numai cu jejunită interstițială sau preatrofică, este genetic indusă, fiind de 10 ori mai frecvent diagnosticată la rudele de gradul I. Riscul crescut de a dezvolta BC au rudele de gradul I ale pacientului confirmat cu sprue celiac (mamă, tată, frate, soră, fiică sau fiu), acesta fiind de 30 ori mai crescut în cazul prezenței maladii la gemeni, comparativ cu populația generală. Aproximativ 1% (1,2 mln) din populația Europei este afectată de BC. Prevalența globală a BC este diversă: America de Nord se estimează 1:100-200; America de Sud – 1:68-681; Europa – 1:88- 262; Africa – 1:88-355; Australia – 1:82-251 de cazuri de BC confirmată. Cercetări ținute până în prezent privind gradul de răspândire a bolii celiace în Republica Moldova nu au fost efectuate. Primele estimări privind gradul de răspândire a anti-tTG IgA au fost efectuate în cadrul proiectului CD SKILLS Interreg Danube Transnational Programme co-finansat de Uniunea Europeană (partener lider - Dolinsek J., PhD, Slovenia) și realizat de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (rector - Ceban E., profesor universitar). În perioada

decembrie 2021 - martie 2022 în studiu au fost incluși 560 de persoane (460 copii cu vârsta între 9 luni și 18 ani) și 100 de adulți din 4 instituții medicale din republică, care prezentau diverse semne clinice digestive (dureri abdominale recurente, diaree cronică, distenzie sau meteorism abdominal, staționare ponderală). Testarea a inclus determinarea anticorpilor anti-tTG IgA din picătura de sânge prin utilizarea testelor rapide Biocard Celiac Test (metoda imunocromatografică) conform protocolului oferit de producător. Prezența anticorpilor anti-tTG IgA a fost constatată în 0,71% (4) din cazuri, pacienții fiind ulterior examinați complex și multilateral cu confirmarea diagnosticului de boală celiacă prin metode clasice.

Diagnosticul timpuriu al bolii celiace la copii depinde mult de conștientizarea pacienților și adresarea precoce pentru asistență medicală în caz de apariție a semnelor clinice caracteristice bolii, precum și de cunoștințele profesioniștilor din domeniul sănătății privind managementul corect de diagnostic și terapeutic, dar și de disponibilitatea instrumentelor diagnostice fiabile. Diverse studii științifice demonstrează că doar 10% dintre pacienții cu BC prezintă simptome și semne clinice specifice, în timp ce 90% pot fi asimptomatici sau cu semne clinice extraintestinale sau atipice, aceștia rămânând nedignificați pentru o perioadă îndelungată de timp.

Etiopatogenie. Rolul principal în dezvoltarea bolii celiace o are proteina vegetală - gliadina, dar și anumite gene care definesc o predispoziție crescută pentru această boală. Factorii de mediu, precum infecțiile virale sau bacteriene, pot declanșa diferite modificări la nivelul intestinului subțire în cazul persoanelor predispușe genetic. Îngerarea alimentelor ce conțin gluten declanșează diferite reacții imune, ce cauzează leziunile intestinale inflamatorii caracteristice bolii celiace. Aceste leziuni ale intestinului subțire, determină tulburări de digestie și absorbție (maldigestie, malabsorbție). În decursul timpului au fost emise mai multe ipoteze privind patogenia bolii: enzimatică (deficit de peptidază eritrocitară), membrana (efectul toxic direct al gliadinei asupra enterocitului prin intermediul unui receptor specific din celulele imature) și imunitară (reacție imunitară inadecvată, determinată de gliadină, cu producerea de anticorpi antigliadină de tip IgA și IgG). În boala celiacă transmiterea predispoziției ereditare are loc autosomal dominant, prevalența maladiei la rudele de gradul I fiind estimată la aproximativ în 5-10%. Au fost descoperite asocieri frecvente cu anumiți markeri de histocompatibilitate, prezența HLA DQ2 fiind demonstrată la 95% dintre pacienții cu celiachie, iar a HLA DQ8 - la restul de 5%. Prezența HLA DQ2 și a HLA DQ8 este considerată o condiție necesară, dar nu suficientă pentru determinismul genetic al bolii, întrucât

pot exista și persoane care să nu prezinte sensibilizare la gluten (deși au prezente HLA DQ2 sau HLA DQ8). Determinările genetice nu sunt folosite ca teste de screening pentru diagnosticul de celiachie, dar pot fi folosite în situații deosebite pentru precizarea riscului genetic. A fost demonstrat că în 14% din cazuri părinții copiilor cu BC suferă de enteropatie glutenică.

Patofiziologia procesului inflamator în boala celiacă este complexă. Se consideră că boala este o enteropatie mediată imunologic, în care sunt implicate mecanisme imune umorale și celulare. La pacienții cu BC, este crescută permeabilitatea joncțiunii epiteliale strânse („intestinul scurs”) care favorizează intrarea peptidelor nedigerate ale glutenului din lumenul intestinului în lamina proprie. Ajunse acolo, ele sunt deamidate de către enzima transglutaminază tTG tisulară și prezentată ca antigen. În formă de antigen aceste peptide sunt prezentate celulelor imune CD4+ T de către haplotipul leucocitar uman (HLA DQ2/DQ8) în formă de celule Ag-prezentatoare. Ulterior, are loc activarea celulelor T-limfocitare Th1 și Th2 și răspunsul imun cu sinteza autoanticorpilor specifici; concomitent are loc activarea interleuchinelor proinflamatorii, a TNF- α și declanșarea reacțiilor autoimune cu realizarea inflamației mucoasei intestinale și creșterea ponderii microbiotei intestinale nefavorabile. Drept rezultat are loc distrugerea enterocitelor, infiltrarea intraepitelială a limfocitelor și atrofierea vilozităților [De Sousa Moraes L.F. et al. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. Clin Microbiol Rev., nr. 27(3), 2014, p. 482-489].

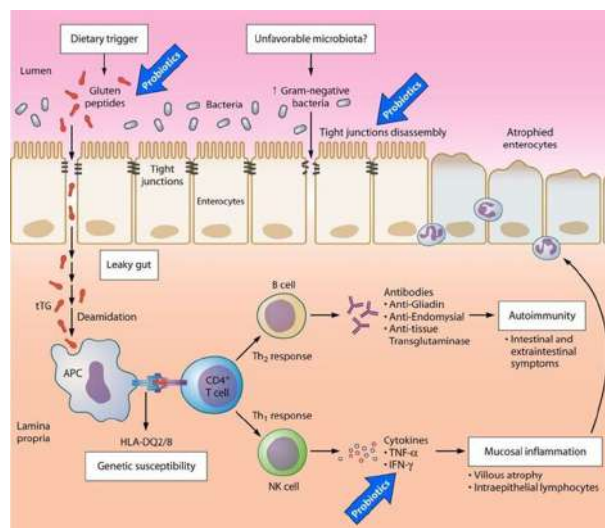


Fig. 1. Patofiziologia procesului inflamator și posibilele căi de acțiune a probioticelor în BC.
(sursa: De Sousa Moraes L.F. et al. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. Clin Microbiol Rev. 2014, 27(3), p. 482-489).

Distrugerea enterocitelor sub acțiunea gliadinei și atrofia vilozitară determină scăderea suprafeței de absorbție intestinală, având drept consecință instalarea unui sindrom de malabsorbție pentru lipide, glucide și proteine și apariția semnelor și simptomelor clinice ca consecință a acestor modificări morfopatologice. Studiile genetice actuale se concentrează asupra legăturii dintre genele patologice predispozante, factorii imuni și cei de mediu ce caracterizează apariția patofiziologiei bolii.

Studiile realizate până în prezent nu au demonstrat care este vârsta reală de apariție a bolii celiace, precum și care este mecanismul apariției complicațiilor pe termen lung. Un deficit genetic oligopeptidazic în enterocit determină sensibilizarea la gliadină (fracțiunea a III-a a glutenului). Menținerea unei diete fără gluten în primii 3-6 ani de la

debutul clinic al bolii contribuie la regenerarea mucoasei intestinale, ameliorarea tulburărilor de tranzit intestinal și de malabsorbție.

Manifestările clinice. Primele semne clinice caracteristice BC la copii apar la vârsta de 6-24 luni, o dată cu diversificarea alimentării și introducerea terciului din făinoase în alimentație, după ce apare diareea persistentă, durerile și meteorismul abdominal, staționarea ponderală și în final anemia ferodeficientă, hipoproteinemie și edemele periferice hipoproteice. Aceste simptome dispar după 1-2 săptămâni de respectare a dietei fără gluten. Boala poate să debuteze practic la orice vârstă. Formele tipice de BC se caracterizează prin diaree la 1-2 ore după o masă ce conține făinoase, în stadiile avansate – apare steatoreea și malabsorbția.

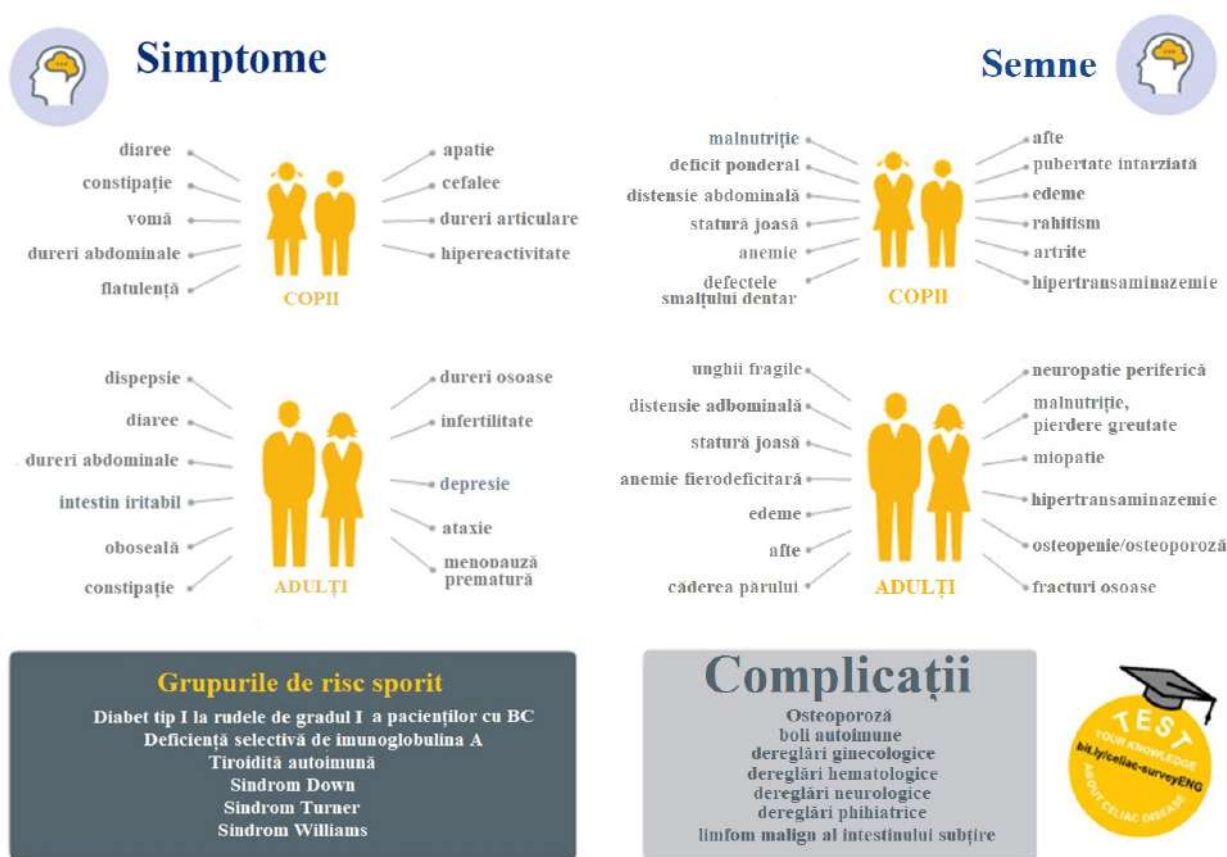


Fig. 2. Simptomele și semnele clinice specifice bolii celiace la copii și adulți. Grupurile de risc sporit și complicațiile.
(sursa: J. Dolinsek et al. Hand in hand with Coeliac Disease. CD SKILLS DTP 571 project is co-funded by the Interreg Danube Transnational Programme. Slovenia, o. Maribor, 2021)

Fig. 3. Semnele clinice specifice bolii celiace la copii și adulți. Grupurile de risc sporit și complicațiile.
(sursa: J. Dolinsek et al. Hand in hand with Coeliac Disease. CD SKILLS DTP 571 project is co-funded by the Interreg Danube Transnational Programme. Slovenia, o. Maribor, 2021)

Semnele de alarmă în forme asimptomatice sunt: statura mică, infertilitatea, anemia, stomatita aftoasă sau dermatita herpetiformă recidivantă. Evoluția bolii este insidioasă, episoade acute alternând cu perioade de remisiune; în timpul episoadelor acute se remarcă prezența tranzitului modificat, cu scaune voluminoase cu o frecvență de 8-10 ori, cu cantitate normală emisă sau cu tranzit păstos, deschis la culoare, spumos, grăsos. Uneori sunt remarcate vomele și anorexia; în timp, apare scăderea ponderală și falimentul creșterii. Aspectul tipic al copilului cu boală celiacă este caracteristic cu extremități subțiri (hipotrofia și hipotonia maselor musculare), iar abdomenul este mărit în volum, proeminent („abdomen de batracian”), din cauza acumulării unei cantități însemnate de gaze în intestin și a hipotoniei musculare. Cazurile netratate se însoțesc de întârzierea creșterii și maturității scheletului, precum și de numeroase deficiențe nutriționale (fier, vitamine, proteine). De asemenea, pot să apară tulburări de comportament, irascibilitate, perioade de furie alternând cu perioade de apatie sau tulburări de somn, simptome ce dispar odată cu ameliorarea bolii. Alte semne care se pot evidenția la copilul mic se datorează deficitului de factori nutriționali: tegumentele sunt palide și uscate (anemie feriprivă), firul de păr este casant, decolorat, apar edeme uneori (hipoproteinemie), echimoze, hematoame (malabsorbție de vitamina K). Debutul mai tardiv, după vârsta de 4 ani, asociază hipotrofie staturo-ponderală, pubertate întârziată, hipoplazia smalțului dentar, dureri abdominale recurente, constipație alternând cu scaune voluminoase, decolorate, oboșale, scăderea performanțelor școlare; de asemenea, poate favoriza apariția focarelor de epilepsie la copil. Sunt cunoscute următoarele forme clinice evolutive ale bolii celiace [9]: *tipică*, în care sunt prezente semnele clinice gastrointestinale și paraclinice; *atipică (puțin simptomatică)*, în care semnele gastrointestinale sunt absente, dar prezente doar așa semne extradigestive ca anemia, osteoporoza, manifestările cutanate, atrofia vilozitară (forma seronegativă), tiroidita autoimună, ataxia; *forma asimptomatică*, caracterizată doar prin prezența markerilor imunoserologici; *forma refractară de BC*, rezistentă la dieta fără gluten. După perioadele de evoluție: *latentă*, de la momentul introducerii glutenului în alimentare până la apariția primelor semne clinice – 1,5-2 luni; *activă* (a manifestărilor clinice); *remisie* (clinică, clinico-serologică, morfohistologică); după gradul de severitate, care se apreciază în baza prezenței dereglărilor nutriționale și a deficiențelor: *ușoară* (malnutriție protein-energetică de gradul 1, anemie deficitară de gradul 1, osteopenie, gușă iododeficiară gradul 1, retard statural, percentila 25-5); *medie* (malnutriție protein-energetică gradul 2, anemie deficitară de gradul 2, osteoporoză, disbioză gradul 2-3, gușă iododeficiară gradul

2, hipostatura sub percentila 5); *gravă* (denutriție severă gradul 3, apariția complicațiilor).

Este important de menționat, că există și noțiunea de alergie la grâu și sensibilitatea non-celiacă la gluten. Actualmente rămâne discutabilă noțiunea de boală celiacă potențială, care se caracterizează prin prezența semnelor clinice și a markerilor imunoserologici, dar absența enteropatiei și atrofiei vilozitare. Formele de boală asimptomatică sau cu simptome atipice sunt tot mai frecvent diagnosticate, pacienții putând să prezinte manifestările unui sindrom de intestin iritabil, anemie, osteoporoză, boli neurologice sau neoplazii. Cazurile clasice care se manifestă prin sindrom de malabsorbție și diaree sunt tot mai rar întâlnite în comparație cu formele atipice; de aceea, se consideră astăzi că boala celiacă este o afecțiune multisistemică, și nu doar o boală a intestinului.

La adulți BC este diagnosticată frecvent în decadele 4-6, remarcându-se o predominanță a sexului feminin (2/1). Principalul mod de prezentare rămâne diareea prezentă în 70% din cazuri; simptomele fiind frecvent prezente timp de câțiva ani (11 ani în mediu) înaintea stabilirii diagnosticului. La adulți frecvent persistă durerile abdominale, balonările, distensia gazoasă a intestinului, constipația alternând cu diareea, grețurile, vărsăturile, pirozismul din cauza refluxului gastroesofagian. Formele tipice de boală cu simptome gastrointestinale severe sau cu tulburări grave de malabsorbție, scăderea ponderală semnificativă sunt rar întâlnite. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați și tratați mulți ani cu sindrom de intestin iritabil. Printre simptomele atipice menționăm simptomatologia neurologică, în special de tip senzorial (parestezii), la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței, cefalee, fatigabilitate, ataxie, deficit cognitiv ușor. Biopsia de piele poate evidenția în unele cazuri distrugerii ale fibrelor nervoase la acest nivel, deși testele de explorare a conducerii nervoase sunt de obicei normale. Manifestările neurologice au fost identificate la unu din cinci pacienți cu boală celiacă, în special ataxia (ipoteza anticorpilor anticelule cerebeloase) și neuropatia. Simptomatologia articulară este observată înconstant, cel mai adesea sub forma unor artralгии difuze și mai rar ca artrite sau sacroileite. Multe boli autoimune (poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren) pot asocia în timp boala celiacă. Dermatita herpetiformă este întâlnită mai frecvent la adulți decât la copii și constă în prezența erupțiilor papulo-veziculoase, pruriginoase, distribuite simetric pe zone extinse: coate, genunchi, fese, umeri, scalp. Biopsia cutanată evidențiază prezența depozitelor caracteristice de IgA în dermul papilar și prezența autoanticorpilor împotriva transglutaminazei epidermale la imunofluorescența directă. Osteoporoza este o manifestare frecventă

la adulți, în special la vârstnici și la femeile în menopauză. Aceasta se explică prin afectarea absorbției calciului, magneziului și vitaminei D, creșterea turnoverului osos și probabil un rol le revine și autoanticorpilor antiosteoprotective. Sunt necesare măsuri terapeutice suplimentare, de corecție a deficiențelor pentru prevenirea fracturilor. Infertilitatea poate fi întâlnită atât la bărbați, cât și la femei. Deficitul de oligoelemente și acid folic determină la gravide avorturi repetate și afectează dezvoltarea intrauterină a fătului. Sunt descrise și alte manifestări extraintestinale ale bolii celiace: uveite, psoriazis, astm bronșic, creșterea modestă a riscului cardiovascular, neconfirmată în unele studii, depresie, anxietate, schizofrenie.

Pacienții cu boală celiacă pot prezenta o multitudine de comorbidități, cum ar fi frecvența crescută a manifestărilor autoimune (poliartrită reumatoidă, tiroidită autoimună, boli autoimune hepatice, cardiomiopatia autoimună, psoriazis, diabet zaharat de tip 1, colită colagenoasă sau limfocitară), a neoplaziilor sau asociază boli genetice (sindrom Down, sindrom Turner). În ceea ce privește neoplaziile, studiile au arătat o creștere a ratei carcinomului esofagian, adenocarcinomului intestinal, limfomului non-Hodgkin și a melanomului. Se pare că dieta lipsită de gluten protejează acești pacienți împotriva malignităților, cu efecte mai modeste în ceea ce privește limfomul.

Diagnosticul bolii celiace. Diagnosticul primar al bolii celiace la copii include câteva etape care necesită a fi aplicate consecutiv, până la administrarea unei diete fără gluten și include următoarele: etapa examenului clinic și anamnezic minuțios; imunoserologică cu determinarea autoanticorpilor specifici bolii celiace; morfohistologică cu cuantificarea severității leziunilor conform clasificării modificate după Marsh și etapa de cercetare genetică. Anemia hipocromă, microcitară, hiposideremică (sideremia și feritina scăzute), depistată la un pacient accidental, fără evidențierea surselor de sângerare, ar trebui să ne ducă cu gândul și spre o eventuală boală celiacă. Astfel, într-un studiu amplu efectuat în SUA, boala celiacă a fost diagnosticată în aproximativ 8% din cazuri în cursul unei endoscopii făcute pentru evaluarea deficitului de fier. Anemia macrocitară este întâlnită mai rar la pacienții cu celiachie și s-ar datora deficitului de absorbție a acidului folic sau vitaminei B12. La pacienții cu boală celiacă se pot observa creșteri ale amilazelor serice, teste de hepatocitoliză pozitive, hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, creșterea VSH, modificări care revin la normal în timpul dietei fără gluten. Un VSH crescut semnificativ (chiar peste 100 mm/oră), în absența altor semne clinice edificatoare, ar trebui să ne facă uneori să ne gândim și la o ipotetică boală celiacă. De asemenea, se pot întâlni și niveluri serice reduse ale calciului, magneziului și

vitaminelor liposolubile: vitamina D (osteoporoză sau osteopenie la testul DXA), vitamina K (afectarea sintezei factorilor de coagulare).

Diagnosticul contemporan al BC la copii este bazat primordial pe teste imunoserologice sensibile, pe fondalul unei diete bogată în gliadină (3-6-10 g de gluten), cu detectarea în ser a anticorpilor antitransglutaminază tisulară anti-tTG IgA (ELISA sau prin metoda imunofluorescenței) în titru crescut, mai mult de 10 valori de referință la persoanele imunocompetente cu IgA seric normal. Cercetările efectuate în ultimii ani au arătat o corelație pozitivă, înalt sensibilă, între nivelul anticorpilor anti-tTG IgA și leziunile histologice intestinale din boala celiacă; se consideră astăzi că valoarea predictivă a acestor anticorpi este de aproape 100% și este acceptată în consensurile ESPGHAN și naționale ca test pentru diagnostic. Prezența anticorpilor specifici corelează cu gradul de atrofie vilozitară și cu modul de prezentare a bolii celiace. Dozarea în dinamică a anticorpilor specifici de tipul IgA a fost utilizată ca martor al răspunsului la tratamentul dietetic fără gluten, fiind considerați markeri imunoserologici cu sensibilitate și specificitate superioară. Pe fondalul dietei stricte fără gluten nivelul anticorpilor specifici BC scade semnificativ, semnalând efectul dietoterapeutic.

Alte teste imunoserologice cu semnificație înaltă pentru diagnostic sunt anticorpii anti-endomisium anti-EMA de clasa IgA și anti-DGP IgA determinați prin tehnici de imunofluorescență sau ELISA. Aceste teste prezintă o sensibilitate și specificitate mult mai mare pentru boala celiacă și nu sunt decelați în alte afecțiuni. Pacienții cu semne clinice sugestive pentru BC și teste imunoserologice pozitive vor fi direcționați către gastroenterolog, în vederea efectuării biopsiei intestinale și precizării definitive a diagnosticului. Doar pe baza testelor imunoserologice pozitive nu se va exclude glutenul din alimentația pacientului; diagnosticul trebuie confirmat și histologic, iar în unele cazuri și prin examinarea genetică cu determinarea predispoziției ereditare a haplotipului HLA DQ2 sau DQ8. În trecut anticorpii antigliadină de tip IgG și IgA au fost considerați ca markeri specifici BC; astăzi se știe însă că ei pot lipsi în stadiile acute ale bolii, astfel încât absența lor nu exclude diagnosticul. De asemenea, anticorpii antigliadină pot fi prezenți și în alte stări patologice, cum ar fi diabetul zaharat, sindromul Down sau în afecțiuni hepatice. Totuși, aceștia pot fi utilizați pentru screeningul BC la copiii de vârstă fragedă sau pentru screeningul bolii la membrii familiei în anumite situații, precum și pentru monitorizarea evoluției. La majoritatea pacienților diagnosticul final se bazează întotdeauna pe prezența unui răspuns imun reversibil specific aplicat etapizat și pe detectarea modificărilor histologice ale mucoasei

intestinului subțire cu cuantificarea lor conform clasificării Marsh modificată. În unele cazuri, diagnosticul se poate stabili fără biopsie intestinală. Este important ca pacienții să nu înceapă o dietă fără gluten înainte de a începe etapele de confirmare a diagnosticului. Precizarea finală a diagnosticului de BC include câteva etape (figura

4: etapele A și B - stadiul inițial de testare imunoserologică la anti-tTG IgA și determinare a IgA totală în sânge drept îngrijire inițială la medicul de familie sau pediatru; figurile 5, 6: etapele A, B, C - stadiul de îngrijire medicală specializată la pediatru gastroenterolog sau gastroenterolog pentru adulți).

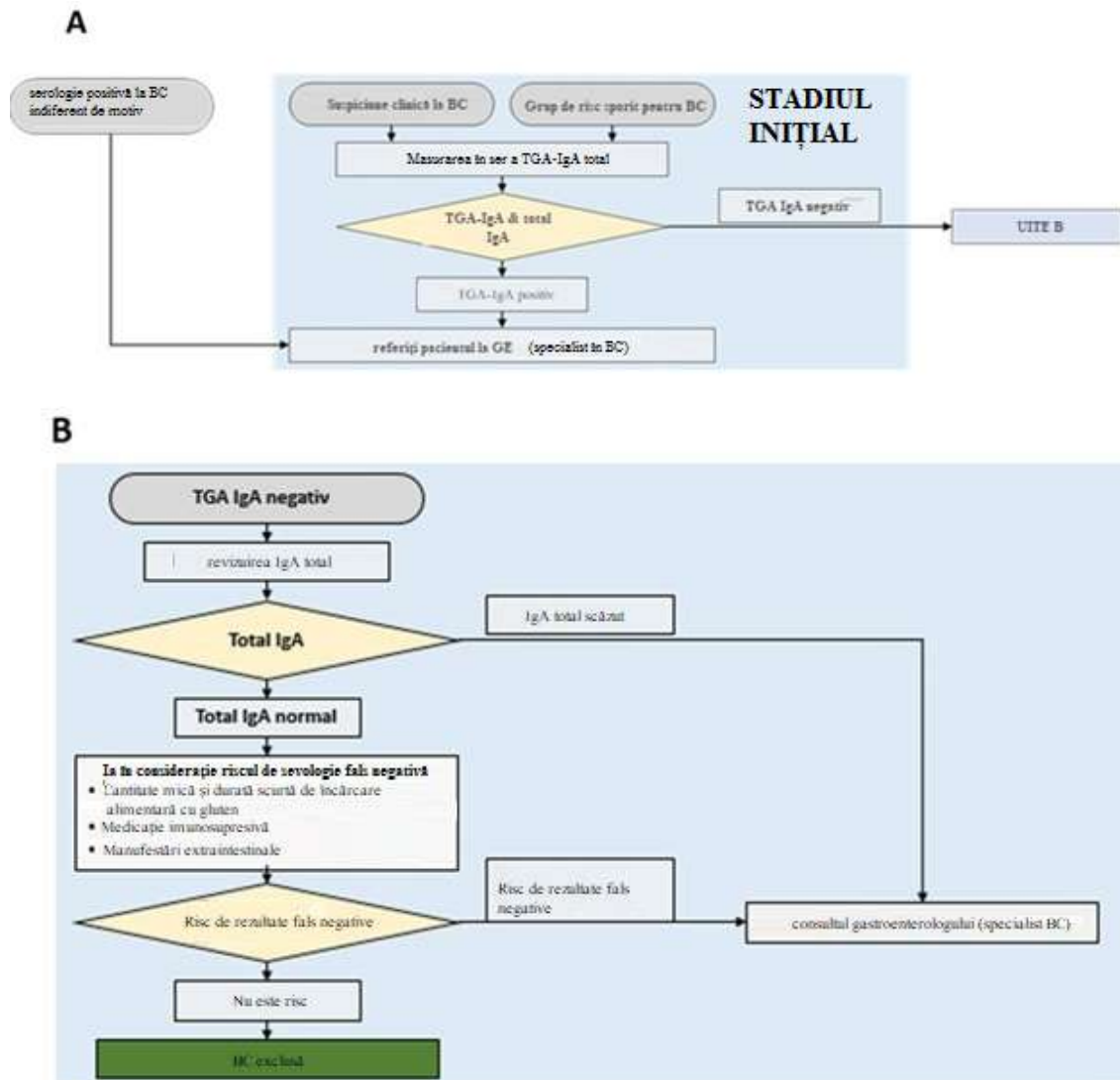


Fig. 4. Abordarea diagnosticului de BC la copii și adolescenți - îngrijire inițială (A, B).
Etapele A și B – stadiul inițial de testare imunoserologică la anti-tTG IgA și determinare a IgA totală în sânge drept îngrijire inițială la medicul de familie sau pediatru
(Husby și colab. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020)

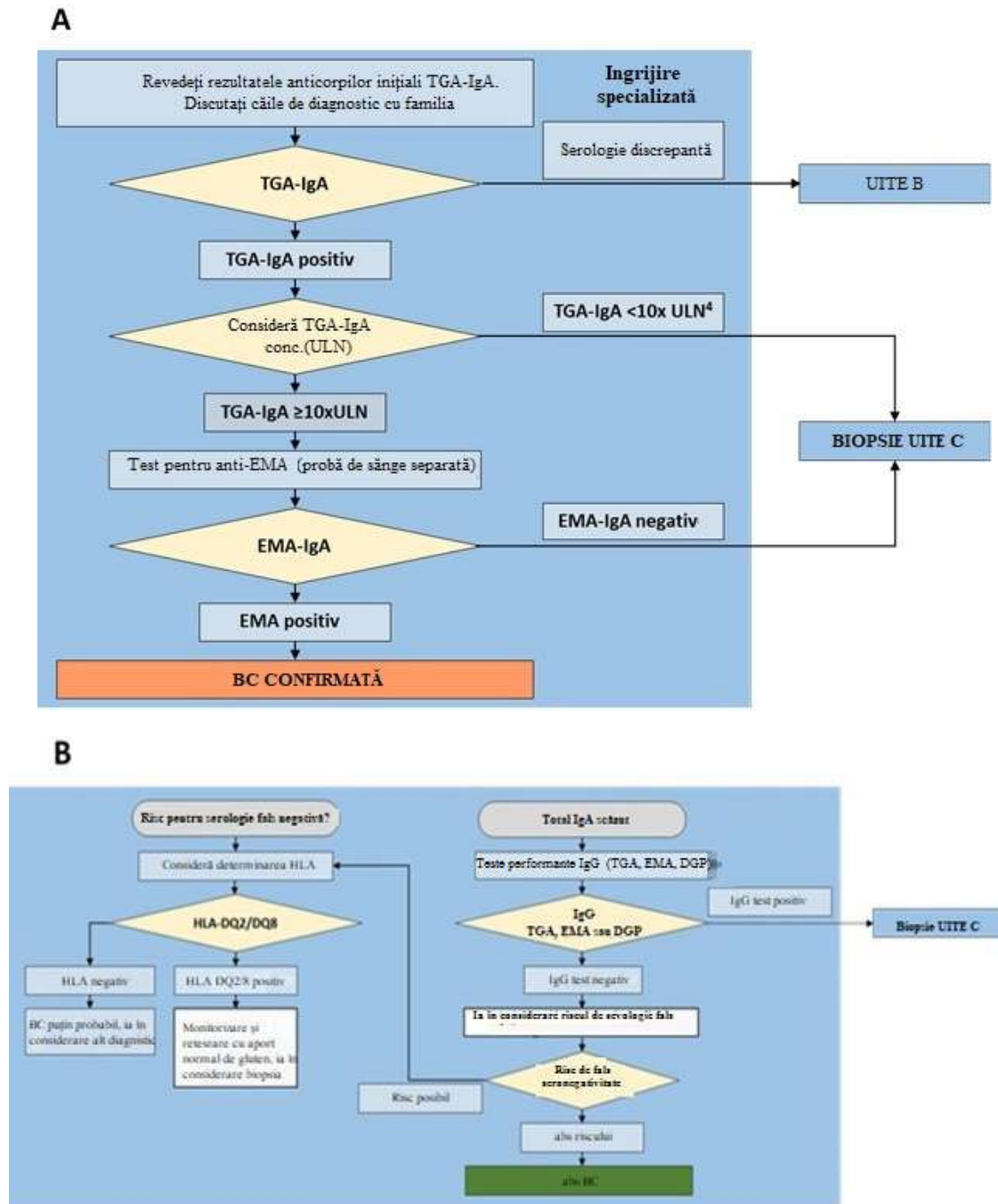


Fig. 5. Abordarea diagnosticului de BC la copii și adolescenți - îngrijire specializată (A, B)
(sursa: Husby și colab. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2020)

C

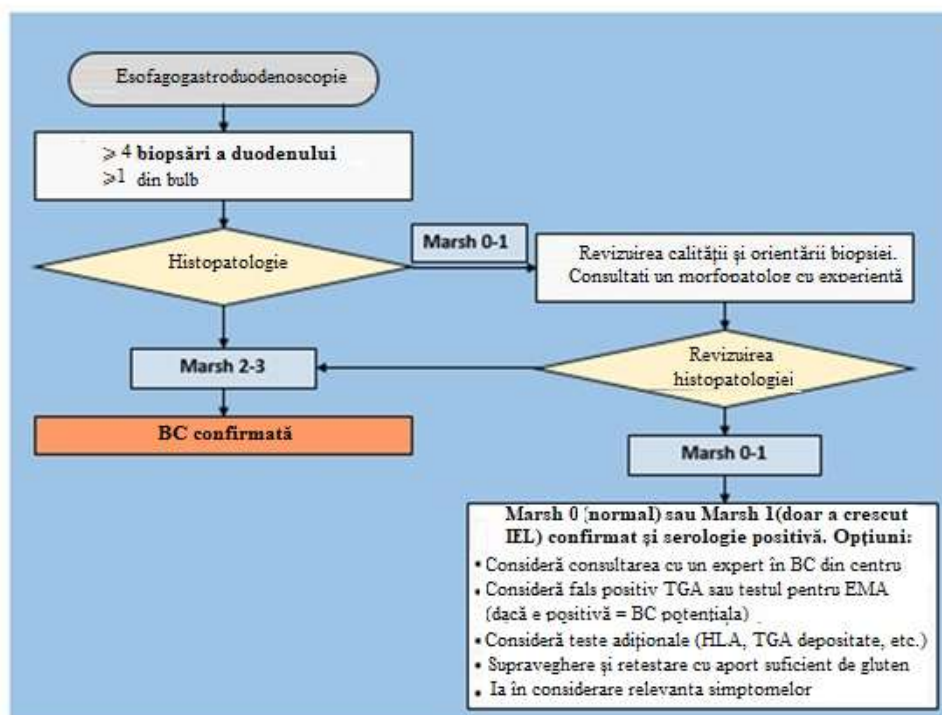


Fig. 6. Abordarea diagnosticului de BC la copii și adolescenți - îngrijire specializată (C) cu aplicarea clasificării morfohistologice Marsh (sursa: Husby și colab. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2020)

Tabelul 1

Clasificarea Marsh modificată.

*Cifrele sunt date ca limfocite intraepiteliale (IEL)/100 celule epiteliale.

Sursa: Holtmeier W. Celiac disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. Nr.3, 2006.

	Tip 0	Tip 1	Tip 2	Tip 3a	Tip 3b	Tip 3c
IEL (celule intraepiteliale) *	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Cripte	Normale	Normale	Hipertrofice	Hipertrofice	Hipertrofice	Hipertrofice
Villii	Normali	Normali	Normali	Atrofie ușoară	Atrofie marcată	Absența lor

Endoscopia digestivă superioară efectuată pentru diagnosticarea unei patologii esofagogastrice banale sau pentru o suspiciune de boală celiacă ar putea decela modificări sugestive pentru ștergerea pliurilor duodenale și pentru prezența fisurilor la nivelul mucoasei. Aceste modificări nu pot fi considerate ca marker al bolii; de asemenea, s-a constatat că simptomele refluxului gastro-esofagian și leziunile mucoaselor se remit după începerea dietei fără gluten. Biopsia se efectuează din a doua porțiune a duodenului și evidențiază atrofia totală sau parțială

a vilozităților (flat biopsy), creșterea și alungirea criptelor și infiltrat inflamator limfoplasmocitar. Deși aceste modificări au specificitate și sensibilitate mare, nu reprezintă diagnostic de certitudine, deoarece pot fi întâlnite și în alte forme ale sindromului de malabsorbție: sprue tropical, intoleranță la lactoză, limfom, enterită cu eozinofile, proliferare bacteriană severă.

Susceptibilitatea față de boala celiacă este determinată de anumite alele HLA de clasa a 2-a din regiunea

HLA-DQ. Astfel, cei mai mulți pacienți (90-95%) prezintă heterodimerul **HLA-DQ2** codificat de alelele *DQA1*05* și *DQB1*02* (denumit și *HLA DQ2.5*), în timp ce aproximativ 5% prezintă heterodimerul **HLA-DQ8** codificat de alelele *DQA1*03* și *DQB1*0302*. Majoritatea pacienților cu boală celiacă prezintă haplotipul **DR3-DQ2** (*DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201*) sau sunt heterozigoți pentru **DR5-DQ7/DR7-DQ2** (*DRB1*11/12-DQA1*0505-DQB1*0301/DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0202*). Aceasta înseamnă că molecula dimerică DQ2 alcătuită dintr-un lanț α și un lanț β poate fi codificată de alele *DQA1*0501* și *DQB1*0201* situate pe același cromozom sau de către alele *DQA1*0505* și *DQB1*0202* situate pe cromozomi diferiți. Pacienții negativi pentru *DQA1*05* și *DQB1*02* sunt adesea pozitivi pentru haplotipul *DRB1*04-DQA1*03-DQB1*0302* (haplotip **DR4-DQ8**). Molecula DQ8 alcătuită, de asemenea, dintr-un lanț α și un lanț β este codificată de alele situate pe același cromozom. Foarte rar pacienții poartă fie numai lanțul α (*0501 sau *0505), fie numai lanțul β (*0201 sau *0202) al heterodimerului DQ2 (jumătate din heterodimerul DQ2). Prezența haplotipului HLA DQ2/DQ8 confirmă predispoziția ereditară către BC. Doar HLA-DQ2.5, DQ2.2 și DQ8 (și probabil DQ7.5) se leagă de peptidele de gluten deamidate și, prin urmare, prezența lor este necesară pentru dezvoltarea BC. Cu toate acestea, nu este o condiție suficientă, deoarece aceste haplotipuri se găsesc și la 40% din populația generală. Cu toate acestea, aproximativ 90% dintre pacienții cu BC exprimă HLA-DQ2.5 și aproximativ 10% exprimă HLA-DQ2.2 sau HLA-DQ8. HLA-DQB1*02, prezent în HLA-DQ2.5 și HLA-DQ2.2, conferă un risc mai mare pentru BC comparativ cu prezența HLA-DQB1*03, prezent în HLA-DQ8. Frecvența HLA-DQB1*02 pare să fie și mai mare la pacienții cu BC cu diabet zaharat tip 1. În plus, există un efect de doză pentru HLA-DQ2.5, deoarece indivizii homozigoți au un risc de 5 ori mai mare de BC și de formă severă.

Concluzii

Boala celiacă este o afecțiune sistemică cronică mediata imun, asociată cu leziuni variabile ale mucoasei intestinelor subțire, declanșate de gluten la indivizii predispuși genetic. Testarea imuno-serologică și biopsia intestinului subțire rămân componente esențiale pentru screening-ul și diagnosticul bolii celiace. Cu o sensibilitate și o specificitate îmbunătățite a testării serologice și o creștere a gradului de conștientizare în rândul medicilor, diagnosticul de BC devine din ce în ce mai ușor și precis. Cu toate acestea, din cauza spectrului clinico-patologic variat al bolii și a necesității excluderii multor entități în diagnosticul diferențial al enteropatiei sensibile la gluten, diagnosticul BC depinde de o bună comunicare între profesioniștii

clinicieni și morfopatologi. Raportul descrierii morfohistologice trebuie să fie succint, descriptiv și rezumat al constatărilor histopatologice importante care pot fi ușor asimilate de către clinician. Testarea imunoserologică repetată sau re-biopsia intestinală pot fi recomandate dacă sunt indicații pentru a promova standardizarea și consensul între morfopatologi și clinicieni.

Bibliografie

1. 2020 New Guidelines for the diagnosis of paediatric coeliac disease.
- 2.
3. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54: 136–160.
4. Lerner A., Torsten M. International Journal of Celiac Disease: Four Year Interval Summary. *International Journal of Celiac Disease*, vol. 6, nr. 1, 2018: p.1-3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/International_Journal_of_Celiac_Disease_Four_Year_Interval_Summary [accessed Apr 03 2022].
5. Lerner A., Matthias T. Extraintestinal manifestations of CD: Common pathways in the gut-remote organs' axes. *Internat J Celiac Dis.* 2017; v. 5, p. 24 - 27.
6. Lerner A., Arleevskaya M., Schmiedl A., Matthias T. Microbes and viruses are bugging the gut in celiac disease. Are they friends or foes? *Frontiers in Microbiol.* 2017; v. 8, p. 1392.
7. Lerner A., Neidhöfer S., Matthias T. The gut microbiome feelings of the brain: perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*, 2017, v. 5(4), p. 66 *International Journal of Celiac Disease: Four Year Interval Summary*.
8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/324157613_International_Journal_of_Celiac_Disease_Four_Year_Interval_Summary [accessed Apr 03 2022].
9. Pudasaini S. Celiac disease and its histopathology. *Journal of Pathology of Nepal.* 2017, vol. 7, p. 1118 - 1123.
10. Lammi A, Pekka Arikoski P, Satu Simell S, et al. Antibodies to Deamidated Gliadin Peptide in Diagnosis of Celiac Disease in Children. *JPGN* 2015; 60(5): 626-31
11. Olteanu D., Diaconescu A., Voiosu R. și al. Actualități în diagnosticul și terapia bolii celiace. *Revista medicală Română.* 2017, v. LXIV, p.25-33.
12. Svajdler M., Daum O., Rychly B. Diagnosing Celiac Disease: Role of the Pathologists. *International Journal of Celiac Disease.* 2014, v. 2, nr. 2, p. 70 - 75.
13. De Sousa Moraes L.F. et al. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev.* nr. 27(3), 2014, p. 482-489.

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN ^{1,2}

MICROBIOTA ȘI INFECȚIA CU SARS-COV-2

Universitatea ”Lucian Blaga”, Sibiu, Facultatea de Medicină

SUMMARY

MICROBIOTA AND SARS-COV-2 INFECTION

Keywords: SARS-COV-2 infection, microbiota

Introduction. The link between microbiota and SARS-COV-2 infection is not clear. New evidence emerge that associates the microbiome with severe SARS-COV-2 infection via complex mechanisms. *The material and scientific methods* used are those of reviewing data from the literature on current data that place microbiome as a controversial factor that modulates the immune response and change the evolution and prognosis of COVID-19. *The results* focus on the most suggestive elements that link the microbiota with SARS-COV-2 infection, in terms of pathogenic and protective mechanisms, evolution and perspectives of potential treatment. *Conclusions.* The full implication of microbiota in human pathology, in general, and SARS-COV-2 infection in particular, still remains to be discovered.

REZUMAT

Cuvinte cheie: infecție cu SARS-Cov-2, microbiota

Introducere. Relația dintre microbiota și infecția cu SARS-COV-2 nu este încă clarificată. Noi dovezi atestă asocierea dintre microbiotă și infecția severă cu SARS-COV-2 prin implicarea unor mecanisme complexe. *Materialul și metodele științifice folosite,* sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale care consideră microbiomul un factor controversat, capabil să moduleze răspunsul imun și să modifice evoluția și prognosticul COVID-19. *Rezultatele* sunt centrate pe acele elemente de noutate care corelează microbiota cu infecția cu SARS-COV-2 în ceea ce privește mecanismele patogene și protective, evoluția și posibilele perspective terapeutice. *Concluzii.* Implicarea completă a microbiotei în patologia umană, în general și în infecția cu SARS-COV-2, în particular, rămâne încă a fi descoperită.

Introducere. Începând cu decembrie 2019 omenirea a trecut printr-o perioadă de tensiune extremă. Resursele umane, medicale, financiare, sociale și psihologice au fost puse la grea încercare. Pandemia de COVID-19, declarată de OMS în 11 martie 2020, a determinat peste 514 milioane de îmbolnăviri și peste 6 milioane 250 de mii de decese în întreaga lume.

În România au fost înregistrate de la începutul pandemiei aproape 3 milioane de cazuri, iar numărul deceselor a depășit 65.500. [1]

Agentul etiologic, SARS-CoV-2 este un beta-coronavirus cu ARN monocatenar, anvelopat care împarte 79% dintre nucleotide cu virusuri aparținând aceleiași familii, unul dintre ele fiind responsabil de epidemia din 2002-2003. SARS-CoV-2, la fel ca și celelalte coronavirusuri utilizează

receptorul enzimei de conversie a angiotensinei-2 pentru a pătrunde în celulă. [2, 3, 4] Susceptibilitatea la boală este condiționată de o sumă de factori care țin de individ – stare nutriție, status metabolic și imunitar, dietă, mod de viață, sau de factori de mediu. [5]

Relația dintre infecția cu SARS-CoV-2 și microbiota umană a fost intuită și ulterior probată de studii care au vizat microbiota în ansamblul ei și microbiota rezidentă la nivelul diferitelor situri.

Microbiota umană este definită ca o suită de microorganisme care trăiesc și interacționează cu organismul uman, putând fi comensale, simbiotice sau patogene.

Microbiomul uman – termen introdus de Joshua Lederberg în 2001 – reprezintă întreaga structură genetică

a microbiotei. Microorganismele care alcătuiesc microbiota umană colonizează diferite segmente anatomice, precum: pielea și mucoasele, tractul gastrointestinal, tractul respirator, tractul urogenital și glanda mamară. Ele formează un “ecosistem complex și discret care se adaptează la condițiile de mediu ale fiecărei nișe”. [6, 7, 8]

Comunitățile bacteriene prezente la nivelul organismului uman joacă roluri semnificative în menținerea sănătății umane. Acestea sunt specifice pentru un anumit sistem, pentru a putea tolera caracteristicile fizico-chimice ale mediului.

Microbiota respiratorie și infecția cu SARS-CoV-2. Microbiota respiratorie cuprinde microbiota orală/oro-faringiană, faringo-laringiană și pulmonară. [8, 9] Aceasta aderă la suprafețele epiteliale și prin rolurile sale biologice active, intervine în reglarea imunității gazdei. Bacteriile comensale de la nivelul cavității orale realizează ample procese imunomodulatorii, stimulează celulele epiteliale să secrete mediatori antimicrobieni (IL-6, IL-8, TNF- α) și defensine cu rol chemoattractant pentru celulele imunitare. [8, 10] Studiile atestă că unii reprezentanți ai microbiotei sunt responsabili de secreția de defensine împotriva adenovirusului, herpesvirusului, papilomavirusului și coronavirusurilor. [9]

Microbiota orală este a doua cel mai bine reprezentată după microbiota intestinală și în procent de 94% este formată de șase tulpini bacteriene, respectiv: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Spirochaetes și Fusobacteria. Candida species reprezintă cel mai bine reprezentat fung la nivel oral. Virusuri precum virusul Epstein-Barr și citomegalic sunt potențial patogene și sunt asociate igienei orale deficitare și unor condiții inflamatorii locale de tip periodontită. [8]

Rolul microbiotei orale în infecțiile virale cu poartă de intrare orofaringiană a fost studiat. Mecanismele prin care aceasta inhibă colonizarea microbială sunt fie prin mecanism de competiție, fie prin stimulare imunitară. Există dovezi puternice ale relației bidirecționale dintre virusuri și microbiota orală, aceasta din urmă fiind reglată de prezența virusurilor prin diferite mecanisme. Prezența virusurilor la nivelul cavității orale se poate solda cu amorsarea mecanismelor de protecție prin secreție de defensine, însă acestea pot induce disbioză orală responsabilă de progresiunea bolii. [9]

Pătrunderea SARS-CoV-2 la nivelul tractului respirator se realizează prin intermediul secrețiilor respiratorii. Cariile dentare se constituie în rezervoare de virus, iar interacțiunea cu microbiota orală este important în patogenia infecției. O serie de afecțiuni orale sunt considerate factori favorizanți pentru COVID- 19. [8] Susceptibilitatea

la infecția cu SARS-CoV-2 pare a fi corelată cu alte componente ale microbiomului oral decât cele bacteriene, ipotezele sugerând implicarea virusurilor și a fungilor. [9]

În studiile realizate, la pacienții infectați s-a constatat o scădere a diversității la nivelul microbiotei orale, această caracteristică fiind mai pronunțată la pacienții de gen masculin. Tulpini bacteriene precum Streptococcus, Prevotella, Veillonella sau Lactobacillus au fost mai bine reprezentate comparativ cu Haemophilus, Fusobacterium sau Parvimonas care au fost mai reduse. Prin comparație, componenta fungică și virală a microbiotei orale a fost augmentată la pacienții COVID-19 pozitivi față de subiecții sănătoși, cele mai întâlnite fiind speciile de Candida, Saccharomyces spp., virusul Epstein-Barr și herpes simplex 1. [9, 11]

Deși s-a constatat că disbioza orală se asociază cu susceptibilitatea și severitatea bolii, nu se poate preciza cu certitudine dacă modificările descrise ale microbiotei sunt cauza sau efectul infecției severe cu SARS-CoV-2. [9]

Microbiota faringiană este și ea afectată în infecția cu SARS-CoV-2 într-o manieră similară cu cea orală. Diversitatea speciilor bacteriene este mult redusă la pacienții infectați, se constată o îmbogățire a microbiotei cu specii oportuniste (Streptococ, Actinomyces) corelată, în special cu suprainfecția bacteriană care adesea complică evoluția pacienților critici. Două specii bacteriene, respectiv Streptococcus suis și agalactiae par a promova expresia receptorului enzimei de conversie a angiotensinei în culturi de celule, ceea ce i-ar face promotori ai infecției. [10] Câteva studii au atestat că microbiota poate să modifice riscul de a dezvolta COVID-19 și mai ales a complicațiilor respiratorii [11, 12, 13, 14]. La pacienții infectați se constată o reducere a Proteobacteria și Fusobacteria, comparativ cu subiecții sănătoși. [14]

Microbiota pulmonară. Până nu demult se credea că plămânul este un organ steril, însă prin tehnici avansate s-a demonstrat existența la acest nivel al unei microbiote rezidente care cuprinde între 10-100 de bacterii la 1000 de celule. [15] Activitatea plămânului este condiționată atât de propria sa microbiotă, cât și de cea aparținând altor situri, precum intestinul. La individul sănătos, cele mai frecvente specii aparținând microbiotei pulmonare sunt reprezentate de Streptococ, Veillonella, Prevotella, Fusobacterium și Haemophilus. Profilul final al microbiotei pulmonare se conturează sub acțiunea diversilor factori individuali, precum factorii genetici, modul de delivrență, vaccinările, antibioterapia primită sau de către factori generali geografici sau sezonieri. [3]

Echilibrul microbiotei la acest nivel se realizează printr-un joc complex realizat între migrarea bacteriilor rezidente, eliminarea și rata de reproducere a acestora. [8]

Interacțiunile virus – microbiotă sunt extrem de complexe, de intercondiționare reciprocă prin intermediul sistemului imun. Mecanismele prin care se produce infecția virală sunt mecanisme de promovare a infecției (ex. poliovirus), de supresie (ex. virus gripal) sau necunoscute. [3]

Compoziția microbiotei pulmonare este semnificativ distinctă la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 care au dezvoltat pneumonie comparativ cu indivizii sănătoși. [8] Aceasta este dominată de bacterii producătoare de acid lactic, respectiv *Lactobacillus fermentum reuteri*, *delbrueckii* și *salivarius*. [16] Compoziția microbiotei pulmonare poate agrava infecția prin modificări locale, ale răspunsurilor inflamatorii sau imunologice. [3]

Susceptibilitatea și severitatea bolii sunt asociate cu microbiota pulmonară, care este dominată de bacterii comensale și patogene. [8] De asemenea, coinfecțiile cu bacterii și fungi, în special *Candida albicans* și *Candida glabrata* par a avea un rol important în cadrul infecției, iar suprainfecțiile sunt raportate frecvent. [8] Specii bacteriene cum ar fi *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* sunt corelate pozitiv cu severitatea bolii. În cadrul microbiotei pacienților infectați au fost identificate 18 virusuri care îi diferențiază de subiecții sănătoși, dintre care 13 sunt identificați exclusiv la aceștia. Printre aceste virusuri amintim virusul mozaicului tutunului. [16]

Microbiota intestinală și infecția cu SARS-CoV-2. Microbiota intestinală este cel mai mare organ cu roluri imunologice al organismului, un ecosistem complex care presupune relații simbiotice cu organismul gazdă. [17, 18] Configurația acesteia este permanent modelată de factori precum vârsta, genul, indicele de masă corporală, însă etnia, anumiți factori regionali și o serie de aspecte socio-economice par a fi factori majori și independenți care o condiționează. [18]

Dintre toți factorii care țin de gazdă, “infecția din cadrul COVID-19 are cel mai extins efect la nivelul microbiomului intestinal”, fără a se înregistra abateri majore legate de vârstă sau genul pacientului. [4] Interferențele cu microbiota sunt majore și generează dereglare imunologică. [17]

În consens cu modificările prezente în microbiota de la celelalte niveluri, și la nivel intestinal se constată o proliferare a florei oportuniste în detrimentul bacteriilor comensale benefice. [4] Nu se poate preciza cu certitudine dacă modificările microbiotei intestinale din infecția cu SARS-CoV-2 joacă un rol activ în cadrul bolii sau dacă doar o favorizează. [17] Ceea ce este, însă clar este că

menținerea unei microbiote intestinale echilibrate reduce incidența enteritei produse în cadrul infecției COVID-19, precum și a pneumoniei asociate ventilației mecanice. [3]

Studiile atestă că la pacienții spitalizați, compoziția microbiotei se află în strânsă legătură cu concentrațiile plasmatice ale markerilor inflamatori, citokine sau chemokine, precum TNF- α sau proteina 10 indusă de Ify. [17] Pacienții care au prezentat o proliferare mai mare a speciilor de *Lactobacillus* au avut niveluri de IL-10 antiinflamatoare mai mari, și, implicit un prognostic mai bun. Dacă însă au predominat bacterii proinflamatoare cum ar fi *Klebsiella* sau streptococul, balanța a fost înclinată în favoarea inflamației, a unei forme mai severe de boală și a unui prognostic mai prost. [19]

Alterarea microbiotei intestinale se corelează cu severitatea bolii, care pare a fi influențată de specii aparținând genului Firmicutes, responsabile de efectul de upregulation și downregulation asupra receptorului enzimei de conversie a angiotensinei-2. Corelație negativă cu severitatea bolii și aparent un efect protector, o au bacteriile din specia *Faecalibacterium prausnitzii*. [4, 19] Studiile atestă că microbiomul intestinal ar juca un rol cheie în ceea ce privește evoluția spre ARDS. [2, 19] În baza acestor dovezi este ofertantă ideea de a putea realiza, pe baza profilului microbiotei intestinale, un profil de risc pentru afectarea severă din cadrul infecției cu SARS-CoV-2. În acest context este vizată populația pediatrică în ceea ce privește riscul de sindrom inflamator multisistemic sau boală Kawasaki. [17]

Microbiota intestinală și Long-COVID. În studiul său, Yaya Zhou et al. au evidențiat alterări ale microbiotei intestinale în cadrul infecției cu SARS-CoV-2 și a identificat și corelat o serie de specii microbiene cu simptome asociate Long-Covid la 3 luni de la infecția inițială. Astfel, au fost urmărite simptome respiratorii precum senzația de presiune toracică după efort sau tusea, dar și simptome generale de tip fatigabilitate, anorexie sau mialgie. Corelațiile obținute au fost:

— Negative între *Faecalibacterium prausnitzii* și presiunea toracică după efort și *Intestinimonas butyriciproducens* și tuse;

— Pozitive între *Escherichia* neclasificată și fatigabilitate, mialgie și presiunea toracică după efort. [20]

Axa plămân – intestine. Microbiota intestinală influențează sănătatea plămânului printr-o comunicare între aceasta și plămân, ceea ce a justificat introducerea noțiunii de „axă intestin-plămân” ale cărei vehicule sunt reprezentate de circulația sangvină și limfatică. Această comunicare este bidirecțională, astfel că endotoxine și metaboliți microbieni proveniți de la nivel intestinal pot ajunge prin

torentul sangvin la nivel pulmonar. Prin mecanism similar, inflamațiile pulmonare pot induce alterări ale microbiomului intestinal. [2, 5]

În cursul infecției cu SARS-CoV-2 se produc alterări la nivelul axei plămân-intestin. Mecanismele implicate sunt complexe și presupun agresiune directă la nivelul țesutului pulmonar și amorsarea reacțiilor imune. [15]

Microbiota și protecția împotriva infecției cu SARS-CoV-2. Microbiota exercită efecte protectoare complexe împotriva agresiunilor germenilor și implicit a virusurilor la nivelul siturilor unde se află.

În ceea ce privește protecția realizată de microbiota împotriva virusurilor sunt descrise trei mecanisme, respectiv legarea directă de virus, secreție de substanțe antivirale și interacțiunea microbotă- celula gazdă. [3] În final, se realizează răspunsuri imune antivirale prin activarea toll-like receptor 3, a semnalelor la nivelul macrofagelor alveolare, semnalelor mediate de interferon și activare celulară. [5] Aceste mecanisme sunt vizate ca și ținte terapeutice prin administrarea de probiotice în măsură să argumenteze clearance-ul viral. [3]

Un alt mecanism particular prin care microbiota exercită efecte antivirale este reprezentat de acțiunea metaboliților, în special butiratul, un important acid gras cu lanț scurt, dar și prin intermediul acetatului. [5]

Concluzie.

Microbiota, indiferent de localizarea ei este profund alterată în infecția cu SARS-CoV-2. Alterările microbiotei sunt durabile și răspunzătoare de persistența unor simptome asociate LONG-COVID. Rămâne de descoperit dacă aceasta joacă un rol activ în infecția cu SARS-CoV-2 sau este o “victimă colaterală”. Implicarea completă a microbiotei în patologia umană, în general și în infecția cu SARS-COV-2, în particular, rămâne încă a fi descoperită.

Bibliografie

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/romania/>
2. Debojyoti Dhar, Abhishek Mohanty Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications, Virus Research, Volume 285, 2020
3. Taha Baghbani, Hossein Nikzad, Javid Azadbakht, Fatemeh Izadpanah & Hamed Haddad Kashani, Dual and mutual interaction between microbiota and viral infections: a possible treat for COVID-19, Microbial Cell Factories volume 19, 2020
4. Tao Zuo, Fen Zhang, Grace C. Y. Lui, Yun Kit Yeoh, Amy Y. L. Li, Hui Zhan et al., Alterations in Gut

Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization, Gastroenterology 2020;159:944–955

5. Amin Gasmi, Torsak Tippairrote, Pavan Kumar Mujawdiya, Massimiliano Peana, Alain Menzel, Maryam Dadar, Asma Gasmi Benahmed, Geir Bjørklund, The microbiota-mediated dietary and nutritional interventions for COVID-19, Clin Immunol 2021 May;226:108725

6. Xiaoni Liu, Microbiome Focus: Microbiome, Yale J Biol Med. 2016 Sep; 89(3): 275–276.

7. Grace A. Ogunrinola, John O. Oyewale, Oyewumi O. Oshamika, Grace I. Olasehinde, The Human Microbiome and Its Impacts on Health, International Journal of Microbiology, 2020

8. Saber Soltani Armin Zakeri, Milad Zandi, Mina Mobini Kesheh, Alireza Tabibzadeh, Mahsa Dastranj, Samireh Faramarzi, Mojtaba Didehdar, Hossein Hafezi, Parastoo Hosseini, Abbas Farahani, The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients, BioMed Research International, 2021

9. Irene Soffritti, Maria D'Accolti, Chiara Fabbri, Angela Passaro, Roberto Manfredini, Giovanni Zuliani, et al, Oral Microbiome Dysbiosis Is Associated With Symptoms Severity and Local Immune/Inflammatory Response in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study, Front. Microbiol., 23 June 2021

10. Dongyan Xiong, Caroline Muema, Xiaoxu Zhang, Xinming Pan, Jin Xiong, Hang Yang, Junping Yu, Hongping Wei, Enriched Opportunistic Pathogens Revealed by Metagenomic Sequencing Hint Potential Linkages between Pharyngeal Microbiota and COVID-19, Virol Sin 2021 Oct;36(5):924-933

11. Lirong Bao, Cheng Zhang, Jiajia Dong, Lei Zhao, Yan Li, Jianxun Sun, Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection, Front Microbiol. 2020; 11: 1840

12. De Maio F, Posteraro B, Ponziani F. R., Cattani P, Gasbarrini A., Sanguinetti M. (2020). Nasopharyngeal Microbiota Profiling of SARS-CoV-2 Infected Patients. Biol. Proc. 22, 18.

13. Khatiwada S., Subedi A. (2020). Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. Hum. Microb. J. 17

14. Carmela Nardelli, Ivan Gentile, Mario Setaro, Carmela Di Domenico, Biagio Pinchera, Antonio Riccardo Buonomo et. Al, Nasopharyngeal Microbiome Signature in COVID-19 Positive Patients: Can We Definitely Get a Role to Fusobacterium periodonticum? Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 625581

15. Shaghayegh Baradaran Ghavami, Mahsa Pourhamzeh, Maryam Farmani, Shahrbano Keshavarz Azizi Raftara et al, Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19, Expert Review of

Gastroenterology & Hepatology Volume 15, 2021 - Issue 11

16. Yang Han, Zhilong Jia, Jinlong Shi, Weidong Wang, Kun lun He, The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients, *Bioimpacts*. 2022;12(2):139-146.

17. Yun Kit Yeoh, Tao Zuo, Grace Chung-Yan Lui, Fen Zhang, Qin Liu, Amy YL Li, Arthur CK Chung et al, Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19, *Gut microbiota*, Volume 70, Issue 4, 2020

18. Johanna Reinold, Farnoush Farahpour, Christian Fehring, Sebastian Dolff, Margarethe Konik, Johannes Korth, et. al, A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARS-CoV-2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, Vol 11, 2021

19. Carolina Ferreira, Sofia D. Viana, Flávio Reis, Is Gut Microbiota Dysbiosis a Predictor of Increased Susceptibility to Poor Outcome of COVID-19 Patients? An Update, *Microorganisms* 2021, 9, 53

20. Yaya Zhou, Jianchu Zhang, Dongmei Zhang, Wan-Li Ma, Xiaorong Wang Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge, *J Microbiol.* 2021;59(10):941-948. doi: 10.1007/s12275-021-1206-5.

BERNIC JANA, CIUNTU ANGELA, PETROVICI VERGIL, ROLLER VICTOR, BALUȚEL TATIANA

DIVERTICUL AL VEZICII URINARE ASOCIAT CU MEGAURETEROHIDRONEFROZĂ OBSTRUCTIVĂ BILATERALĂ LA COPIL

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul de Morfopatologie,
Centrul Național Științifico- Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Catedra
de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu”*

SUMMARY

BLADDER DIVERTICULUM ASSOCIATED WITH BILATERAL OBSTRUCTIVE MEGAURETEROHYDRONEPHROSIS IN CHILDREN

Key words: diverticulum, bladder, hydronephrosis, urinary infection.

To date, the subject of bladder diverticula in children has been little described in textbooks and literature, which makes it no less important. Thus, the elucidation of pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and last but not least, treatment techniques and methods are of particular interest in pediatric practice. Even if they meet less often, their persistence, when they are present, causes important lesions to the nephron system, causing infections, ureterohydronephrosis, renal failure. The current diagnostic possibilities, in correlation with clinical and laboratory manifestations, allow us relatively easily to diagnose bladder diverticula. Surgical intervention remains the basic method of treatment, being also the most effective. In this article a clinical case of bladder diverticulum associated with bilateral obstructive megaureterohydronephrosis is described.

РЕЗЮМЕ

ДИВЕРТИКУЛ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ДВУХСТОРОННИМ ОБСТРУКТИВНЫМ МЕГАУРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗОМ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дивертикул, мочевого пузыря, гидронефроз, инфекция мочевыводящих путей.

На сегодняшний день тема дивертикулов мочевого пузыря у детей мало освещена в учебниках и литературе, что делает ее не менее актуальной. Таким образом, выяснение патогенетических механизмов, клинических проявлений и не в последнюю очередь методов лечения представляет особый интерес в педиатрической практике. Хотя они менее распространены, их присутствие, вызывает значительное поражение нефромочевыделительной системы, вызывая инфекции, уретерогидронефроз, почечную недостаточность. Современные диагностические возможности в сочетании с клинко-лабораторными проявлениями позволяют относительно легко диагностировать дивертикулы мочевого пузыря. Хирургия остается основным методом лечения, являясь наиболее эффективным. В статье описан клинический случай дивертикула мочевого пузыря на фоне двустороннего обструктивного мегауретерогидронефроза.

REZUMAT

Cuvinte cheie: diverticul, vezica urinară, hidronefroză, infecție urinară.

Până în prezent, subiectul diverticulilor vezicii urinare la copii a fost puțin abordat în manualele și literatura de specialitate, ceea ce nu-l face mai puțin important. Astfel, elucidarea mecanismelor patogenetice, manifestărilor clinice și nu în ultimul rând, tehnicilor și metodelor de tratament prezintă interes deosebit în practica pediatrică. Chiar dacă se întâlnesc mai rar, persistența lor, atunci când sunt prezenți, determină leziuni importante sistemului nefroureteral, cauzând infecții, ureterohidronefroză, insuficiență renală. Posibilitățile diagnostice actuale, în corelație cu manifestările clinice și de laborator, ne permit relativ ușor de a diagnostica diverticulii vezicali. Intervenția chirurgicală rămâne metoda de tratament de bază, fiind și cea mai eficientă. În acest articol se descrie un caz clinic de diverticul vezical asociat cu megaureterohidronefroză obstructivă bilaterală.

Introducere. Diverticulii vezicii urinare reprezintă hernierea mucoasei vezicii între fibrele mușchiului detrusor, deși studiile histopatologice efectuate de Garat și al. a diverticulilor excizați chirurgical la 7 copii, au demonstrat că fibrele musculare au fost identificate în toate speci-menele patologice, dar cu funcție contractilă slabă, ceea ce împiedică evacuarea completă a lui [4].

În cadrul studiului realizat de Blane și colegii, pe un lot de 5084 de copii, s-a demonstrat o incidență de 1,7% a diverticulului vezicii urinare [3]. Tot în acest studiu, 34 de pacienți (0,7%) au avut diverticuli primari ai vezicii urinare, dintre care 20 aveau reflux vezicoureteral (RVU) asociat, în timp ce ceilalți 14 nu prezentau nicio dovadă de RVU [6].

Diverticulii pot fi unici sau multipli, congenitali sau dobândiți. Primii care au descris diverticulii congenitali la copii, fără mecanisme obstructive, au fost Forsythe și Smyte în 1959 și Johnston în 1960. De atunci, a fost necesar să se stabilească o diferențiere clară între diverticulii primari și diverticulii secundari valvelor uretrale posterioare (VUP), vezicii urinare neurogene precum și alte cauze, care ar trebui tratate înainte de tratarea diverticulilor [4]. Diverticulii congenitali sunt cel mai adesea solitari, și sunt mai frecvenți la bărbați. Diverticulii primar izolați (DPI) care nu corelează cu VUP constituie aproximativ 10% din toți diverticulii primari [9].

În trecut, se credea că toți diverticulii sunt dobândiți. Acum însă, este bine cunoscut că majoritatea diverticulilor vezicii urinare la copii sunt congenitali. Ei sunt de obicei localizați în cornul lateral al trigonului și în hiatusul ureteral și-l pot deplasa, încorpora sau pot fi separate de acesta.

Se crede că cauza este o slăbiciune a musculaturii detrusorului, în special deficiențe ale tecii fasciale Waldeyer. Diverticulii congenitali au fost, de asemenea, asociați cu

sindromul Menkes, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Williams, și sindromul Prune-Belly [3].

Diverticulii dobândiți sunt de obicei multipli și se asociază cu trabeculația vezicii urinare. Sunt rezultatul obstrucției sau infecției vezicii urinare sau au cauze iatrogene. Aceștia se rezolvă de obicei după corectarea obstrucției de evacuare [9].

La copii, cea mai frecventă localizare a diverticulilor este laterală și anterior față de orificiul ureteral, dar în asocieră cu obstrucția ieșirii sau cu sindromul Eagle-Barrett, acestea pot apărea și la cupola vezicii urinare. Cât privește diverticulii primari, se dezvoltă de obicei la joncțiunea ureterovezicală și pot fi asociați cu reflux vezico-ureteral, deoarece interferează cu atașarea normală a lambou-valvei dintre ureter și vezică urinară. Celebi și al. au concluzionat că în 65% sunt localizați posterolateral [8,9].

Rareori, diverticulii vezicii urinare sunt dobândiți iatrogen, cum ar fi după o intervenție chirurgicală antireflux, în care defectele peretelui muscular al vezicii urinare nu au fost reapproximate corespunzător.

La copiii cu PUV, diverticulii dobândiți pot servi ca mecanism de retragere a presiunii pentru a proteja funcția rinichilor și a vezicii urinare. Unii au speculat că diverticulii dobândiți se pot dezvolta și după o infecție urinară severă; inflamația afectează mușchiul vezicii urinare și duce la formarea diverticulilor în absența obstrucției [3].

Manifestările diverticolului primar congenital, pot fi destul de variate deși uneori sunt complet asimptomatice. Aceștia sunt frecvent asociați cu infecții recurente ale tractului urinar. Ele pot provoca obstrucția colului vezicii urinare la bărbați. Potrivit lui Sheldon și Essig, acest lucru este observat în 80% din cazuri în primul an de vârstă (50% în primele 3 luni) [4].

Deși diverticulii pot fi observați prin USG, cistouretrografia mișcțională este standardul de aur pentru diagnosticarea DPI și excludere de RVU asociat [9].

La unii copii diverticulii nu au consecințe funcționale, în timp ce la alții produc obstrucție a fluxului urinar, RVU, obstrucție ureterală sau predispun la infecții ale tractului urinar. Una dintre cele mai frecvente complicații a diverticuliilor vezicii urinare este infecția și procesul inflamator, cunoscută sub numele de diverticulită. O astfel de infecție rezultă de obicei din stază urinară, *E. coli* fiind cel mai frecvent organism vinovat [2].

Ruptura spontană este o complicație extraordinar de rară care a fost raportată în literatura de specialitate, mult mai des fiind vizată diverticulii dobândiți decât cei congenitali, unde un mecanism propus a fost infecția tractului urinar, edemul crescut și obstrucția colului diverticular din cauza stazei urinare și a inflamației, care poate treptat duce la presiuni intraluminale crescute și eventuala perforare [6].

Scopul acestui studiu este de a descrie caracteristicile diverticulului vezical și locul pe care acesta îl ocupă în structura patogeniei afecțiunilor renale pediatrice în special, ureterohidronefrozei.

Material și metode. Material în realizarea scopului trasat și de raportare a cazului clinic a servit datele managementului clinico-diagnostic, chirurgical din documentația medicală, rezultatele investigațiilor funcționale și imagistice, protocoalele intervenției chirurgicale și examinărilor histologice retrospective a pieselor anatomo-chirurgicale înlăturate intraoperator ale pacientului C.A., vârsta de 6 luni, sex masculin, internat în secția de Urologie al IMSP IMC, CNȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Investigațiile și colectarea materialului pentru examinările morfopatologice s-au efectuat conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr. 55).

Caracteristica debutului morbid. Debutul morbid a evoluat de la vârsta de 5 luni. Din spusele mamei copilul a devenit neliniștit, agitat, periodic meteorism abdominal și dureri în abdomen începând cu 29 decembrie 2021, după un acces de dureri colicative în abdomen și febră până la 39°C, în legătură cu ce a apelat la asistenta medicală, fiind internat în Spitalului Raional Grigoriopol de pe 29.12.21 până pe 09.01.22, unde s-a examinat și s-a stabilit diagnosticul Pielonefrită acută. Pe 09.01.22 la ora 20.00 s-a înregistrat un puseu de febră până la 38°C, care a cedat la administrarea de antipiretic. Ulterior, a fost îndreptat la IMSP IMC, în secția de Urologie, pentru examinarea clinico-paraclinică și elaborarea tacticii de tratament.

Din anamnezic este cunoscut că e copil de la I-a sarcină care a evoluat fără particularități, I-a naștere, masa ponderală - 3900g, talia - 52 cm. Anterior copilul nu a prezentat semne de boală și nu a fost examinat paraclinic până nu a apărut febra la vârsta de 5 luni. Alergie la medicamente copilul nu face. La internare starea generală a copilului este gravă, condiționată de patologia de bază. Tegumentele și mucoasele sunt curate, palide. În plămâni respirația aspră. Bătăile inimii sunt ritmice. Abdomenul de formă obișnuită, moale la palpație, sensibil în regiunea suprapubiană, regiunile lombare bilaterale. Micțiunile dese, indolore.

Rezultate. În *Hemoleucogramă* se apreciază modificări caracteristice procesului inflamator cu nivelul crescut de leucocite $23,4 \times 10^9/l$, cu neutrofilie 48% și devierea formulei leucocitare spre stânga - nesegmentate 18%; limfopenie 28%; VSH - 21 mm/h.

Examenul biochimic al sângelui prezintă valori relativ normale ale ureei și creatininei (în raport cu rezultatele scintigrafiei renale, unde se constată semne de insuficiență renală). Ionograma înregistrează creșterea moderată a valorilor ionilor serici: Ca - 4,99mg/dl, Potasiu 5,39mmol/l, Fosfor 2,26mmol/l, ceea ce corelează și cu rezultatele *echilibrului acido-bazic*, manifestat prin acidoză metabolică pH - 7,32, pCO_2 - 26,8mmHg, HCO_3^- - 15,80mmol/l, deficit bazic - 11,50mmol/l.

Sumarul urinei relevă urina tulbure, reacția acidă, proteinurie ușoară 0,22 g/l, leucociturie semnificativă (acoperă câmpul de vedere) cu bacterii și mucozități.

Examen bacteriologic al urinei: Enterobacter agglomerans 10^4 .

Examenul USG renal a scos în evidență prezența Megaureterohidronefrozei bilaterale cu repercursiuni asupra rinichilor caracterizată prin rinichi măriți în volum cu parametrii: dreptul 72x31mm, parenchimul 9mm, bazinetul 24mm; stângul 73x30mm, parenchimul 9mm, ecogenitatea sporită, bazinetul 25mm. Ureterele dilata-te bilateral pe tot traiectul 10-12mm, sistemul colector dilatat, deformat bilateral. Vezica urinară plină, densitatea urinei din vezica urinară și bazinele mărită. Uretere jos, lângă vezica urinară pe dreapta 12x11mm, pe stânga 13x13mm.

Scintigrafia renală a decelat dereglări funcționale ale filtrării glomerulare manifestate prin mărirea rinichiului pe stânga fără dislocare. Repartizarea PRF neomogenă, pronunțată cu zone de hipofixare a radiotransorului. Nivelul de acumulare în limitele normei. Procesul filtrării glomerulare și evacuării a PRF brusc încetinit - tip obstructiv. Retenție îndelungată a PRF în calice și bazinet. Rinichiul

pe dreapta se vizualizează la loc tipic, contururi neclare, neregulate, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neomogenă, pronunțat cu zone de hipofixare a radiotransorului. Nivelul de acumulare scăzut. Procesul filtrării glomerulare și evacuării a PRF brusc încetinit – tip obstructiv. Retenție îndelungată a PRF în calice și bazinet. Se constată circulația îndelungată a preparatului radiofarmaceutic în vasele sangvine – *semne de insuficiență renală*.

Urografia intravenoasă (08.02.2022): se vizualizează rinichii cu localizare obișnuită. Funcția de concentrare și evacuare încetinită bilateral. La 14' sunt vizualizate

calicele parțial bilateral, mărite în volum, deformate, abia contrastate. Sistemul pielo-caliceal bilateral mai bine vizualizat la 2h15' (proba Prone), marcat mărite în volum. Pelvisul renal drept ~2,4x3,0cm și stâng ~3,1x3,2cm. Ambele uretere cu aspect șerpuitor mărite în diametru, inferior până la ~2,0cm, cu aspect de pâlnie local. Proba ortostatică negativă.

Cistografia ascendentă (08.02.22): vezica urinară bine contrastată de formă ovală cu contur clar. RVR abs. Se vizualizează multipli diverticuli, în special în regiunea inferioară a vezicii urinare.

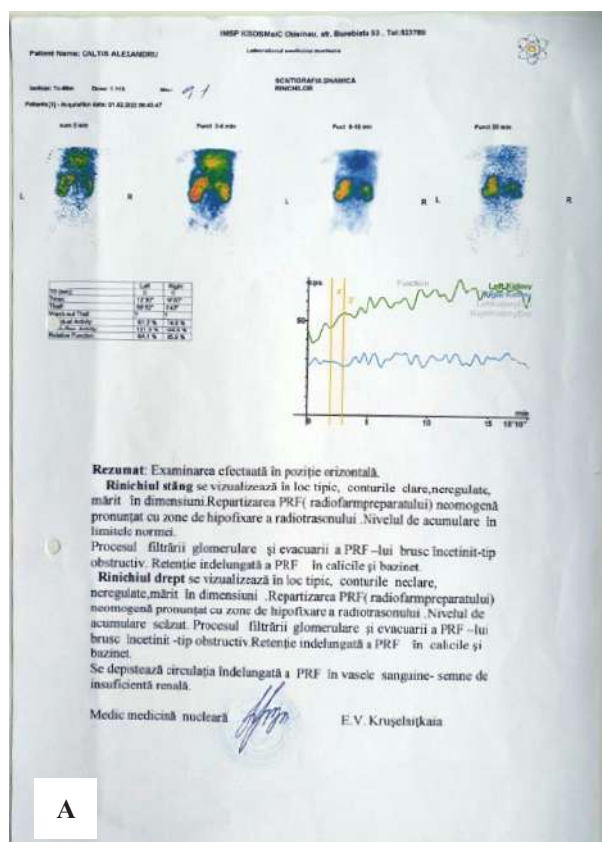


Fig. 1. Particularități funcționale și imagistice. A) Scintigrafia renală.; B) Urografia intravenoasă

Astfel, s-a stabilit diagnosticul clinic preoperator: *Megaureterohidronefroză obstructivă bilaterală, gr. III. Pielonefrită recidivantă. Diverticuli vezicali bilaterali. Boala cronică renală, gr. I.*

Luând în considerație diagnosticul și starea copilului se decide asupra intervenției chirurgicale.

Pe 14.03.22 s-a efectuat intervenția chirurgicală: Rezecția treimeii inferioare a ureterului pe dreapta, ureterocisto-neoanastomoză procedeu Mo-bly pe dreapta, rezecția diverticulului vezical pe dreapta, Reimplantarea ureterului

în vezica urinară, unilateral. La deschiderea spațiului paravezical, a fost depistat ureterul enorm dilatat, până la 2,5 cm, capacitate slabă de contracție. Pe peretele lateral al vezicii urinare, separat de locul implantării ureterului în vezica urinară s-a depistat un diverticul vezical cu diametrul 0,7x0,7cm.

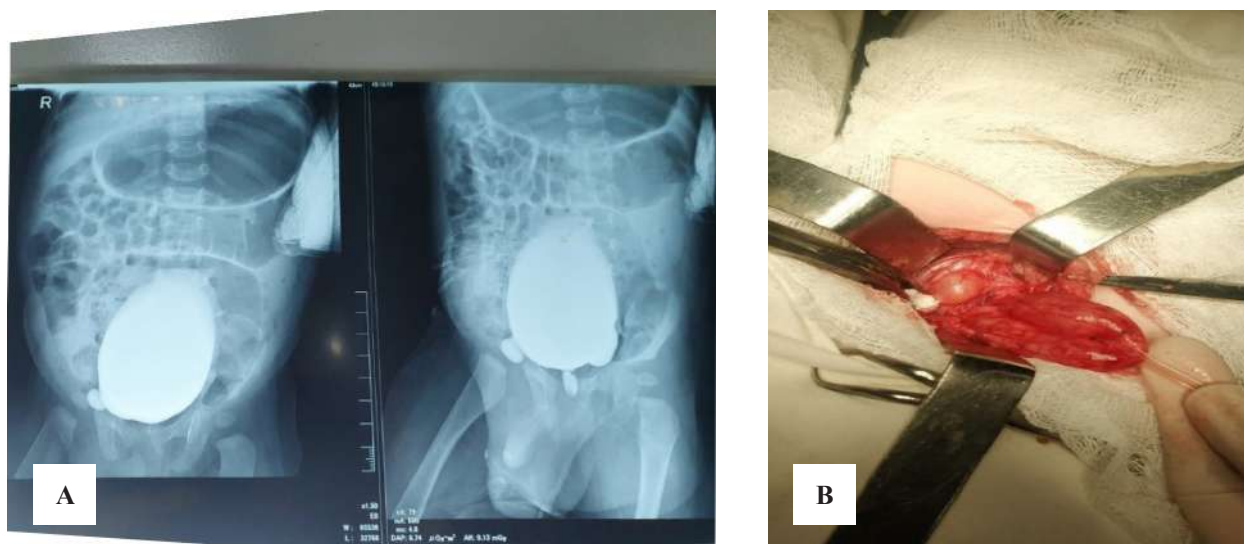


Fig. 2. Particularități funcționale imagistice și intraoperatorii. A) Cistografia micțională cu vizualizarea vezicii bine contrastate și prezența diverticulului în regiunea inferioară a vezicii urinare bilateral. B) Aspect intraoperator. Megaureter pe dreapta.

S-a efectuat ligaturarea ureterului în zona de implantare a lui în vezica urinară. Ureterul a fost rezectat. Orificiul ureterului era foarte mic ca un “vârf de ac”, urina se elimina cu efort. Urina pe tot parcursul intervenției chirurgicale din ureter practic nu s-a evacuat. A fost secționat detrusorul vezicii urinare spre apexul vezicii urinare pe un traiect de 3 cm. Ureterul ulterior a fost așezat pe mucoasa prolabantă a vezicii urinare. Detrusorul secționat și suturat deasupra ureterului cu asigurarea protecției antireflux. Efectuată ureterocistoneoanastomoză procedeu Mo-bly. Ureterul după plastie se contractă foarte slab. S-a efectuat ulterior și diverticulectomia vezicală cu suturarea stratului muscular în locul defectului fără implicarea mucoasei.

Diagnosticul postoperator: *Megaureterohidronefroză obstructivă bilaterală, gr. III cu diminuarea funcției renale bilaterale. Diverticul al vezicii urinare pe dreapta. Pielonefrită recidivantă. Boala cronică renală gr. I*

Materialul postoperator s-a prezentat la examenul morfo-patologic. Marcajul de orientare histologică a constituit 2 segmente de ureter cu dimensiunile 0,7x0,6cm cu grosimea peretelui de 0,2cm și un altul în limite de 0,3x0,6cm cu aceeași grosime. Diverticulul dimensional 0,7x0,6cm cu grosime a pereților 0,1-0,2cm.

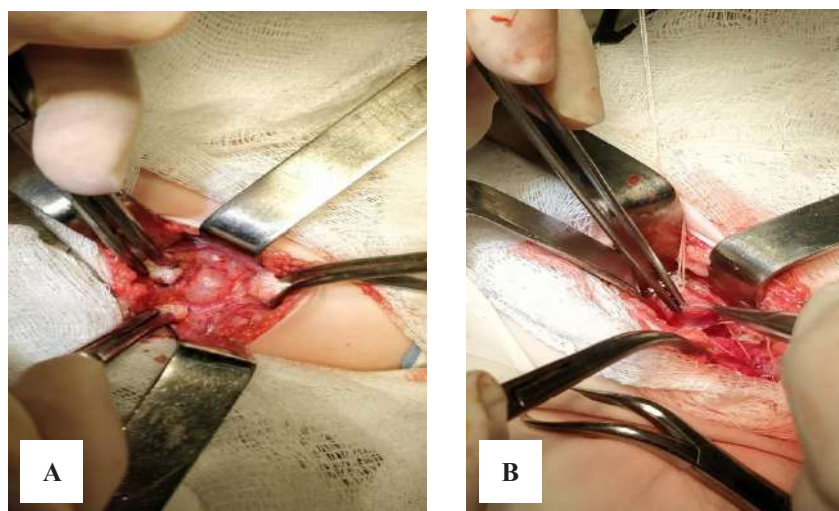


Fig. 3. Aspect de ansamblu intraoperator: A) Diverticul al vezicii urinare pe dreapta; B) Excizia diverticulului vezical

Explorările macroscopice și histologice efectuate prin metoda uzuală hematoxilină-eozină au confirmat prezența anormalităților histologice structurale în segmentele ureterale și a structurii diverticuloase. La nivel de uretere a fost prezentă o dezorganizare a pliației mucoasei, displazie fibro-musculară caracterizată prin prezența aplaziei și hipoplaziei asimetrice a musculaturii, predominarea țesutului conjunctiv, concomitent la nivelul submucoasei

atestând-se leziuni inflamatorii mononucleare, inclusiv perivasculare. Examenul structurii diverticuloase a atestat o variație de grosime parietală a diverticulului, în mare parte prezentat de țesut conjunctiv lax și lipsit de tunica musculară, ultima fiind prezentă în aspecte insule mici musculare unice sau miocite dispersate în țesut conjunctiv, învelișul epitelial urotelial cu zone de descumare superficială.

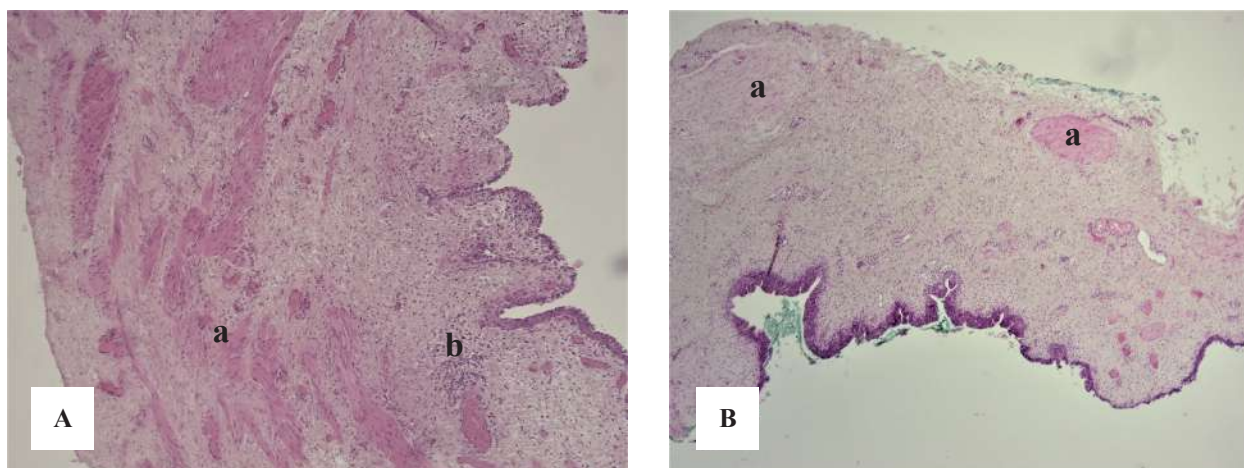


Fig. 4. Aspecte histologice ale ureterului și diverticulului. A) Ureterul - dezordonarea musculaturii expuse în fascicule aplaziate și hipertrofice (a) în masă abundentă de țesut conjunctiv, infiltrate neutrofile la nivelul ureteliului și perivascular în submucoasă (b); B) Diverticulul - insule musculare unice (a) dispersate (hipotrofiate și în atrofie moderată incluse haotic în masa de țesut conjunctiv lax x100. Colorație H&E.

Discuții. Deși în literatură vârsta cea mai frecventă de diagnosticare se propune a fi cea între trei și șapte ani (Celebi), în cazul descris mai sus, diagnosticul s-a stabilit la o vârstă mult mai mică, ca rezultat al simptomatologiei prezentate de dezvoltarea infecției urinare. Despre persistența infecției au dovedit puseele febrile 38-39°C, agitație, neliniștea precum și durerile colicative în abdomen. De asemenea, au fost prezente modificări în hemoleucograma pacientului cu leucocitoză, neutrofilie și devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH crescut precum și în analiza generală a urinei - leucociturie, proteinurie, mucozități, bacterii.

Infecția urinară fiind una din cele mai frecvente afecțiuni renale la copii și a doua cea mai frecventă după cea respiratorie, fiind studiată sistematic a condus la creșterea frecvenței diagnosticării diverticuliilor vezicii urinare de la 0,7% la 1,7% [9]. Predominant sunt diagnosticați la genul masculin, conform unor teorii, datorită faptului că băieții eliberează urina la presiuni mai mari. Appearu-Mensah și al. descrie trei cazuri de diverticuli giganti, la trei copii de sex masculin [1,4]. Diverticuliile vezicii urinare, în general, se golesc prost în timpul micțiunii, lăsând

un volum mare de urină reziduală post-micțională ceea ce favorizează în mod direct producerea infecției [10].

Alternativ, diverticuliile vezicii urinare, în special cei din apropierea orificiului ureteral, pot încorpora canalul ureteral, rezultând RVU. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă diverticuliile paraureterali provoacă reflux sau sunt doar asociați cu acesta. În literatură, incidența RVU în asociere cu diverticulul paraureteral variază de la 5% la 100%, în timp ce incidența refluxului primar asociat cu diverticulul paraureteral variază de la 8% la 13% [3].

În studiul nostru, la cistografia micțională megauretero-hidronefroza nu a putut fi corelată cu un RVU, or acesta depinde mult de raportul diverticulului față de orificiul ureteral, la pacientul dat acesta se afla separat de locul de implantare a ureterului. În studiile științifice însă prezența diverticulului ar putea fi cauza creșterii presiunii la nivelul vezicii urinare și respectiv în regiunea distală a ureterului, după cum este descris aspectul de pânză la urografia intravenoasă. Obstrucția este descrisă și în protocolul operator ca orificiul ureteral extrem de mic „ca un vârf de ac”. În favoarea acestora sunt și rezultatele

examenelor instrumentale cu observarea reținerii PRF la nivelul calicelor și bazinetelor.

În asociere cu obstrucția ureterală, diverticuli vezicii urinare pot duce la displazie renală ipsilaterală și pot, de asemenea, obstrucționa orificiul ureteral contralateral. Este posibil ca obstrucția să fie cauzată de compresia ureterală directă de către diverticul; inflamație sau infecție care duce la fibroză peridiverticulară și ureterală sau hipomuscularitate intrinsecă a ureterelor distale și a joncțiunii ureterovezicale, care duc la obstrucția funcțională a joncțiunii ureterovezicale [3].

Diverticuli vezicali se pot mări în măsura în care comprimă colul vezicii urinare sau uretra proximală. Se poate dezvolta un cerc vicios în care rezistența crescută la evacuare favorizează umplerea în continuare a diverticului, ducând la creșterea dimensiunilor diverticului și, în consecință, la creșterea obstrucției. Ei pot deveni atât de mari încât herniază prin canalul femural sau inghinal.

Amar a observat că, la fete, în special cele cu diverticuli mici, refluxul asociat se rezolvă spontan pe măsură ce vezica urinară se maturizează, în schimb la băieți, diverticuli tindeau să fie mai mari, iar refluxul asociat a fost mai puțin probabil să dispară. Astfel, încă din trecut se practică excizia diverticului cu reimplantarea ureterului, operație efectuată și în cazul nostru, prin incizie suprapubiană pe dreapta. În literatură sunt descrise și tehnici endoscopice transuretrale [5,7].

Concluzii

1. Diverticulul vezicii urinare reprezintă o cauză directă de dezvoltare a infecției urinare, astfel orice semn de infecție a tractului urinar trebuie investigat minuțios.
2. Ureterohidronefroza ar putea fi o consecință a dezvoltării diverticului vezical, în dependență de localizarea acestuia.
3. Standardul de aur în depistarea diverticului vezical îl reprezintă cistografia micțională.
4. Complicațiile unui diverticul nerezolvat pot fi diverse, în ultimă instanță cu insuficiență renală sau ruptura diverticului, astfel implicarea chirurgicală este imperioasă.

Bibliografie

1. Appeadu-Mensah, A. A. J. Hesse, Mensah B. Yaw1. Giant bladder diverticulum: a rare cause of bladder outlet obstruction in children. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2012. 9:83-7.
2. Brian Wosnitzer, MD1. Bladder diverticulitis on PET/CT in Elsevier. *Radiol. Case. Rep.* 2012; 7(2): 673.

3. Hiep T. Nguyen and Bartley G. Cilento Jr. Bladder diverticula, urachal anomalies, and other uncommon anomalies of the bladder. 2010. Pages 416-424.

4. Jose Maria Garat, Oriol Angerri, Jorge Caffaratti, Primary congenital bladder diverticula in children in the *Pediatric Urology*. 2007. Volume 70, issue 5, p984-988.

5. Khanh N. Pham, MD, Claudio Jeldres, MD, Thomas Hefty, Endoscopic management of bladder diverticula in the *Rev Urol.* 2016; 18(2): 114-117.

6. Minki Baek, Mesrur Selcuk Silay & Chester J. Koh. Management of bladder diverticula in the pediatric population in the Springer Link. *Pediatric bladder dysfunction* (SJ Hodges, Section Editor). *Current bladder dysfunction reports*. 2016. Volume 11, pages: 205-210.

7. Rachid Khemakhem 1, Sofiane Ghorbel, Said Jlidi. Management of congenital bladder diverticulum in children: a report of seven cases. *Afr. J. Paediatr. Surg.* Apr-Jun 2013. 10(2):160-3.

8. Robert M. Kliegman MD (Author), Joseph St. Geme MD. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2021. Cap. 556. Pag.: 11025-29.

9. S. Celebi b, S. Sander a, O. Kuzdan b, Current diagnosis and management of primary isolated bladder diverticula in children in the *Journal of Pediatric Urology* (2015) 11, 61. e1e 61.e5

10. S Vaddi, VR Pogula, R Devraj, and AV Sreedhar. Congenital bladder diverticulum – a rare adult presentation in the *J. Surg. Case. Rep.* 2011. (4): 8.

© CIUNTU ANGELA, BENIȘ SVETLANA, GAVRILUȚA VALERIU, JANA BERNIC, BALUȚEL TATIANA,
SERGIU POSTOLACHE

CIUNTU ANGELA, BENIȘ SVETLANA, GAVRILUȚA VALERIU,
JANA BERNIC, BALUȚEL TATIANA, SERGIU POSTOLACHE

EVOLUȚIA REFLUXULUI VEZICO-URETERAL SPRE BOALA CRONICĂ RENALĂ

*IMSP Institutul Mamei și Copilului,
USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie*

REZUMAT

Cuvinte cheie: reflux vezico-ureteral, infecție a tractului urinar, boala cronică renală.

Refluxul vezico-ureteral (RVU) ocupă un loc deosebit de important în structura cauzei bolii cronice renale (BCR) la copii. Evoluția silențioasă a RVU determină diagnosticarea tardivă, cu implicarea numeroaselor complicații și necesitatea terapiei de substituție renală (RRT). Standardul de aur în diagnosticul RVU, reprezintă cistografia micțională. Profilaxia antibacteriană de durată se recomandă la copiii cu vârsta < 1 an, și abordare selectivă la copiii mai mari, în funcție de severitatea RVU, recurența ITU, prezența disfuncției vezicii urinare și alte anomalii corticale renale, s-a dovedit a fi eficientă în reducerea incidenței infecțiilor urinare recurente. Totuși intervenția chirurgicală de reimplantare ureterală ar trebui luată în considerare ca cea mai eficientă metodă de tratament pe termen lung.

SUMMARY

THE EVOLUTION OF BLADDER-URETHRAL REFLUX TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: bladder-ureteral reflux, urinary tract infection, chronic kidney disease.

Bladder-ureteral reflux (VUR) occupies a particularly important place in the structure of the cause of chronic kidney disease (CKD) in children. The silent evolution of VUR determines the late diagnosis, with the implication of numerous complications and the need for renal replacement therapy (RRT). The gold standard in the diagnosis of VUR is urinary cystography. Prolonged antibacterial prophylaxis is recommended in children <1 year of age, and selective treatment in older children, depending on the severity of VUR, recurrence of UTI, bladder dysfunction and other renal cortical abnormalities, has been shown to be effective in reducing the incidence of infections. recurrent urination. However, urethral reimplantation surgery should be considered as the most effective long-term treatment method.

РЕЗЮМЕ

ЭВОЛЮЦИЯ ПУЗЫРНО- МОЧЕТОЧНИКОГО РЕФЛЮКСА К ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, инфекция мочевыводящих путей, хроническая болезнь почек.

Особо важное место в структуре причин хронической болезни почек (ХБП) у детей занимает пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМО). Эволюция ПМО определяет позднюю диагностику с вовлечением многочисленных осложнений и необходимостью заместительной почечной терапии (ЗПТ). Золотым стандартом в диагностике РВУ является микционная цистография. Детям в возрасте до 1 года рекомендуется длительная антибактериальная профилактика, а селективное лечение детей старшего возраста, в зависимости от тяжести ПМР, рецидива ИМП, дисфункции мочевого пузыря и других аномалий коркового слоя почек, показало свою

эффективность в снижении частоты инфекции, рецидивов. Тем не менее, операцию по реимплантации уретры следует рассматривать как наиболее эффективный метод долгосрочного лечения.

Introducere. Refluxul vezico-ureteral (RVU) este cea mai frecventă malformație congenitală urinară a copilului, cu o prevalență de aproximativ 1% la nou-născuți, caracterizată prin fluxul retrograd de urină din vezica urinară spre calicele renale sau către rinichi (reflux intra-renal). Se poate produce prin unul sau ambele uretere din cauza incompetenței mecanismului de valvă a joncțiunii uretero-vezicale sau ca urmare a anomaliilor anatomice la nivelul vezicii urinare și a uretrei posterioare [9,11].

RVU constituie un factor de risc pentru pielonefrită recurentă și cicatrici renale ulterioare. Studiile recente au demonstrat o incidență de aproximativ două ori mai mare a leziunilor corticale renale în cazul asocierii RVU cu infecția tractului urinar (ITU) (45%), spre deosebire de ITU fără RVU (24%) [8,9].

Riscul de cicatrici renale crește odată cu severitatea refluxului. Conform studiului *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), a fost demonstrat o creștere a cicatricilor renale ulterioare detectate prin scintigrafia renală cu acid dimercaptosuccinic (DMSA), cu o rată de la 4 până la 11% după 2 ani de supraveghere medicală [5].

Conform raportului *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), nefropatia de reflux (RN) reprezintă a patra cea mai frecventă cauză de BCR la 8,4% dintre copii, fiind prezentă la 5,2% dintre pacienții transplantați și 3,5% la cei dializați. Rezultatele studiului *Chronic Kidney Disease in Children* (CKiD) efectuat pe un lot de 586 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani, cu rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) de 30-90 ml/min/1,73 m², a raportat că RN a fost principala cauză a BCR la 87 (14,8%) pacienți, constituind astfel 19% dintre pacienți cu etiologie nonglomerulară a BCR [15].

Studiile efectuate de Matoo, Canoe și colab. au raportat prezența leziunilor renale la copii cu RVU în 67% cazuri și la 16% fără RVU. Conform altor studii efectuate de Amornrat., a fost demonstrat că asocierea RVU și ITU, crește incidența leziunilor renale cu 30%-56% [8].

Scopul studiului: a prezenta particularitățile clinico-evolutive a refluxului vezicorenal și bolii cronice renale la un copil cu anamnestice agravat și afectare multisistemică.

Material și metode. Se descrie un caz clinic la un pacient în vârstă de 10 ani, de sex masculin, internat în secția Nefrologie a IMSP IMC cu acuze la dureri abdominale periodice, dureri lombare, subfebrilitate și oboseală

permanentă. Din anamneza bolii se atestă că în rezultatul unui examen profilactic au fost înregistrate valori crescute ale ureei (19,02 mmol/l) și creatininei (247,8 mmol/l). *Ultrasonografia renală* (2021): rinichiul drept - 66x31mm, parenchimul drept - 6-7mm, rinichiul stâng - 64x30mm, parenchimul stâng - 6-7mm. Copilul a fost internat în secția Urologie a IMSP IMC pentru examinarea clinico-paraclinică (cistografie micțională, urografie i/venoasă, scintigrafie renală, determinarea funcției renale) și elaborarea tacticii de tratament.

Examinarea clinic-paraclinică a stabilit diagnosticul de: Anomalie congenitală reno-urinară. Reflux vezico-ureteral gr. I pe dreapta, gr. III- IV pe stânga. Boală cronică renală gr. III. Anemie gr. I. A fost inițiat tratament conservator (uroseptice, cateterismul periodic al vezicii urinare, antioxidante, antihipertensive, preparate de fier, enterosorbenți, corecția dereglărilor metabolice și electrolitice).

Din anamneza vieții se menționează: copil născut de la sarcina a-3-a, nașterea a 2-a, la termen de 39 săptămâni, pe cale naturală, prezentație pelvină. Masa - 2380g, talia - 45cm, perimetrul cranian 34 cm, scorul Apgar 7/8 puncte. Sarcina a decurs pe fon de iminență de naștere prematură, pielonefrită cronică, anemie gr. I, infecție virală cu cytomegalovirus (CMV). Copilul a fost alimentat artificial. La a 8-a zi de la naștere copilul a fost transferat în secția Patologia nou-născuților în stare generală gravă, unde a fost stabilit diagnosticul clinic: Malformație congenitală de cord (MCC). Ventriculul drept cu cale dublă de ieșire (VDCDE). Pneumonie congenitală pe dreapta. Retard în dezvoltare intrauterină. Infecție virală cu cytomegalovirus (CMV) generalizată. La vârsta de 4 ani a suportat corecția radicală a MCC VDCDE, Plastia tractului de eiecție a ventriculului drept, Plastia trunchiului arterei pulmonare. La vârsta de 2 luni a fost diagnosticat cu Encefalopatie perinatală, hipoxico-ischemică. Retard psihomotor. Ulterior la vârsta de 4-5 ani se constată: Retard mental și verbal sever. Sindrom neurotic. Enurezis.

Examenul obiectiv determină masa 34,2kg (P 43, Z -0,17); talia - 123cm (P <1, Z-2,95) *talie foarte mică*; IMC 22,6 (P 95, Z 1,64); IP-1,09; IS-0,87; IN-1,46. Tegumentele palide, uscate, turgorul și elasticitatea diminuate. Prezența cearcănelor suborbitale. Auscultativ, în pulmoni murmur vezicular bilateral (FR- 20/min, SpO2-97%), zgomotele cardiace ritmice, clare (FCC- 87/min, TA 120/60 mmHg). Abdomenul moale, indolor la palpare. Scaunul regulat, oformat. Mictiile indolore.

Rezultate. *Hemoleucograma* a constatat o scădere a hemoglobinei și eritrocitelor, leucocitoză cu neutrofilie și devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH sporit, ceea ce indică persistența unui proces inflamator, apreciind următoarele valori: hemoglobina 76.0 g/l, eritrocite – $2,4 \times 10^{12}/l$, leucocite $11.1 \times 10^9/l$, hematocritul – 26,4%, trombocite – $242 \times 10^9/l$, nesegmentate – 8%, segmentate – 72%, eozinofile – 2%, limfocite – 10%, monocite – 2%, VSH – 30 mm/h.

În examenul biochimic al sângelui se atestă valori crescute ale indicilor metabolismului azotat, ureea înregistrând valori de 34,5 mmol/l, iar creatinina – 404 $\mu\text{mol/l}$, Rata Filtrării Glomerulare (RFG) – 11 ml/min/1,73 m². Indicii metabolismului proteic au valori relativ normale, cu proteina totală – 71,4 g/l, albumina – 46,8 g/l. Metabolismul lipidic caracterizat prin β -lipoproteidele – 43 unități, trigliceridele – 1,5 mmol/l, colesterol total – 3,55 mmol/l. Marcherii hepatici cu valori în limitele normei, bilirubina totală – 9,6 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina directă – 0,8 $\mu\text{mol/l}$, ALAT – 11 U/l, ASAT – 17 U/l, glucoza – 4,4 mmol/l, amilaza – 165 U/L. Ionograma înregistrează hipercalemie, hipernatremie și hipermagnezie cu valorile ale potasiului – 6,39 mmol/l, sodiului – 151 mmol/l, magneziului – 1,53 $\mu\text{mol/l}$. Calciul și fierul cu valori în limitele normei Ca^{++} – 2.41 mmol/l, Fe – 14.69 $\mu\text{mol/l}$. Dozarea parathormonului – 300 pg/ml.

Echilibrul acido-bazic cu acidoză metabolică decompensată: pH 7,2; HCO_3^- scăzut – 13,7 mmol/l; pCO_2 scăzut 33,2 mmol/l; Clor crescut 108%; deficit bazic – 13,7 mmol/l.

Examenul sumar al urinei: Epiteliu plat – 6-7 în câmpul de vedre, leucocite – 12-15 în câmpul de vedre. *Examen bacteriologic al urinei:* creștere nu se atestă.

Ultrasonografia renală (2022): rinichiul drept – 41×28 mm, rinichiul stâng – 50×27 mm, parenchimul pe dreapta – 9 mm, pe stânga – 10 mm, ecogenitatea sporită relativ. Bazinetele drept – 2 mm, stâng – 3 mm.

Ultrasonografia organelor interne: Ficatul: lob drept – 107 mm, lob stâng – 52 mm, contur regulat, ecogenitate sporită relativ, structură omogenă. Vezica biliară: lungime – 42 mm, lățime – 17 mm, pereții îngroșați, conținut neomogen. Multipli calculi, de diferite dimensiuni (până la 8 mm). Pancreasul cu contur șters, structură omogenă. Splina: lungime – 76 mm, lățime – 35 mm, contur regulat, omogenă.

Scintigrafia renală (2022): Rinichiul drept se vizualizează la loc tipic, cu contur neclar, micșorat în dimensiuni. Repartizarea radiofarmaceuticului în el este neuniformă. Procesul de filtrație glomerulară și excreție sunt diminuate pronunțat. Rinichiul stâng se determină la loc tipic,

cu contur neclar, micșorat în dimensiuni. Repartizarea radiofarmaceuticului în el este neuniformă. Procesul de filtrație glomerulară și excreție sunt diminuate pronunțat. Se depistează circulația îndelungată a PRF în vasele sanguine – *semne de insuficiență renală*.

Cistografia ascendentă (2022): Vezica urinară bine contrastată, cu contur clar, de formă ovală. Uretra se vizualizează pe tot traiectul. Reflux vezico-renal pe dreapta gr. I, pe stânga gr. III-IV.

Ecocardiografia cordului (2022): Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului VS în limitele normei. Insuficiență mitrală gr. I. Insuficiență aortică gr. I. Insuficiență tricupidă gr. I. Insuficiență pulmonară gr. I.

Electrocardiograma (2022): Ritm sinusal. Axa electrică a cordului verticală. Dereglarea proceselor de repolarizare.

Consultat de cardiolog: MCC. Stare după corecția radicală a VDCDE. IC CF II NYHA cu fracția de ejeție păstrată. Consultat de neuropediatru: Retard mental sever. Nistagm bilateral. Consultat de gastrolog: Colecistită cronică calculoasă. Afecțiune secundară a pancreasului. Consultat de endocrinolog: Hipostatură proporțională secundară.

Având în vedere datele anamnestice, clinice, paraclinice au permis stabilirea diagnosticului clinic de: Anomalie congenitală reno-ureterală: Reflux vezico-renal pe dreapta gr. I, pe stânga gr. III-IV. Pielonefrită cronică, secundară recidivantă. Boală cronică renală gr. V. Anemie gr. III. Colecistită cronică calculoasă. Afecțiune secundară a pancreasului. Retard mental sever. Nistagm bilateral. MCC. Stare după corecție radicală a VDCDE. IC CF II NYHA cu fracția de ejeție păstrată. Hipostatură proporțională secundară.

Tratamentul a inclus terapia de substituție a funcției renale prin hemodializă cronică, tratament antihipertensiv, angioprotector și antiagregant, eritropoetină umană recombinaată, antioxidante.

Discuții. Conform studiilor efectuate de Ishikura și coaut. factorii de risc pentru progresia către insuficiența renală terminală includ: RVU secundar, prezența valvei uretrale posterioară, pubertatea, stadiile 4 și 5 ale BCR, proteinuria [6].

Riscul de cicatrizare renală care implică mai mult de 25% din parenchimul renal este semnificativ mai mare la pacienții cu RVU de gradul III-IV (40%) comparativ cu cei de gradul I-II (14%) sau fără RVU (6%). Cicatrizarea renală este responsabilă pentru 5%-10% din cazurile de BCR stadiu terminal la copii și adulți. BCR la copii se soldează

cu afectare multisistemică, interferând cu procesele de creștere și dezvoltare ca rezultat al dereglărilor metabolice și neurohormonale [12].

Anemia este descrisă în literatura de specialitate ca cea mai frecventă complicație a BCR, prevalența fiind de 73% în stadiul III, 87% în stadiul IV și >93% în stadiul V [10]. Hipertensiunea se detectă în 50-60% cazuri, în special la copii în stadiul 4-5 al BCR [7].

Tulburarea creșterii apare la 35% dintre copiii cu stadiile 2-4 de BCR. Deși calculând IMC (22,6; P 95; Z 1,64), am obținut o valoare care ar sugera tendință spre obezitate, evaluând toți indicii antropometrici, observăm un retard în dezvoltare staturală, în special talia cu un deficit de două deviații standard. Potrivit studiilor efectuate de Harambat și al., 43% dintre pacienții cu BCR stadiu terminal cu debut în copilărie nu ating o înălțime adultă corespunzătoare [7].

Cistografia micțională este standardul principal utilizat în diagnosticarea RVU. Oferă informații anatomice detaliate, permițând determinarea prezenței/absenței RVU, precum și gradul de severitate în funcție de clasificarea internațională.

Scintigrafia renală ^{99m}Tc-DMSA reprezintă un test de imagistică standard utilizat pentru diagnosticarea afectării parenchimului renal și evaluarea funcției renale divizate și a cicatricilor renale la pacienții cu RVU [1, 11].

Conform studiului RIVUR, riscul de infecție recurentă a fost redus cu 50% față de placebo în rândul pacienților cu RUV cu unul sau două episoade de infecții urinare anterioare [5]. În mod similar, într-un studiu randomizat suedez, care a comparat profilaxia cu antibiotice cu injectarea endoscopică la copiii cu RVU, incidența infecțiilor febrile, recurente ale tractului urinar a fost semnificativ mai mică la fetele care au primit profilaxie cu antibiotice față de grupul de observație (19 față de 57% într-o perioadă mediană de 2 ani; p = 0,0002) [2].

Ghidurile EAU recomandă profilaxia cu antibiotice ca tratament inițial pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani cu RVU de gradul III-V, deși reimplantarea ureterală ar trebui luată în considerare ca o alternativă la cei cu RVU de grad înalt [11, 17]. Studiul RIVUR, cât și alte studii au raportat că tratamentul întârziat al ITU crește riscul de cicatrizare renală [5, 15]. În ciuda datelor care arată posibilele beneficii ale tratamentului cu antibiotice, este important să se ia în considerare faptul că RVU persistă adesea ani de zile, ceea ce înseamnă că profilaxia cu antibiotice este adesea necesară pentru o perioadă prelungită. În contradicție cu studiile de mai sus, o revizuire Cochrane din 2019 a raportat că profilaxia cu antibiotice

pe termen lung „face o diferență mică sau deloc în ceea ce privește riscul de a repeta ITU care să cauzeze o stare de rău” [18].

Într-o meta-analiză publicată în 2016, rata de rezoluție globală a variat între 71 și 83%, în funcție de tehnica de injectare (Injectie endoscopică). Studiile cu urmărire pe termen lung (3-22 de ani, în cea mai mare parte efectuate cu NASHA/Dx (Deflux)) au raportat în mod similar rate de rezoluție cuprinse între 69 și 100% [3].

Prezența cicatricilor renale, prezența disfuncției vezicii urinare și a intestinului, antecedentele de ITU și RVU de grad înalt a fost, de asemenea, asociată cu un risc semnificativ crescut de eșec al tratamentului [4].

Reimplantarea ureterală este asociată cu rate de rezoluție înaltă (>90%) în RVU de grad ≤ IV [14] fiind indicată pentru pacienții care nu răspund la tratamentul endoscopic și, de asemenea, fiind recomandată ca intervenție de primă linie în grupurile cu risc ridicat (copii cu vârsta >1 an cu reflux de gradul IV, V și cei cu vârsta >5 ani cu gradul III bilateral) [19].

După rezoluția RVU, fie spontan sau prin intervenție chirurgicală, evaluarea clinico-paraclinică, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, taliei, greutateii, funcției renale și a sumarului urinei este recomandată anual, în cazul modificărilor anormale renale prezente la ultrasonografia renală sau scanare cu DMSA [13].

Concluzii.

Monitorizarea permanentă a stării de sănătate și a evoluției bolii la pacienții cu RVU, aplicarea tratamentului antibacterian precoce va permite prevenirea leziunilor renale pe termen lung și dezvoltarea complicațiilor prin cicatrici renale, hipertensiune arterială și boală renală cronică (BRC) terminală.

Bibliografie

1. Aeddula NR, Baradhi KM. Reflux Nephropathy. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021.
2. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. J Urol. 2010; 184:286-91.
3. Friedmacher F, Colhoun E, Puri P. Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid as first line treatment in 851 consecutive children with high grade vesicoureteral reflux: efficacy and long-term results. J Urol. 2018; 200:650-5.

4. Göran Läckgren et al. Management of Vesicoureteral Reflux: What Have We Learned Over the Last 20 Years? *Front. Pediatr.*, 2021; 9: 650326.31
5. Hoberman A., Greenfield SP, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. RIVUR Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2014; 370:2367.
6. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Nakai H, Ito S, Harada R, et al. Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:105-12.
7. Jurat'e Masalskien'e, Šarunas Rudaitis, Renata Vitkevic. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children: A Report from Lithuania in the Medicina 2021; 57, 112.
8. Mathews, R., & Mattoo, T. K. Primary Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier Inc. 2010;738-747.
9. Mattoo TK., Chesney RW., Greenfield SP., et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:54.
10. Meredith A. Atkinson¹ & Bradley A. Warady². Anemia in chronic kidney disease in the *Pediatr. Nephrol.* Springer Link. 2017.
11. Miyakita H., Hayashi Y., Mitsui T., et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *International Journal of Urology.* 2020; 27: 480-490.
12. Peters CA., Skoog SJ., et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *AUA Journals.* 2017;30.
13. Silay MS, Turan T, Kayali Y, Basibuyuk I, Gunaydin B, Caskurlu T, et al. Comparison of intravesical (Cohen) and extravesical (Lich-Gregoir) ureteroneocystostomy in the treatment of unilateral primary vesicoureteric reflux in children. *J Pediatr Urol.* 2018; 14:65.e1-e4
14. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr.* 2016; 170:848-54.
15. Tej K. Mattoo and Marva Moxey-Mimsb. *Reflux Nephropathy* in Elsevier. 2020; 826-835
16. Tekgöl S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012; 62:534-42.
17. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2:CD001532.
18. Yeung CK, Chowdhary SK, Sreedhar B. Minimally invasive management for vesicoureteral reflux in infants and young children. *Clin Perinatol.* 2017; 44:835-49.

SVETLANA LIUBARSCAIA^{1,2}, TATIANA RABA², OLGA TIHAI^{1,2}

MANIFESTĂRI HEPATICE LA PACIENȚII CU INFECȚIA SARS-COV-2

¹Spitalul Clinic Municipal pentru Copii “Valentin Ignatenco”, Chișinău, Republica Moldova

²Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

SUMMARY

HEPATIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

Keywords: COVID-19, liver damage, children

Currently, SARS-CoV-2 infection is considered a systemic disease affecting the immune system, which primarily affects the lungs as well as the heart, central nervous system, kidneys, intestines, liver and spleen. Recent studies have shown that hepatic impairment and the presence of biochemical changes in liver function in 14-53% of adult patients with SARS-CoV-2. Hepatic impairment in patients infected with SARS-CoV-2 may be due to the direct effect of the virus on hepatocytes or the secondary effect of factors such as systemic inflammatory response of the infected organism, hypoxia (associated with lung damage), multiple organ failure, or of abusive treatment with the use of overlapping and hepatotoxic drugs. The purpose of this paper is to present, based on a clinical case, the clinical and paraclinical manifestations of liver damage in a 12-year-old child infected with SARS - CoV-2 hospitalized at the Municipal Children's Clinical Hospital “Valentin Ignatenco”, Republic of Moldova.

РЕЗЮМЕ

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-VOC-2

Ключевые слова: COVID-19, поражение печени, дети.

В настоящее время инфекция SARS-CoV-2 считается системным заболеванием, поражающим иммунную систему, которое в первую очередь поражает легкие, а также сердце, центральную нервную систему, почки, кишечник, печень и селезенку. Недавние исследования показали, что печеночная недостаточность и наличие биохимических изменений функции печени у 14-53% взрослых пациентов с SARS-CoV-2. Печеночная недостаточность у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, может быть обусловлена прямым воздействием вируса на гепатоциты или вторичным действием таких факторов, как системная воспалительная реакция инфицированного организма, гипоксия (связанная с поражением легких), полиорганная недостаточность или оскорбительного обращения с использованием перекрывающихся и гепатотоксичных препаратов. Цель данной статьи — представить на основании клинического случая клинические и параклинические проявления поражения печени у 12-летнего ребенка, инфицированного SARS-CoV-2, госпитализированного в детскую муниципальную больницу «Валентин Игнатенко», Республика Молдова.

REZUMAT

Cuvinte cheie: COVID-19, afectarea hepatică, copii

În prezent, infecția SARS-CoV-2 este considerată o boală sistemică cu afectarea sistemului imun, care în primul rând afectează plămânii, precum și cordul, sistemul nervos central, rinichii, intestinalele, ficatul și splina. Studii recente au demonstrat afectarea hepatică și prezența modificărilor biochimice ale funcțiilor ficatului la 14-53% dintre pacienții

adulți cu SARS-CoV-2. Disfuncția hepatică la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 se poate datora efectului direct al virusului asupra hepatocitelor sau celui secundar al unor factori, așa ca răspunsul inflamator sistemic al organismului infectat, instalarea hipoxiei (asociată cu afectarea plămânilor), insuficiența multiplă de organe sau a tratamentului abuziv cu utilizarea medicamentelor cu efecte de suprapunere și hepatotoxice. Scopul acestei lucrări este de a prezenta, în baza unui caz clinic, manifestările clinice și paraclinice ale afectării hepatice la un copil de 12 ani infectat cu SARS-CoV-2 spitalizat în SCMC “Valentin Ignatenco”, Republica Moldova.

Introducere. Infecția SARS-CoV-2 continuă să reprezinte o amenințare pentru sănătatea publică globală. Datele epidemiologice indică faptul că cei mai sensibili la SARS-CoV-2 (sindromul respirator acut sever coronavirus 2) sunt pacienții cu tulburări metabolice și boli cronice. În prezent, COVID-19 este considerată o boală sistemică cu funcția sistemului imunitar afectată, care în primul rând afectează plămânii, precum și inima, rinichii, intestinalele, ficatul și splina. Efectul exact al COVID-19 asupra ficatului rămâne neclar, modificările biochimiei hepatice sunt frecvente și apar în aproximativ 14-53% [1] dintre persoanele infectate cu SARS-CoV-2. Tulburările de biochimie hepatică sunt de obicei caracterizate printr-o creștere moderată (de 1 - 2 ori mai mare de normă) a nivelurilor serice de alaninaminotransferaze (ALT) și aspartataminotransferaze (AST) [2, 3, 4]. Într-un studiu realizat în China, nivelurile AST/ALT au fost crescute la 18,2/19,8% dintre pacienții cu boală ușoară și la 39,4/28,1% dintre pacienții cu boală severă [5]. Un alt studiu din China a arătat rezultate similare: nivelurile AST au fost crescute la 62% dintre pacienții din Unitatea de Terapie Intensivă (ICU) comparativ cu 25% la cei care nu au necesitat tratament în ICU [6]. La pacienții cu boală subclinică, nivelurile AST și ALT au fost crescute la 8,7, respectiv 8,9% dintre pacienți [7]. Mecanismele de afectare a ficatului care apar în timpul infecției cu SARS-CoV-2 nu sunt bine înțelese. Printre principalele efecte patogenetice de leziune a ficatului, trebuie evidențiate:

- afectarea hepatică directă datorată replicării active a virusului în celulele hepatice cu participarea ACE2 ca receptori pentru introducerea în celulă [8];
- inducerea hipoxiei severe, care este considerată una din principalele cauze ale leziunilor hepatice ischemice/hipoxice în cazurile de COVID-19, cu insuficiență pulmonară acută și/sau șoc. Această leziune hepatică este asociată cu acidoza metabolică, supraîncărcarea cu calciu și modificări ale permeabilității membranei mitocondriale și de obicei se manifestă prin citoliză [9, 10];
- activarea imună și inflamația cauzată de citokinele circulante cu inițierea unei “furtuni” de citokine și insuficiență multiplă de organe [11, 12, 13];
- hepatotoxicitatea directă a medicamentelor indicate [5, 14];

- reactivarea bolilor hepatice cornice preexistente (așa ca hepatita cronică virală B, C și E), progresia și decompensarea cirozei hepatice [1, 15].

Cea mai frecventă cauză a afectării ficatului în COVID-19 este asociată cu acțiunea toxică indusă de medicamente, în rezultatul utilizării tratamentului etiotrop al infecției cu SARS-CoV-2 conform protocoalelor clinice aprobate și a terapiei patogenetice pentru COVID-19 [5, 14]. Afectarea hepatică toxică medicamentoasă poate fi întâlnită în 10% din cazuri dintre toate reacțiile adverse datorate utilizării medicamentelor [16]. Există multe medicamente cu efecte cumulative și hepatotoxice, care pot afecta ficatul. Unele dintre ele pot determina o creștere a activității enzimelor hepatice asimptomatic; în alte cazuri, semnele clinice pot fi caracteristice unei hepatite acute. De asemenea, afectarea ficatului poate fi indusă de doza medicamentului utilizat (de exemplu, supradozarea de paracetamol) sau poate să nu fie dependentă de doza medicamentului utilizat.

Afectarea toxică a ficatului poate fi indusă de unele remedii, care pot provoca leziuni hepatice așa ca: antibiotice, medicamente antiinflamatorii și antivirale [17].

Paracetamol (acetaminophen). Paracetamolul, cel mai frecvent medicament utilizat ca antipiretic și antiinflamator, este utilizat în practica medicală fiind prescris de medici, dar și frecvent prin automedicație. Paracetamolul se consideră unul din cel mai frecvent medicament hepatotoxic, cu hepatotoxicitate dependentă de doză. Medicamentul este sigur, dacă este respectat regimul de administrare conform dozei, reieșind din greutatea corporală la o priză sau în 24 de ore. Este necesar de a lua în considerare și posibilitatea efectului de synergism în cazul combinării acestui remediu cu altele, care au efecte de cumulare și hepatotoxicitate. Dacă doza administrată este depășită, probabilitatea dezvoltării hepatitei toxice medicamentoase, uneori în formă fulminantă cu insuficiență acută hepatică este în 50% din cazuri la copii [18]. Este primul medicament antipiretic de alegere în tratamentul infecției cu coronavirus [19]. Efectul advers nedorit al paracetamolului constă în primul rând în hepato și nefrotoxicitate. Toxicitatea este indusă de formarea unor metaboliți derivați ai cisteinei și acidului mercapturic, care se leagă covalent de macromoleculele hepatocitelor,

provocând necroză hepatocelulară. În cazul administrării dozelor terapeutice de paracetamol (10-15 mg/kg priză, nu mai mult de 60 mg/kg pe zi) metabolitul este inactivat de glutatationul endogen și excretat prin rinichi [20, 21].

Probabil, pe lângă hepatotoxicitatea directă a medicamentului, ar trebui identificată separat și posibilitatea dezvoltării unei leziuni hepatice idiosincrazice (mediată imun), cea mai frecventă cauză fiind antibioticele [22].

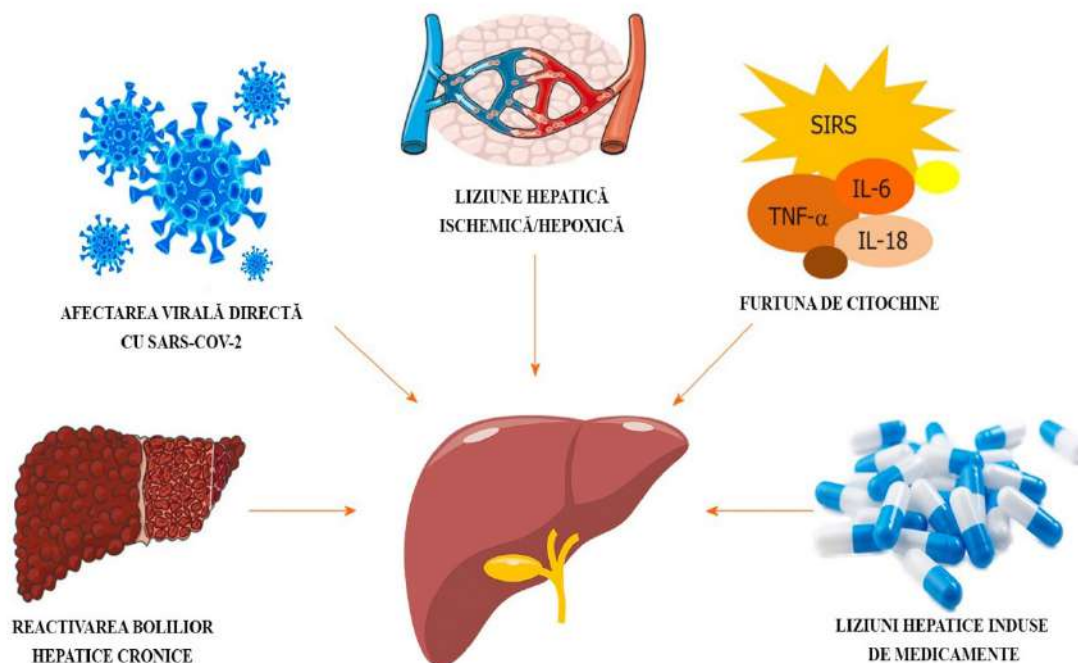


Fig. 1. Etiologia leziunilor hepatice la pacienții cu COVID-19.

(Sursa: Rui-Xu Y., Rui-Dan Z., Jian-Gao F. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. In: J Gastroenterol 2020 Aug 28;26(32):4753-4762, modificată de autor)

Medicamente antimicrobiene. Macrolidele sunt utilizate ca remedii antimicrobiene și la copii pe scară largă în întreaga lume. Se acordă o atenție deosebită monitorizării siguranței și inofensivității acestora. Conform proprietăților farmacologice ale acestor remedii aproape toate macrolidele sunt hepatotoxice cu diferit grad de exprimare. Cu toate acestea, dozele utilizate în practica clinică sunt insuficiente pentru manifestarea efectului hepatotoxic direct al macrolidelor. Pentru dezvoltarea reacțiilor adverse, este necesară prezența factorilor de risc: doze crescute de medicament, predispoziție genetică la hepatotoxicitate, utilizarea concomitentă a câtorva medicamente care potențează efectul advers al macrolidelor, prezența bolii hepatice de bază [18]. Este necesară o atenție specială atunci când sunt prescrise medicamente potențial hepatotoxice în doze maxime, mai ales în practica pediatrică. În literatura de specialitate au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate medicamentoasă indusă de azitromicină și claritromicină [23].

Anticoagulante. Anticoagulantele pot fi una din cauzele cunoscute cu risc potențial de leziune hepatică [24]. De la

aprobarea inițială de către Food and Drug Administration (FDA) în 1939, heparina de sodiu este încă utilizată în practica medicală pe scară largă pentru a preveni și trata trombozele [25]. Utilizarea heparinei a fost asociată cu constatarea mai multor efecte secundare bine documentate. Efectul hepatotoxic al heparinei asupra ficatului este mai rar recunoscut în practica clinică. Creșteri ale nivelurilor de AST și ALT au fost frecvent observate nu numai la administrarea de heparina de sodiu, ci și la heparinele cu greutate moleculară mică [26]. Studii clinice anterioare au sugerat că creșterea nivelurilor transaminazelor apare la aproape 90% dintre pacienții tratați cu heparină [27, 28]. Creșterea nivelurilor transaminazelor de peste 3 ori față de valori normale, indică faptul că aceasta apare la aproximativ 5% dintre pacienții cărora li se administrează heparină nefracționată și la 5%-10% din pacienți, care administrează heparinele cu greutate moleculară mică [29]. Această creștere a nivelului transaminazelor este de obicei temporară și autolimitată, fără apariția unor consecințe pe termen lung.

În consecință, toți pacienții care primesc terapie etiotropă și patogenetică pentru COVID-19 au nevoie de monitorizarea parametrilor hepatici pretratament, pe tot parcursul tratamentului și în perioada de reabilitare postcovid pentru a preveni hepatita severă medicamentoasă atât în stadiul tratamentului activ, cât și în perioada postcovid.

Material și metode. Prezentăm un caz clinic la un copil de 12 ani, care a fost spitalizat în IMPS SCMC “Valentin Ignatenco” în secția Covid-19. Drept suport au servit datele clinice și paraclinice obținute în rezultatul analizei fișei medicale de staționar; datele clinico-paraclinice (rezultatele examenului de laborator, inclusiv hemoleucograma, ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile, proteina totală, indicele de protrombină, fibrinogenul, creatinina, ureea, glicemia, PCR, feritina, D-dimerii). Conform documentației medicale, pacientul a fost confirmat cu infecția Covid-19 prin efectuarea testului rapid Ag SARS-CoV-2 din nazofaringe. Au fost efectuate Rx cutiei toracice, sonografia abdominală, consultațiile medicilor specialiști: neurolog, gastroenterolog – hepatolog, infecționist.

Rezultatele obținute și discuții. Conform istoricului maladiei pacientului F., 12 ani, a avut contact cu mama infectată cu SARS-CoV-2. S-a îmbolnăvit acut pe data de 10.11.2021, când a apărut o slăbiciune severă, creșterea temperaturii corpului până la 39°C, tuse uscată, strănut, rinoree. Mama a autoadministrat pe cont propriu anti-piretice (ibuprofen combinat cu paracetamol), antibiotice (sol. Ceftriaxon i/m), care nu au indus efect clinic. Din cauza creșterii intensității slăbiciunii și persistenței

sindromului febril, mama a solicitat ambulanța, cu spitalizarea urgentă în spital pe data de 20.10.21. Pacientul este monitorizat cu retard psiho-verbal sever, suprapondere de la vârsta de un an. Examenul clinic obiectiv a constatat următoarele: starea generală a pacientului de gravitate medie. T – 38.5°C, FR – 20 r/min., FCC – 116 b/min., SpO₂ – 97%, (SpO₂ 95%-94% la 5-6 zi, când a fost depistată pneumonie acută bilaterală), TA – 120/80 mmHg, greutatea corporală – 67 kg, înălțimea – 147 cm, (percentila >97), IMC – 31 kg/m² (+ 3DS). Tegumentele palide, curate, fără erupții. Mucoasele și sclerele vizibile fără particularități patologice, absența limfadenopatiei periferice. Istmul faringian hiperemiat. Se constată respirația nazală liberă. Auscultativ respirația pulmonară aspră bilateral, fără raluri. Zgomotele inimii sunt clare, ritmice. Abdomenul este moale, indolor la palpare, hepatomegalie + 2,5 +3 cm sub rebordul costal drept, cu margine rotundă, nesensibilă și indoloră, absența ascitei și a splenomegaliei. Tranzitul intestinal este fiziologic. Examenul de laborator a determinat următoarele: leucocitoză 15.88–14.94x10⁹/l (pe fon de pneumonie bilaterală), neutrofilie 68.9 – 72.2%, limfopenie 26.1– 24%, VSH crescută 19–20 mm/h, PCR majorată >12.0 mg/l (pe fon de pneumonie acută), creșterea ALT cu 16 (50.9–487–764 U/l) valori față de cele de referință normală și AST de 3 ori mai mare de normă (55.8 – 113 – 181 U/l), bilirubina generală în limitele normei, creșterea fibrinogenului – 5.3 g/l, niveluri crescute de feritină– 2834 pmol/l și D-dimeri – 762 ng/ml.

Tabelul 1

Datele dinamicii examenului de laborator a pacientului F., băiat, 12 ani.

Indicii de laborator	Data					
	21.10.21 (a 2 zi de boală)	26.10.21 (a 7 zi de boală)	31.10.21 (a 12 zi de boală)	03.11.21 (a 15 zi de boală)	08.11.21 (a 20 zi de boală)	29.11.21 (la a 20 zi după externare)
Hemoglobina (N 110 – 120 g/l)	131	127	146	148	136	138
Eritrocite (N 4,4 – 5,0 x 10 ¹² /l)	4,96	4,91	5,57	5,62	5,15	4,12
Leucocite (N 4,0 – 9,0 x 10 ⁹ /l)	6,10	7,35	15,88	14,94	7,04	7,15
Trombocite (180 – 400 x 10 ⁹ /l)	226	211	397	351	217	382
Neutrofile (N 43.0 – 60.0%)	68,9	72,2	53,7	58,4	59,1	50,4
Limfocite (N 30 – 46.0%)	26,1	24,0	32,5	34,1	29,8	42,1

VSH (N 0 - 10 mm/oră)	19	20	14	16	32	23
PCR, mg/l	negativ	>12,0	negativ	negativ	>21,0	negativ
Proteina totală (N 36 - 60 g/l)	60,1	61,6	-	-	69,9	-
Bilirubina totală (8.5 - 20.5 mmol/l)	4,45	4,72	6,87	6,08	12,72	6,4
ALAT (N 0 - 45 U/l)	43,3	50,9	487,3	764,9	193,7	23
ASAT (N 0 - 45 U/l)	43,2	55,8	113,8	181,6	61,7	21
Glucoza (3.5 - 5.5 mmol/l)	3,76	6,06	4,37	4,57	4,71	4,84
Urea (3,2 - 7,3 mmol/l)	5,52	3,86	6,71	5,49	5,67	-
Creatinina (34 - 65 mmol/l)	59,3	81,2	70,6	57,7	64,8	-
Protrombina (95 - 105 %)	97	99	95	-	82	-
Fibrinogen (1,25 - 4 g/l)	4,0	5,3	3,1	-	4,8	-
INR	1,03	1,01	1,05	-	1,22	-
Feritina (N 61.6 - 803 pmol/l)	-	2834	-	-	853	
D-Dimeri (N 100 - 500 ng/ml)	-	762	-	-		0,15

Nota: N – valoarea normală de referință; PCR – proteina C-reactivă; ALAT - Alanin aminotransferaza; AST - Aspartat aminotransferaza; INR - International Normalized Ratio

La Rx. cutiei toracice, la 5 zi de internare s-au determinat semnele imagistice caracteristice pneumoniei pe dreaptă, la 11 zi de internare s-a depistat dinamica radiologică negativă – pneumonia bilaterală, scorul Brexia 6, cardiomegalie. Rezultatele sonografiei organelor abdominale au fost sugestive pentru un proces inflamator în ficat, în pancreas și rinichi: ficatul mărit, LD = 134 mm, LS = 90 mm, v. portă = 7 mm, contur regulat, clar, ecostructura parenchimului omogenă, ecogenitatea sporită; vezica biliară: forma atipică, înflexiune fundică, dimensiunile 82x36 mm, pereți neîngroșați, fără calculi, coledocul nu-i îngroșat; pancreasul: ecogenitatea sporită, ecostructura parenchimului omogenă, dimensiunile 17x16x22 mm cu contur regulat, îngroșat; splina mărită cu ecogenitate normală, ecostructura parenchimului omogenă,

dimensiunile 127x46 mm, contur regulat; rinichii cu contur regulat, clar, bazinetle nu-s dilatate, sistemul de calice deformat bilateral, vezica urinară cu puțin conținut, pereții nu-s îngroșați. În scopul precizării diagnosticului a fost efectuată testarea sângelui la AgHBs cu rezultat negativ, anti-HBcor total - negativ, anti-HCV - negativ. Infecția Covid-19 a fost confirmată prin Test Rapid Antigen SARS-CoV-2 din exudatul nazofarinfian. Pacientul a fost consultat multidisciplinar: de infecționist, gastroenterolog - hepatolog, pulmonolog, neurolog. În baza datelor examenului obiectiv, a rezultatelor analizelor de laborator și instrumentale a fost stabilit următorul diagnostic clinic: Infecția COVID-19, forma moderată cu pneumonie bilaterală, evoluție acută, forma grav-medie. Insuficiență respiratorie acută, gradul I. Hepatită toxică

gr.III de activitate (Scor RUCAM – 8 puncte). Retard psiho-verbal sever. Autism? Obezitate dobândită gr.I (IMC – 31 kg/m²). Copilul a urmat tratament conform recomandărilor prevăzute de protocoalele și standardele medico-sanitare naționale și internaționale pediatrie. Tratamentul antiviral (comp. Pranogir); tratamentul simptomatic intensiv: antipiretice (comp. Paracetamol 500 mg x 3 ori în zi, per os, la T ≥ 38,5°C), primele 4 zile de spitalizare, bronhodilatatoare (aerosol Salbutamol), probiotice (cap. Subtil), inhibitorii pompei de protoni (cap. Omeprazol), vitaminoterapie. Ținând cont de persistența febrei, creșterea nivelului PCR și dinamica negativă la Rx toracică (pneumonia acută), s-a decis administrarea tratamentului cu glucocorticoizi cu scopul micșorării răspunsului inflamator - sol. Dexametazon în doze mici 0,2 mg/kg/zi pe o durată de 5 zile și tratament antibacterian cu macrolide în combinație cu cefalosporine de generația III (sol. Ceftriaxon intravenos, comp. Claritromicină per os). Cu scop de profilaxie a tromboembolismului venos a fost administrată terapia anticoagulantă cu sol. Heparină în doza 100 UI/kg/zi subcutanat 9 zile sub supravegherea coagulogramei. Pe fondalul tratamentului, sindromul de intoxicație, sindromul febril, hipercoagularea, pneumonia acută și insuficiența respiratorie au regresat (SpO₂ 98%). O altă problemă semnificativă, care a apărut în stadiul tratamentului indicat a fost dezvoltarea sindromului de citoliză, cel mai probabil legat de administrarea de medicamente: paracetamol, heparină, claritromicină. În plus, ar trebui să Țineți cont de fundalul nefavorabil al dezvoltării acestuia: prezența obezității gr.I, steatoză pe termen lung (steatohepatită), care permite trimiterea pacientului F. la grupul de risc pentru hepatotoxicitate indusă de medicamente. Au fost indicate hepatoprotectoare – comp. Silimarină per os, apoi caps. Esențiale per os, intravenos sol. Aminoplasmal-Hepa.

Cu ameliorare clinico-paraclinică, copilul a fost externat la domiciliu, cu indicația de a continua terapia orală cu hepatoprotectoare, probiotice, enzimoterapie și vitaminoterapie sub monitorizarea transaminazelor hepatice, coagulogramei și efectuarea ecografiei abdominale.

Concluzii

Sistemul digestiv superior la copii reprezintă “poarta de intrare” pentru mulți agenți patogeni inclusiv și pentru coronavirus. Virusul SARS-COV-2 pătrunde în organism pe calea fecal-orală, atașându-se de celulele epiteliale ale membranei mucoase ale tractului respirator superior și digestiv, iar ulterior diseminându-se în țesuturi și organe. Interacțiunea coronavirusului cu tractul digestiv al copilului are propriile consecințe, uneori cu o persistență îndelungată a eliminării coronavirusului prin masele fecale.

La unii pacienți, concomitent cu manifestările respiratorii apare și greață, vomă, dureri abdominale, diaree și afectarea ficatului. În cazul când pacientul pediatric se află la evidență cu boli cronice digestive (colecistită, pancreatită) acestea pot fi reactivate, având ca exprimare clinică nu numai semne respiratorii, dar și manifestări digestive, caracteristice perioadei de acutizare a unei boli cronice. Pe lângă efectul toxic al coronavirusului asupra ficatului și tractului gastrointestinal, pacienții cu COVID-19 se confruntă, de asemenea, cu efecte secundare frecvente și uneori toxice ale tratamentului complex, precum și sinergism din cauza suprapunerii medicamentelor. Remediile antibacteriene, antivirale, anticoagulante și medicamentele, în special cele cu efect hepatotoxic, pot provoca efecte adverse toxice printr-un mecanism de suprapunere și pot induce hepatită toxică, colită, fenomen sludj-lui biliar toxic. Managementul terapeutic al infecției cu Covid -19 la copii ar trebui să fie strict individualizat, pe baza indicațiilor clinice și a monitorizării dinamice a evoluției clinice a bolii. În ciuda faptului că afectarea ficatului poate fi asociată cu un efect citopatic direct al virusului, mecanismul de afectare hepatică în cadrul infecției cauzată de SARS-CoV-2 sunt necesare studii științifice suplimentare aprofundate.

Bibliografie

1. Zhang C., Shi L., Wang F. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020; 5 (5): 428-430. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1) (accesat la 19.11.2021).
2. Sultan S., Altayar O., M Siddique S. *et al.* AGA institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*, 2020; 159 (27): 320-334. doi: [10.1053/j.gastro.2020.05.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001) (accesat la 19.11.2021)
3. Richardson S., Jamie S., Narasimhan M. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*, 2020; 323(20): 2052-2059. doi: [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775) (accesat la 20.11.2021).
4. Goyal P., Choi J., Pinheiro L. *et al.* Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 2372-2374. doi: [10.1056/NEJMc2010419](https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419) (accesat la 20.11.2021).
5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y., *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720. doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032) (accesat la 20.11.2021).
6. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,

China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. (accesat la 20.11.2021).

7. Shi H., Han X., Jiang N. *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 425 - 434. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4. (accesat la 20.11.2021).

8. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004; 203(2): 631 - 637. doi: 10.1002/path.1570. (accesat la 21.11.2021).

9. Xu L., Liu J., Lu M. *et al.* Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020; 40(5): 998 - 1004. doi: 10.1111/liv.14435. (accesat la 21.11.2021).

10. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26:1017-1032. doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3. (accesat la 22.11.2021).

11. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033 - 1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. (accesat la 22.11.2021).

12. Wong CK., Lam CW., Wu AK. *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136(1): 95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x. (accesat la 22.11.2021).

13. Wang D., Hu B., Hu C., *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585. (accesat la 22.11.2021).

14. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020; 8(1): 13-17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019. (accesat la 22.11.2021).

15. Zippi M., Fiorino S., Occhigrossi G., *et al.* Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J. Clin. Cases*. 2020; 8(8): 1385 - 1390. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1385. (accesat la 23.11.2021).

16. Ивашкин В.Т. (ред.). Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Издательский дом «М-Вест». 2002. 416 с. [Ivashkin V.T. (ed.) Diseases of the liver and biliary tract. M.: Publishing house "M-Vesti", 2002. 416 p. (In Rus.)]. (accesat la 23.11.2021).

17. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. *et al.* Features, evaluation, and treatment of coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island*

(FL): StatPearls Publishing. 2020; Jan-. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109760 140 17. (accesat la 23.11.2021).

18. EASL 2019. Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. In: *J Hepatol*, 2019; 70(6): 1222 - 1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014. (accesat la 13.01.2021).

19. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). <http://nasci.ru/?id=10642&download=1> (accesat la 23.11.2021).

20. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. В 2-х томах. Т. 1. СПб.: Интермедика. 1998. 302 с. [Markova I.V., Afanasyev V.V., Tsybulkin E.K., *et al.* Clinical toxicology of children and adolescents: in 2 volumes. T. 1. SPb. Intermedika. 1998; p. 302].

21. Bessems J., Vermeulen N. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and prote. *Crit Rev Toxicol*. 2001; 31(1): 55 - 138. doi: 10.1080/20014091111677. (accesat la 24.11.2021).

22. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014; 1: 80-85. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2014_1_16. (accesat la 24.11.2021).

23. Белоусов Ю., Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ*; 2011; 18: 1118 - 1121. (accesat la 24.11.2021).

24. Mahamid M., Mader R., Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. *Clin Pharmacol*. 2011; 3: 39 - 43. doi: 10.2147/CPAA.S24004. (accesat la 24.11.2021).

25. Center for drug evaluation and research. Summary review. Heparin Sodium. Data of submission 11.04.2011. Verified 11.11.2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201370Orig1s-000SumR.pdf (accesat la 24.11.2021)

26. Bounameaux H. Unfractionated versus low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Vasc Med*. 1998; 3(1): 41 - 46. doi: 10.1177/1358836X9800300109. (accesat la 24.11.2021).

27. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity With Elevated Bilirubin Secondary to Prophylactic Doses of Unfractionated Heparin: A Case Report and Review of Heparin-Induced Hepatotoxicity. *J Pharm Technol*. 2019; 35(1): 36-40. doi: 10.1177/8755122518803363. (accesat la 24.11.2021).

28. Harrill AH., Roach J., Fier I. et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92:214-220. doi: 10.1038/clpt.2012.40. (accesat la 25.11.2021).

29. Arora N., Goldhaber S., Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation.* 2006; 113 (15): 698-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. (accesat la 24.11.2021).

© RACOVIȚĂ STELA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, MOȘIN VEACESLAV¹, CAPCELEA SVETLANA¹,
HADJIU SVETLANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

RACOVIȚĂ STELA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, MOȘIN VEACESLAV¹, CAPCELEA
SVETLANA¹, HADJIU SVETLANA^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}

45,X/46,XY LA BĂRBAT CU INFERTILITATE: RAPORT DE CAZ CLINIC

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

Cuvinte cheie: bărbat, infertilitate, 45,X/46,XY, cariotip, mozaic

Introducere. Mozaicismul 45,X/46,XY este o aneuploidie rar întâlnită 1/15.000 de nou-născuți și se produce cel mai frecvent prin pierderea postzigotică a unui cromozom Y în timpul mitozei care asigură dezvoltarea embrionară timpurie. **Scopul:** Evaluarea clinico-genetică a bărbaților cu spermograma sever afectată pentru diagnosticul etiologic al cazurilor de infertilitate. **Material și metode.** În cadrul consultului medico-genetic a fost evaluat un bărbat de 46 de ani, căsătorit, cu un istoric de 15 ani de infertilitate. Conform rezultatelor examenului materialului seminal, repetat, a prezentat azoospermie. Au fost examinați markerii endocrini: nivelurile de Testosteron; Estradiol; Hormonul Luteinizant [LH]; Hormonul Foliculostimulant [FSH]. Cariotiparea a fost efectuată pe limfocite din sângele periferic prin metoda citogenetică conform metodei standard G. Interpretarea rezultatelor s-a realizat conform nomenclurii, *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* din anul 2016. **Rezultate.** Examenul fizic al pacientului a scos în evidență fenotipul pacientului normal masculin, o statură de 158 cm, prezența testiculelor bilateral, hipogonadism. Rezultatele analizei markerilor endocrini au arătat o scădere a FSH, LH, în timp ce concentrația testosteronului seric s-au înscris în limitele normale. Conform examinării citogenetice, a fost identificat un cariotip 45,X/46,XY (mozaicism cromozomial), având 2 linii celulare distincte: celule cu 45 de cromozomi, având un singur cromozom X în perechea de cromozomi sexuali (monosomie X - 45,X), în 3 celule analizate (20%); celule cu 46 de cromozomi (46,XY), în 12 celule analizate (80%). **Concluzie.** Pacientul cu mozaicism 45,X/46,XY ce prezintă fenotip aparent normal masculin reprezintă un subgrup rar al acestor anomalii cromozomiale. În majoritatea cazurilor acești pacienți sunt diagnosticați tardiv în timpul examenului citogenetic la bărbații cu azoospermie sau oligozoospermie datorită infertilității. Consultul medico-genetic minuțios este important pentru diagnosticul etiologic al cazurilor de infertilitate masculină.

SUMMARY

45, X/46, XY IN MEN WITH INFERTILITY: CLINICAL CASE REPORT

Keywords: man; infertility; 45, X / 46, XY; karyotype; mosaic

Introduction. 45,X/46,XY mosaicism is an aneuploidy rarely found in 1/15.000 newborns and most often occurs through the post-zygotic loss of a Y chromosome during mitosis - which ensures early embryonic development. **The Purpose:** Clinical-genetic evaluation of men with severely affected spermiogram for the etiologic diagnosis of infertility cases. **Material and methods.** A 46-year-old man with a 15-year history of infertility was evaluated in the medical-genetic consulting. According to the semen analysis he presented azoospermia. Hormone levels testosterone, estradiol, luteinizing hormone [LH], follicle stimulating hormone [FSH], were measured. Karyotyping was performed on peripheral blood lymphocytes by cytogenetic method according to standard method G. The interpretation of the results was done according to the nomenclature of *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*, from 2016. **Results.** According to the physical examination, the patient's phenotype was normally male, he reported a stature of 158 cm, the presence of bilateral testicles, hypogonadism. Endocrine marker results showed a decrease in FSH, LH, while serum testosterone levels were within normal limits. According to the cytogenetic examination, an abnormal karyotype 45,X/46,XY (chromosomal mosaicism) was identified, having 2 distinct cell lines: a cell line with 45 chromosomes,

having a single X chromosome in the pair of sex chromosomes (monosomy X - 45, X), in 3 cells analyzed (20%); a normal male cell line with 46 chromosomes (46, XY) in 12 cells analyzed (80%). *Conclusion.* Patient with mosaicism 45,X/46,XY with a normal male phenotype are a rare subgroup of this karyotype. In most cases, these patients are diagnosed late during cytogenetic examination in men with azoospermia or oligozoospermia due to infertility. Careful medical-genetic consultation is important for the etiologic diagnosis of cases of male infertility.

РЕЗЮМЕ

45,X/46,XY У МУЖЧИНЫ С БЕСПЛОДИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: мужчина; бесплодие; 45,X/46,XY; кариотип; мозаик

Введение. Мозаицизм 45,X/46,XY это редко встречающаяся анеуплоидия с частотой встречаемости 1/15.000 новорожденных, которая возникает чаще всего вследствие постзиготной потери Y хромосомы во время митоза, которая способствует раннему эмбриональному развитию. *Цель:* Клинико-генетическое исследование мужчин с значительными изменениями спермограммы с целью определения этиологического фактора в случае мужского бесплодия. *Материал и методы.* В рамках медико-генетической консультации был обследован мужчина 46 лет, женат, которому 15 лет назад был поставлен диагноз бесплодие. По результатам повторного обследования эякулята установили диагноз азооспермия. Также обследовали гормональный статус: Тестостерон, Эстрадиол, Лютеинизирующий гормон [ЛГ]; Фоликулостимулирующий гормон [ФСГ]. Было произведено кариотипирование на лимфоцитах периферической крови цитогенетическим стандартным методом Г. Оценка результатов происходила согласно номенклатуре *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* 2016 года. *Результаты.* При физикальном обследовании пациента выявили нормальный мужской фенотип, высота 158 см, наличие обеих яичек в мошонке, гипогонадизм. Результаты эндокринных маркеров выявили наличие снижения уровня ЛГ, ФСГ, в то время как концентрация плазматического тестостерона была в пределах нормы. В следствие цитогенетического исследования установили следующий кариотип 45,X/46,XY (хромосомный мозаицизм), присутствие 2 полос отдельных клеток: клетки с 45 хромосомами имели в наличие лишь одну хромосому X в паре половых хромосом (моносомия X - 45,X) в 3-ех исследованных клетках (20%); клетки с 46 хромосомами (46,XY) в 12 исследованных клетках (80%). *Заключение.* Пациент с мозаицизмом 45,X/46,XY который представлен мнимым нормальным мужским фенотипом входит в редкую подгруппу хромосомных аномалий. В большинстве случаев данным пациентам поздно выставляют диагноз во время цитогенетического обследования у мужчин с азооспермией или олигоспермией благодаря бесплодию. Тщательное медико-генетическое обследование является важным моментом для этиологической диагностики в случае мужского бесплодия.

Introducere. Mozaicismul 45,X/46,XY, denumit și disgenetă gonadică mixtă, este o aneuploidie rară a cromozomilor sexuali cu o prevalență de aproximativ 1 din 15.000 de nou-născuți [1]. Mozaicismul este definit ca prezența la același individ a două sau mai multe linii celulare derivate dintr-o singură linie a celulelor stem, dar cu o constituție cromozomială diferită. În mozaicismul 45,X/46,XY, există două linii celulare, dintre care una prezintă un cariotip 45,X (monosomie X) și cealaltă un cariotip masculin normal 46,XY. Cele două linii celulare sunt distribuite diferit la indivizii care suferă de această afecțiune, de aceea se întâlnesc fenotipuri foarte variate. Persoanele cu această anomalie cromozomială pot prezenta în copilărie ambiguitate sexuală în 60% cazuri, pe o parte poate fi găsit un testicul inghinal cu funcție endocrină limitată, iar pe cealaltă parte – un cordon gonadal disgenetic cu persistența derivatelor mulleriene. Gonadele și cordoanele gonadale

disgenetice au risc crescut de malignizare. Genitalele externe au fenotip variabil, predominant feminin. În unele cazuri se poate constata o virilizare suficientă pentru a încadra copilul în sexul masculin. La perioada adultă se poate manifesta prin hipogonadism, statură joasă și infertilitate [7]. Cu toate acestea, unii indivizi care exprimă mozaicismul 45,X/46,XY, prezintă o dezvoltare sexuală normală masculină [2].

Anomalia cromozomială 45,X/46,XY este cauzată de pierderea cromozomului Y prin eroare în timpul mitozei în unele celule somatice după fertilizarea normală. Astfel, se formează două linii celulare diferite 46,XY și 45, X, care proliferază în continuare, rezultând un individ cu cariotipul 45,X/46,XY. Această anomalie exclude în unele celulele 45,X prezența regiunii SRY (Sex-determining Region of the Y), rezultând formarea organelor genitale

anormale (diferențiere sexuală incompletă) și niveluri scăzute de testosteron [11], și în consecință, poate provoca afecțiuni precum azoospermia, oligozoospermia și creșterea gonadotropinelor [3, 7].

Scopul: Evaluarea clinico-genetică a bărbaților cu spermograma sever afectată pentru diagnosticul etiologic al cazurilor de infertilitate.

Material și metode. Subiectul și caracteristicile clinice: bărbat de 46 de ani, căsătorit, cu un istoric de 15 ani de infertilitate, a fost evaluat în cadrul consultului clinico-genetic. Rezultatele spermogramei efectuată după criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2010 fiind azoospermie. Conform evaluării markerilor endocriini ai pacientului fiind: Hormonul Foliculostimulant (FSH) de 1,5 mIU/ml (interval de referință 2,0-10,0 mIU/ml); Hormonul Luteinizant (LH) 1,6 mIU/ml (interval de referință 3,0-12,0 mIU/ml); concentrația de testosteron în ser de 3,7 ng/ml (interval de referință 2,5-10,0 ng/ml). Fenotipul și identitatea psihologică a pacientului de sex masculin, cu o statură de 158 cm și greutate de 71 kg.

Examenul citogenetic: Limfocitele din sângele periferic au fost cultivate pe medii speciale, după o perioadă de incubare de 72 de ore, a fost adăugat colchicină urmate de tratament hipotonic și fixare. Cromozomii au fost obținuți în metafază după care colorați prin tehnica clasică de marcaj Giemsa- GTG, nivelul de rezoluție al benzilor fiind 550. Au fost analizate 15 metafaze, dintre care

5 metafaze - cariotipate. Rezultatele au fost prezentate conform nomenclurii *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* din anul 2016.

Examenul molecular genetic al markerilor comozomului Y: ADN-ul genomic a fost extras din limfocitele din sângele periferic al pacientului și analizat prin metoda multiplex a Reacției de Polimerizare în Lanț (PCR). S-au utilizat situsuri marcate STS (Sequence-Tagged-Sites) care sunt markeri specifici pentru cromozomul Y pentru genele ce controlează spermatogeneza din locusul azoospermia factor (AZF): SY 81, SY 84, DBY1, sY620 pentru AZFa; SY 127, SY 134, sY117, sY143 pentru AZFb; SY 254, SY 255, sY153, sY158 pentru AZFc. A fost utilizat pentru controlul intern un primer pentru amplificarea genei SRY, de asemenea un primer special pentru amplificarea unui fragment unic atât în cromozomul Y, cât și în cromozomul X ai genei ZFY/ZFX. Clonele PCR au fost supuse electroforezei pe gel de agaroză 2,5% și s-au vizualizat în proiectorul ultraviolet.

Rezultate. În urma evaluării examenului citogenetic al pacientului în vârstă de 46 de ani cu fenotip masculin a fost identificat un cariotip 45,X/46,XY, cu 2 linii celulare distincte (mozaicism cromozomial): celule cu 45 de cromozomi, având un singur cromozom X în perechea de cromozomi sexuali (monosomie X - 45,X), în 3 celule analizate (20%); celule cu 46 de cromozomi (46,XY), în 12 celule analizate (80%) (figura 1).

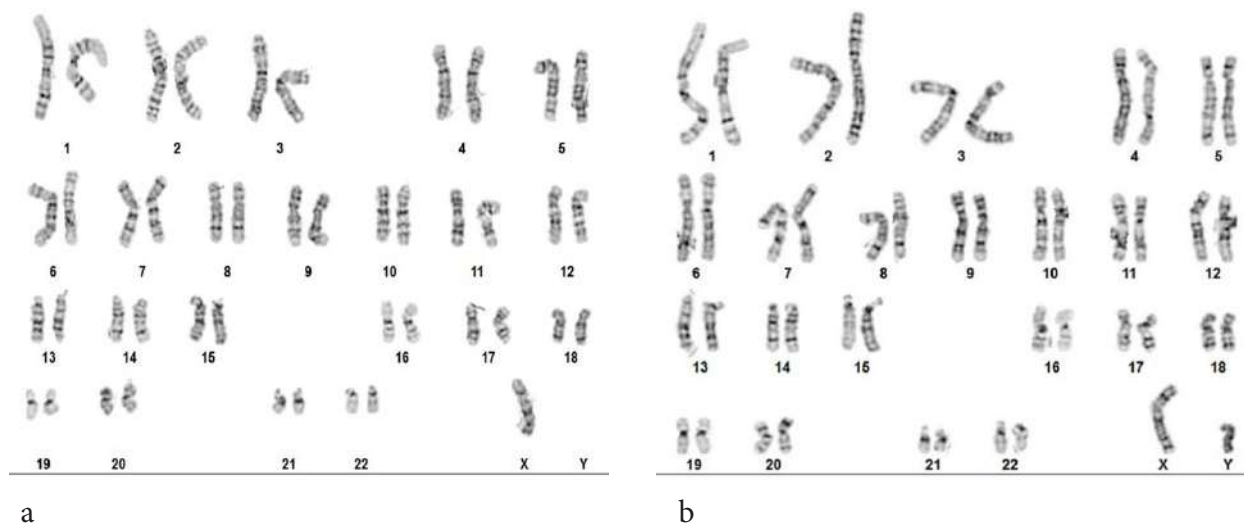


Fig. 1. Cariotip 45,X/46,XY (20%/80%) Conform ISCN 2016, la bărbat cu vârsta de 46 de ani

Analiza moleculară (tabelul 1) a markerilor specifici cromozomului Y- SY 81, SY 84, DBY1, sY620 din regiunea AZFa; SY 127, SY 134, sY117, sY143 din regiunea AZFb; SY 254, SY 255, sY153, sY158 din regiunea AZFc,

a evidențiat prezența lor în ADN-ul pacientului. De asemenea s-a atestat prezența regiunilor ZFX și SRY.

Tabelul 1

Secvențele de primeri ale STSs (sequence-tagged-sites) utilizate în detectarea markerilor comozomului Y și SRY

STS	Regiunea crs.Y	Locus	Secvența primer	Rezultat
SY14	Yp	ZFY	F- ACCRCTG TACTG ACTGTG ATTACAC R- GCACYTCTTTGGTATCYGAGAAAGT	+
SY14	Yp	SRY	F- GAATATTCCCGCTCTCCGGA R- GCTGGTGCTCCATTCTTGAG	+
sY84	AZFa	DYS 388	F- AGAAGGGTCTGAAAGCAGGT R- GCCTACTACCTGGAGGCTTC	+
sY86	AZFa	DYS 148	F- GTGACACACAGACTATGCTTC R- ACACACAGAGGGACAACCCCT	+
DBY1	AZFa	DBY	F- TATTGGCAATCGTGAAAGAC R- TGCCGGTTGCCTCTACTGGT	+
sY620	AZFa	USP9Y	F- GGCTGATATATTTAACC R- ACTCAAAACAACACAGTC	+
sY127	AZFb	DYS 218	F- GGCTCACAAACGAAAAGAAA R- CTGCAGGCAGTAATAAGGGA	+
sY134	AZFb	DYS 224	F- GTCTGCCTCACCATAAAACG R- ACCACTGCCAAAACCTTCAA	+
sY117	AZFb	DYS209	F- GTTGGTTCCATGCTCCATAC R- CAGGGAGAGAGCCTTTTACC	+
sY143	AZFb	RBM1	F- GCAGGATGAGAAGCAGGTAG R- CCGTGTGCTGGAGACTAATC	+
sY254	AZFc	DAZ	F- GGGTGTTACCAGAAGGCAAA R- GAACCGTATCTACCAAAGCAGC	+
sY255	AZFc	DAZ	F- GTTACAGGATTCGGCGTGAT R- CTCGTCATGTGGCAGCCAC	+
sY153	AZFc	DYS237	F- GCATCCTCATT TTTATGTCCA R- CAACCCAAAAGCACTGAGTA	+
sY158	AZFc	DYS241	F- CTCAGAAGTCCTCCTAATAGTTCC R- ACAGTGGTTTGTAGCGGGTA	+

Discuții. Fenotipul masculin, azoospermia, infertilitatea în cuplu de 15 ani și rezultatele hormonale ne conduc la diagnosticarea infertilității masculine primare. Conform examenului molecular-genetic pentru depistarea markerilor specifici a cromozomului Y nu s-au constatat modificări. Confirmarea cauzei infertilității la bărbatul de 46 de ani a fost posibilă în urma examenului citogenetic, care a prezentat un cariotip 45,X/46,XY. Pierderea unui cromozom Y în timpul mitozei- dezvoltării embrionare timpurii produce forma mozaică a cariotipului 45,X/46,XY [4]. Semnificația mozaicului 45,X/46,XY în sursele bibliografice este controversată și prezintă o mare provocare clinică, deoarece poate să afecteze creșterea,

echilibrul hormonal, dezvoltarea gonadală, dar și în unele cazuri poate prezenta fenotip normal [5]. Astfel, cariotipul 45,X/46,XY se poate identifica la femei cu disgenezie gonadală, la bărbați cu disgenezie gonadală mixtă, în cazurile cu pseudohermafroditism masculin și la bărbați aparent normali. Subiecții cu mozaicismul 45,X/46,XY care prezintă o formă de fenotip masculin normal alcătuiește un subgrup rar al acestui cariotip. Acești subiecți prezintă de obicei infertilitate și sunt diagnosticați pe baza rezultatelor analizei cariotipului în timpul evaluării azoospermiei sau a oligospermiei severe [4, 7, 9]. Acest fenomen se observă și la cazul nostru care nu a prezentat semne clinice sugestive pentru a suspecta o anomalie

cromozomială. Motivul pentru care a fost indicat cariotipul fiind spermograma sever afectată și respectiv infertilitatea. Fenotipul bărbaților cu infertilitate ce prezintă forma mozaică a cariotipului 45,X/46,XY tinde să varieze, dar sunt adesea prezente, organele genitale ambigue sau statură joasă. Unele studii anterioare au sugerat faptul că variațiile fenotipice la persoanele cu cariotipul 45,X/46,XY pot corela cu gradul de mozaicism din sânge și testicule, raportul dintre numărul de celule 45,X vs 46,XY [5, 6]. Prin urmare, fenotipul acestei grupe de pacienți este foarte polimorf, fiindcă există două linii celulare distribuite diferit. În cazul nostru în 20% de celule s-a identificat cariotipul 45,X și 80% linie celulară masculin normală cu 46,XY, ceea ce și argumentează fenotipul relativ normal masculin. În aceste cazuri cu fenotip aparent normal fără semne clinice sugestive diagnosticul poate fi întârziat, ca și în cazul nostru care s-a diagnosticat la o vârstă tardivă de 46 ani. Acest cariotip este de obicei observat în cazurile care conțin deleții în regiunea AZF, unde, din cauza instabilității cromozomilor, cromozomul Y se pierde. Cercetătorii au emis ipoteza că mozaicismul citogenetic sau mutațiile genelor determinante ale testiculelor din aval SRY, cum ar fi supresorul tumorii Wilms, DAX1 și testatina (20p11.2) pot juca un rol în eșecul gonadal la acești bărbați [11]. În unele cazuri bărbații cu mozaicul X /XY poate beneficia de ART (Tehnici de Reproducere Asistată), diagnosticul prenatal joacă un rol important în prevenirea transmiterii potențiale a anomaliilor genetice [8, 10].

Concluzii

45,X/46,XY este o anomalie cromozomială rară care prezintă variații fenotipice ce corelează cu gradul de mozaicism. În cazurile cu fenotip relativ normal fără semne clinice sugestive diagnosticul este întârziat în majoritatea cazurilor. În cazul prezentat diagnosticul s-a realizat la vârsta tardivă de 46 de ani în urma examenului citogenetic, care a prezentat un cariotip 45,X/46,XY. Ceea ce ne confirmă încă o dată importanța consultului medico-genetic și testării citogenetice la bărbații cu spermograma sever afectată, pentru stabilirea etiologiei cazurilor de infertilitate masculină.

Bibliografie

1. Tajudeen O. Yahaya, Esther O. Oladele, Daniel Anyebe, Chidiebere Obi, M. D. A. Bunza, Ridwan Sulaiman, Usman U. Liman. Chromosomal abnormalities predisposing to infertility, testing, and management: a narrative review. În: *Bulletin of the National Research Centre* 45, articolul 65, 2021.

2. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. În: *Reproductive Bio Medicine online* vol. 14 ,No 6. 2007, pp. 734-744

3. Racovita S, Mosin V, Capcelea S, Misina A, Sprincean M. Chromosomal abnormalities in men with azoospermia. *Mold Med J.* 2021;64(1):50-55.pages. doi: 10.5281/zenodo.4527139.

4. Akinsal EC, Baydilli N, Bayramov R, Ekmekcioglu O. A rare cause of male infertility: 45,X/46,XY mosaicism. *Urol Int.* 2018;101(4):481-5.

5. Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *The European Journal of Pediatrics* 2012;171:521-529.

6. Flannigan RK, Chow V, Ma S, Yuzpe A. 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis: A case of successful sperm extraction. *Canadian Urological Association Journal.* 2014;8(1-2 FEB):45-7.

7. Racoviță, S., Patrașcu, A., Capcelea, S., Mishina, A., Samoilenco, T., & Sprincean, M. (2021). Cytogenetic study in male infertility associated with azoospermia and severe oligozoospermia. In *International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova* (pp. 32-32).

8. Kilic S, Yukse B, Tasdemir N, Dogan M, Ozdemir E, Yesilyurt A, et al. Assisted reproductive treatment applications in men with normal phenotype but 45,X/46,XY mosaic karyotype: Clinical and genetic perspectives. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010;49(2):199-202.

9. Racovita, S. V., Sprincean, M., Halabudenco, E., Misina, A., Samoilenco, T., Gutuleac, R., ... & Mosin, V. (2019, July). The cytogenetic study in male infertility. In *EUROPEAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS* (Vol. 27, pp. 873-873). MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND: NATURE PUBLISHING GROUP.

10. Sprincean, M., Barbova, N., Strătilă, M., Halabudenco, E., Nour, V., Secieru, V., & Cebotarescu, A. (2011). Consultul medico-genetic-aspecte ale profilaxiei malformațiilor congenitale la gravidele din grupul de risc. În: *Buletin de Perinatologie*, (2), 50.

11. Racoviță, S., Moșin, V., Capcelea, S., Ponetenco, D., Boiciuc, K., & Sprincean, M. (2019). Bărbat 46, XX, raport de caz clinic. *Buletin de perinatologie*, 83(2), 104-107.

ADELINE LARISA PANGRATIE

HYPERTRIGLICERIDEMIA LA COPIII CU COVID-19

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

SUMMARY

HYPERTRIGLICERIDEMIA IN CHILDREN WITH COVID-19

Key words: SARS CoV 2 infection, lipid profile

The current pandemic caused by SARS CoV 2 infection is still a challenge in terms of case management and last but not least the complications due to this acute infection. Dysregulation of lipids transport it represents one of the complications in patients with COVID-19 as a result of systemic inflammation and circulatory disorders. These patients have milky plasma and this is due to the presence of very-low-density lipoprotein in plasma. Increased triglycerides at the pediatric population is less common. We know that hypertriglyceridemia can be found in children with type 1 diabetes, insulin resistance, in adolescents with obesity or in disorders of lipoprotein metabolism. Will be addressed two case reports, one case of a 7-month-old infant and a 14-month-old infant diagnosed with COVID-19, without a significant medical history, accidentally we found milky plasma, during the biological evaluation after 10 days from the onset of the disease. The lipid profile showed an increase in the values of serum triglycerides, total lipids, total serum cholesterol, VLDL fraction, with a decrease in HDL fraction. In both cases, the hygieno-dietetic measures, the anti-inflammatory drugs and the omega-3 fatty acids led to a decrease in the values of the lipid profile.

REZUMAT

Cuvinte cheie: infecție SARS-CoV- 2, profil lipidic

Pandemia actuală cauzată de infecția cu SARS-CoV-2 încă reprezintă o provocare în ceea ce privește managementul cazurilor și nu în ultimul rând al complicațiilor datorate acestei infecții acute. Dereglarea transportului lipidelor este una dintre complicațiile survenite la pacienții diagnosticați cu COVID-19, consecutiv inflamației sistemice și a tulburărilor circulatorii. Acești pacienți prezintă serul lipemic, iar lipemia serului se datorează prezenței în plasmă a lipoproteinelor cu densitate foarte mică. Creșterea valorii trigliceridelor în rândul populației pediatrice nu este atât de frecventă. Cunoaștem faptul că hipertrigliceridemia poate fi întâlnită în cazul copiilor cu diabet zaharat tip 1, insulinorezistență, în cazul adolescenților cu obezitate sau în tulburările survenite în metabolismul lipoproteinelor. Se vor aborda cazul unui sugar în vârstă de 7 luni și al unui copil mic în vârstă de 14 luni diagnosticați cu COVID-19, fără antecedente personale patologice semnificative, la care s-a descoperit întâmplător serul intens lipemic cu ocazia efectuării bilanțului biologic după 10 zile de la diagnosticul bolii. Profilul lipidic a evidențiat creșterea valorilor trigliceridelor serice, a lipidelor totale, a colesterolului seric total, a fracțiunii VLDL, cu scăderea fracțiunii HDL. În ambele cazuri tratamentul igienico-dietetic, medicația antiinflamatorie și acizii grași omega-3 au dus la scăderea valorilor profilului lipidic.

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN ^{1,2}

MICROBIOTA ȘI INFECȚIA CU SARS-COV-2

Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu, Facultatea de Medicină ¹

² Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil

SUMMARY

MICROBIOTA AND SARS-VOC-2 INFECTION

Keywords: SARS-COV-2 infection, microbiota

Introduction. The link between microbiota and SARS-COV-2 infection is not clear. New evidence emerge that associates the microbiome with severe SARS-COV-2 infection via complex mechanisms.

The material and scientific methods used are those of reviewing data from the literature on current data that place microbiome as a controversial factor that modulates the immune response and change the evolution and prognosis of COVID-19.

The results focus on the most suggestive elements that link the microbiota with SARS-COV-2 infection, in terms of pathogenic and protective mechanisms, evolution and perspectives of potential treatment.

Conclusions The full implication of microbiota in human pathology, in general, and SARS-COV-2 infection in particular, still remains to be discovered.

REZUMAT

MICROBIOTA ȘI INFECȚIA CU SARS-COV-2

Cuvinte-cheie: infecție cu SARS-Cov-2, microbiota

Introducere. Relația dintre microbiota și infecția cu SARS-COV-2 nu este încă clarificată. Noi dovezi atestă asocierea dintre microbiotă și infecția severă cu SARS-COV-2 prin implicarea unor mecanisme complexe.

Materialul și metodele științifice folosite, sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale care consideră microbiomul un factor controversat, capabil să moduleze răspunsul imun și să modifice evoluția și prognosticul COVID-19.

Rezultatele sunt centrate pe acele elemente de noutate care corelează microbiota cu infecția cu SARS-COV-2 în ceea ce privește mecanismele patogenice și protective, evoluția și posibilele perspective terapeutice.

Concluzii. Implicarea completă a microbiotei în patologia umană, în general și în infecția cu SARS-COV-2, în particular, rămâne încă a fi descoperită.

MIHAI NEGREA¹, MIHAI BOGDAN NEAMȚU^{1,2}

EVALUAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR A PACIENTULUI PEDIATRIC OBEZ – O ABORDARE PRACTICĂ

¹Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu,

²Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

Având în vedere natura frecvent subclinică a afectării cardiovasculare la pacientul pediatric obez, evaluările care privesc definirea riscului cardiovascular la acești pacienți au un caracter mai preponderent dinamic decât absolut. Evoluția temporală a parametrilor evaluați poate oferi informații importante legate de prognosticul cardiovascular al copiilor cu obezitate, chiar înaintea atingerii pragurilor definitorii afecțiunilor cardiovasculare. Prin prezenta lucrare propunem o serie de parametri care pot fi evaluați la pacienții pediatrici obezi pentru urmărirea riscului cardiovascular, în acord cu datele descrise în literatură în acest sens, prin prisma exemplului practic al unui caz clinic. Este de interes corelarea între datele anamnestice, clinice, antropometrice, imagistice și de laborator pentru identificarea țintelor cu interes terapeutic și a elementelor valoare prognostică, cât și explorarea diferitelor tehnici accesibile acestei evaluări, pornind de la simpla calculare a IMC-ului și ajungând până la efectuarea de secțiuni de imagistică prin rezonanță magnetică în vederea cuantificării repartiției grăsimii viscerale și somatice.

A PRACTICAL APPROACH TO CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN OBESE PEDIATRIC PATIENTS

Due to the frequently subclinical nature of cardiovascular disease in obese pediatric patients, the evaluations employed in defining cardiovascular risk in these populations have a role which is more dynamic than absolute. The chronological evolution of the evaluated parameters can offer important data regarding the cardiovascular prognosis of obese children, even before these parameters reach cut-off levels defining clinically manifest cardiovascular afflictions. The following work aims to provide a series of parameters that can be utilized for evaluating cardiovascular risk in obese pediatric patients, in accordance to algorithms described in the literature, with the example of a case study in this regard. The main points of interest are linked to correlating the data obtained from patient history, clinical examinations, anthropometric measurements and laboratory and imaging findings in order to emphasize potential treatment targets and to identify prognostic markers. An additional objective is to explore the available techniques for this evaluation, ranging from the simple determination of the body weight index to the implementation of single slice magnetic resonance imaging for the quantification of visceral and somatic adipose tissue.

© CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, CALISTRU IULIA^{1,2}, CALISTRU ANDREI^{1,2}, CONSTANTIN OLGA¹,
SPRÎNCEAN MARIANA^{1,4}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, CALISTRU IULIA^{1,2}, CALISTRU ANDREI^{1,2},
CONSTANTIN OLGA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,4}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

CARACTERISTICILE STATUSULUI EPILEPTIC REFRACTAR LA COPII (CAZ CLINIC)

¹*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

³*Centrul Național de Epileptologie*

⁴*Departmentul de Biologie Moleculară și Genetică Umană*

Cuvinte cheie: status epileptic refractar (SER), tratament antiepileptic.

Introducere. Statusul epileptic (SE) este o urgență neurologică care pune viața în pericol, necesită intervenție medicală urgentă și este asociată cu mortalitate și morbiditate ridicate.

Scopul acestei lucrări a fost evaluarea profilului clinic, paraclinic și terapeutic al statusului epileptic refractar (SER) la un copil de 3 ani.

Material și metode. Datele anamnestice, clinice, paraclinice și de tratament au fost preluate din fișa medicală. Pacientul a fost investigat prin electroencefalografie (EEG), rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală. A fost studiată literatura de specialitate privind cazurile similare.

Rezultate. Copilul a fost internat în secția de Neurologie vârsta fragedă cu acuze la accese convulsive continue pe fondal de tratament cu fenitoină în asociere cu acid valproic (VPA). Pe parcursul spitalizării copilul a prezentat accese convulsive repetate, generalizate, tonico-clonico-mioclone. Pe traseul EEG s-a depistat activitate epileptiformă frecventă – complexe atipice hipervoltate vârf-undă lentă, în regiunea Tm-C, periodic cu iradiere în emisfera opusă. Pe tabloul RMN a fost constatat asimetria ariilor hipocampale cu diminuarea volumului corpului și cozii hipocampului drept. Pe fondal de tratament antiepileptic (VPA, barbiturice) copilul continua să dezvolte accese repetate, refractare cu frecvență înaltă. La inițierea tratamentului cu lamotrigină (LTG) în asociere cu VPA s-a redus frecvența și severitatea acceselor până la dispariția acestora.

Concluzii. Statusul epileptic este o condiție neurologică severă care necesită intervenție prudentă pentru minimalizarea consecințelor tardive. Mai multe studii au relatat că VPA de comun cu LTG are o eficacitate mai mare, având mai puține reacții adverse în tratamentul SER. VPA asociat cu LTG este o cale mai bună și mai sigură decât VPA administrat în monoterapie în SER la copii, reprezentând o promovare clinică eficientă.

© FEGHIU LUDMILA ^{1,3}, HADJIU SVETLANA ^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA ^{1,2}, CUZNEȚ LUDMILA ^{1,2}, GRÎU CORINA ¹, LUPUȘOR NADEJDA ^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA ^{1,2}, GROPPA STANISLAV ^{1,3}

FEGHIU LUDMILA ^{1,3}, HADJIU SVETLANA ^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA ^{1,2}, CUZNEȚ LUDMILA ^{1,2}, GRÎU CORINA ¹, LUPUȘOR NADEJDA ^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA ^{1,2}, GROPPA STANISLAV ^{1,3}

IMPACTUL ENCEFALOPATIILOR EPILEPTICE ȘI DE DEZVOLTARE ASUPRA NEURODEZVOLTĂRII

¹ USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ IMSP IMU Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Cuvinte cheie: encefalopatii, epilepsie, neurodezvoltare, copii

Introducere. În conformitate cu revizuirea din 2017 a clasificării ILAE, termenul „encefalopatie de dezvoltare și epileptică” (EDE) face parte din spectrul epilepsiilor severe caracterizate prin convulsii cu debut precoce și crize refractare care apar în contextul afectării dezvoltării cognitive și comportamentale independent de debutul epilepsiei, iar epilepsia se caracterizează printr-o frecvență ridicată a convulsiilor și anomalii epileptiforme multiple. Majoritatea pacienților cu EDE sunt recunoscuți că au diverse etiologii datorită variantelor genetice implicate. Alte etiologii asociate cu EDE include modificările cerebrale structurale (complexul de scleroză tuberoasă, hamartom elehipotalamice, hemimegalencefalia), metabolice (deficit de piridoxină sau biotinidază, deficit de GLUT1 etc.) și tulburări imune (sindromul Rasmussen). Mai multe căi biologice pot fi implicate în patogeniza EDE. Tratamentul EDE poate îmbunătăți progresul dezvoltării, astfel încât recunoașterea timpurie și gestionarea activă sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor dezvoltării. În egală măsură, înțelegerea faptului că etiologia genetică duce în mod independent la afectarea dezvoltării explică esența terapiilor specifice, care trebuie să fie holistice în abordarea consecințelor devastatoare ale acestui grup de boli.

Scopul studiului: aprecierea evoluției nivelului de afectare a neurodezvoltării la copii cu EDE pentru determinarea corectitudinii tratamentului și ameliorarea calității vieții pacientului.

Material și metode. Au fost evaluate rezultatele clinice și paraclinice ale 17 copii care au fost diagnosticați cu EDE. Perioada de evaluare – 5 ani. Examinări: Video EEG monitoring, imagistica prin RMN cerebrală, psihologice – test Raven, scala Beck. Testele aplicate au permis evaluarea gradului de afectare a neurodezvoltării.

Rezultate obținute. Dintre cei 17 copii, în 4 (23,5%) cazuri a fost confirmat S-mul Lennox-Gastaut, 3 (17,64 %) cazuri – S-mul West, 4 (23,5%) cazuri – epilepsie cu descărcări continue de vârf-undă lentă în timpul somnului (CSWS), 2 (11,76%) cazuri – S-m Dravet, 2 (11,76%) cazuri – epilepsie mioclonic-atonică, 1 (5,88%) caz – S-mul Ohtahara și 1 (5,88%) caz – epilepsie structurală ca rezultat al complexului de scleroză tuberoasă. 15 (88,23%) copii au rămas rezistenți la terapia antiepileptică, 16 (94,11%) copii – s-au confirmat cu diverse grade de afectare a dezvoltării cognitive și comportamentale. Copiii (31,25%) cu până la 10 crize generalizate în săptămână și tratament antiepileptic cu 2 medicamente, erau diagnosticați cu grad moderat de retard psiho-verbal, iar cei cu mai mult de 10 crize generalizate pe săptămână (68,75%) și tratament cu 3 și mai multe antiepileptice – cu grad sever de retard psiho-verbal. Declinul cognitiv testat în dinamică a fost caracteristic la 94,11% dintre copii.

Concluzii. Identificarea precoce și corectă a cauzelor DEE ar putea crește șansele de a primi tratament antiepileptic ținut cu impact favorabil asupra dezvoltării neurologice. Interferența cu procesele neurobiologice comune bolii este modalitatea cea mai de succes de a atenua crizele, a căror frecvență și durată se corelează cu afectarea cognitivă, ambele fiind caracteristici cheie ale DEE.

IMPACT OF EPILEPTIC AND DEVELOPMENTAL ENCEPHALOPATHIES ON NEURODEVELOPMENT

¹*State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova*

²*PMSI Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova*

³*PMSI Institute of emergency medicine. National Center of Epileptology, Chisinau, Republic of Moldova*

Key words: encephalopathies, epilepsy, neurodevelopment, children

Introduction. According to the 2017 revision of the ILAE classification, the term “developmental and epileptic encephalopathy” (EDE) is part of the spectrum of severe epilepsies characterized by early-onset seizures and refractory seizures that occur in the context of impaired cognitive and behavioral development independent of onset of epilepsy, and epilepsy is characterized by a high frequency of seizures and multiple epileptiform abnormalities. Most patients with DEE are recognized as having various etiologies due to the genetic variants involved. Other etiologies associated with DEE include structural brain changes (tuberous sclerosis complex, hypothalamic hamartoma, hemimegalencephaly), metabolic (pyridoxine or biotinidase deficiency, GLUT1 deficiency, etc.) and immune disorders (Rasmussen syndrome). Several biological pathways may be involved in the pathogenesis of DEE. DEE treatment can improve development progress, so early recognition and active management are essential to improve development outcomes. Equally, understanding that genetic etiology independently affects developmental development explains the essence of specific therapies, which must be holistic in addressing the devastating consequences of this group of diseases.

The aim of the study: to assess the evolution of the level of neurodevelopmental impairment in children with DEE to determine the correctness of treatment and to improve the patient's quality of life.

Material and method. Clinical and paraclinical outcomes of 17 children diagnosed with DEE were assessed. Evaluation period - 5 years. Examinations: Video EEG monitoring, brain MRI imaging, psychological - Raven test, Beck scale. The tests applied allowed the assessment of the degree of impairment of neurodevelopment.

Obtained results. Of the 17 children, S-m Lennox-Gastaut, 3 (17.64%) was confirmed in 4 (23.5%) - S-m West, 4 (23.5%) - epilepsy with continuous discharge of slow-wave sleep peak (CSWS), 2 (11.76%) – S-m Dravet, 2 (11.76%) - myoclonic-atonic epilepsy, 1 (5.88%) case – S-m Ohtahara and 1 (5.88%) case - structural epilepsy as a result of the tuberous sclerosis complex. 15 (88.23%) children remained resistant to antiepileptic therapy, 16 (94.11%) - were confirmed with varying degrees of impairment of cognitive and behavioral development. Children (31.25%) with up to 10 generalized seizures per week and antiepileptic treatment with 2 drugs, were diagnosed with a moderate degree of psycho-verbal retardation, and with more than 10 generalized seizures per week (68.75%) and treatment with 3 or more antiepileptics drugs- with severe degree of psycho-verbal retardation. The cognitive decline tested in dynamics was characteristic in 94.11% of children.

Conclusions: Early and correct identification of the causes of EDE could increase the chances of receiving targeted antiepileptic treatment with a favorable impact on neurodevelopment. Interference with the neurobiological processes common to the disease is the most successful way to alleviate seizures, the frequency and duration of which correlate with cognitive impairment, both of which are key features of EDE.

© TIHAI OLGA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, BARBOVA NATALIA^{1,2}, EGOROV VLADIMIR^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2},
HADJIU SVETLANA^{1,2}

TIHAI OLGA¹, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, BARBOVA NATALIA^{1,2}, EGOROV
VLADIMIR^{1,2}, REVENCO NINEL^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

DIAGNOSTICUL GENETIC AL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE CEREBRALE FOLAT-DEPENDENTE LA COPII

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

² Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Cuvinte cheie: diagnostic genetic, malformații congenitale cerebrale, copii

Introducere. Diagnosticul precoce al malformațiilor congenitale cerebrale (MCC) la copii reprezintă una din prioritățile medicinei contemporane, în special al geneticii medicale și neuropediatriei. Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății anual se nasc circa 7,5 mln. de nou-născuți cu grave malformații congenitale, anomalii cromozomiale și boli genetice. Ultimele studii au demonstrat, că cei mai frecvenți factori de risc în apariția MCC la copii sunt factorii genetici și factorii de mediu, care includ statutul acidului folic al mamei în perioada pregestațională și intrauterină.

Scopul lucrării constă în aprecierea necesității diagnosticului genetic intranatal și postnatal în cazul malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente pentru profilaxia unor astfel de patologii printre copii.

Material și metode. În procesul investigației s-a recurs la consultul medico-genetic, care a avut drept scop identificarea grupului-țintă – 150 copii de vârstă până la 1 an cu diagnosticul confirmat de MCC, trimiși spre examinare în CSRGM din cadrul IMSP Institutului Mamei și Copilului, în perioada 2018-2021. 65 mame au fost investigate prin metoda molecular-genetică PCR cu depistarea a 4 polimorfisme a genei ciclului folatilor MTHFR. Diagnosticul postnatal cito-genetic – cariotiparea, a fost efectuat la 85 de copii.

Rezultate. Examinarea clinico-genetică și interpretarea rezultatelor molecular-genetice au permis diagnosticarea MCC folat-dependente cu statutul heterozigot în 54 cazuri și cu statutul homozigot în 31 cazuri. S-a constatat că cea mai frecventă MCC folat-dependentă diagnosticată a fost hidrocefalia – 41 cazuri (43.4%), urmată de anencefalia – 3 cazuri (4.7%). Dintre alte MCC folat-dependente, cele mai frecvente: spina bifida izolată – 6 cazuri (9.4%), microcefalia – 7 cazuri (10.9%), agenezia corpului calos izolată – 8 cazuri (12.2%). Prin metode citogenetice s-au diagnosticat în 21 cazuri (32.8%) diverse sindroame cromozomiale numerice și structurale.

Concluzii. Diagnosticul molecular-genetic și cito-genetic reprezintă o metodă de perspectivă eficientă de diagnostic intranatal și postnatal al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente, care va permite în viitor profilaxia patologiei malformative cerebrale la copii.

GENETIC DIAGNOSIS OF CONGENITAL CEREBRAL MALFORMATIONS FOLAT-DEPENDENT ON CHILDREN

¹ State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”,

² Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Keywords: genetic diagnosis, congenital brain malformations, children

Introduction. Early diagnosis of congenital brain malformations (CKD) in children is one of the priorities of contemporary medicine, especially medical genetics and neuropediatrics. According to the World Health Organization, about 7.5 million are born annually. of newborns with severe birth defects, chromosomal abnormalities and genetic diseases. Recent studies have shown that the most common risk factors for developing MCC in children are genetic factors and environmental factors, which include the status of the mother's folic acid in the pre-pregnancy and intrauterine period.

The aim of the paper is to assess the need for intranatal and postnatal genetic diagnosis in the case of congenital folate-dependent brain malformations for the prophylaxis of such pathologies among children.

Material and methods. In the process of investigation, the medical-genetic consultation was used, which aimed to identify the target group - 150 children up to 1 year with the diagnosis confirmed by MCC, sent for examination in CSRGM within the IMSP of the Mother and Child Institute, during 2018-2021. 65 mothers were investigated by the PCR molecular-genetic method with the detection of 4 polymorphisms of the MTHFR folate cycle gene. Postnatal cytogenetic diagnosis - karyotyping, was performed in 85 children.

Results. Clinical-genetic examination and interpretation of molecular-genetic results allowed the diagnosis of folate-dependent MCC with heterozygous status in 54 and 31 cases with homozygous status. It was found that the most common folate-dependent MCC diagnosed was hydrocephalus - 41 cases (43.4%), followed by anencephaly - 3 cases (4.7%). Among other folate-dependent MCCs, the most common: spina bifida isolated - 6 cases (9.4%), microcephaly - 7 cases (10.9%), agenesis of the corpus callosum isolated - 8 cases (12.2%). By cytogenetic methods, in 21 cases (32.8%) various numerical and structural chromosomal syndromes were diagnosed.

Conclusions. Molecular-genetic and cyto-genetic diagnosis is an effective perspective method of intranatal and postnatal diagnosis of folate-dependent congenital brain malformations, which will allow in the future the prophylaxis of brain malformations in children.

© SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹,
FEGHIU LUDMILA^{1,3}, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, GROPPA ST.^{1,3}, REVENCO NINEL^{1,2}

SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}, CĂLCÎI CORNELIA^{1,2},
LUPUȘOR NADEJDA^{1,2}, GRÎU CORINA¹, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2},
RACOVITĂ STELA¹, TIHAI OLGA¹, GROPPA ST.^{1,3}, REVENCO NINEL^{1,2}

APRECIEREA IMUNOENZIMATICĂ A FACTORULUI CILAR NEUROTROFIC ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³ Centrul Național de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

Cuvinte-cheie: biomarker, accident vascular cerebral ischemic, copii

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, având o incidență de 2-13/100000 copii, iar în perioada prenatală – 1:4000 dintre nou-născuții vii. Cercetările importanței markerilor imuni în AVC au devenit actuale în prezent.

Scopul: aprecierea factorului ciliar neurotrofic (CNTF) în AVC ischemic (AVCI) la copii pentru determinarea rolului lui în diagnosticul timpuriu și a factorilor predictivi ai bolii.

Material și metode. În 2017-2020 în Republica Moldova a fost realizat un studiu prospectiv pe 53 copii cu AVCI (lot de studiu – L.S.), la care, în perioada acută a bolii, au fost apreciate nivelurile serice (prin metoda ELIZA) ale CNTF. Totodată, acest marker a fost apreciat și la 53 copii din lotul de control (L.C.).

Rezultate. La evaluarea CNTF a fost depistat un nivel mediu de $7,84 \pm 0,322$ pg/ml, cu o variație foarte largă a intervalului de rezultate: de la 5,46 pg/ml la 20,26 pg/ml. În L.C. intervalul rezultatelor este considerabil mai restrâns: de la 4,94 pg/ml la 5,90 pg/ml, cu valoarea medie de $5,29 \pm 0,067$ pg/ml, respectiv, constatăm o diferență statistic semnificativă între loturi ($F=32,550$, $p<0,001$).

Concluzii. CNTF reprezintă un marker important al bolii, care exprimă toxicitatea potențial crescută a celulelor nervoase la debutul bolii, progresarea proceselor de neuroinflamație și de neurodistrucție, iar în evoluție, având rol protector al țesutului cerebral, ameliorând răspândirea procesului patologic în zonele afectate de ischemie, astfel prevenind moartea neuronală, în special, prin protecția celulelor motorii și celor senzoriale.

IMMUNOENZYMATIC ASSESSMENT OF NEUROTROPHIC CILARY FACTOR IN ISCHEMIC CEREBRAL VASCULAR IN CHILDREN

¹ “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy,

² IMSP Mother and Child Institute,

³ National Center for Epileptology, Chisinau, Republic of Moldova

Key words: biomarker, stroke, ischemic, children

Introduction. Stroke is a rare disease in children and adolescents, with an incidence of 2-13/100,000 children, and in the prenatal period - 1: 4000 of live births. Research into the importance of immune markers in stroke has become current.

Purpose: assessment of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in ischemic stroke (AVCI) in children to determine its role in early diagnosis and predictive factors of the disease. Materials and methods. In 2017-2020 in the Republic of Moldova was conducted a prospective study on 53 children with stroke (study group - L.S.), in which, during the acute

period of the disease, the serum levels (by ELIZA method) of CNTF were assessed. At the same time, this marker was appreciated in 53 children from the control group (L.C.).

Results. An average level of 7.84 ± 0.322 pg/ml was found in the CNTF evaluation, with a very wide variation in the range of results: from 5.46 pg/ml to 20.26 pg/ml. In L.C. the range of results is considerably narrower: from 4.94 pg/ml to 5.90 pg/ml, with a mean value of 5.29 ± 0.067 pg/ml, respectively, we find a statistically significant difference between batches ($F = 32,550$, $p < 0.001$). **Conclusions.** CNTF is an important marker of the disease, which expresses the potentially increased toxicity of nerve cells at the onset of the disease, the progression of neuroinflammation and neuro-destruction, and in evolution, acting as a protector of brain tissue, improving the spread of pathology in areas affected by ischemia, thus preventing neuronal death, in particular by protecting motor and sensory cells.

© CONSTANTIN OLGA ¹, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMULA^{1,3}, CALISTRU IULEA¹, CALISTRU ANDREI ¹, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA ^{1,2}

CONSTANTIN OLGA ¹, CALCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMULA^{1,3}, CALISTRU IULEA¹, CALISTRU ANDREI ¹, ȘCIUCA SVETLANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA ^{1,2}

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ÎN SARS-COV-2 LA COPII

¹*Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

³*Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova*

Cuvinte cheie: manifestări neurologice, status epileptic, SARS-CoV-2, COVID-19.

Introducere. Crizele epileptice acute și Statusul Epileptic (SE) sunt două dintre afecțiunile neurologice apărute frecvent în asociere sau după infecția cu SARS-CoV-2, reprezentând actual o rată ridicată a mortalității infantile (între 5% și 39%).

Scopul studiului: Estimarea frecvenței manifestărilor neurologice, inclusiv crizele epileptice acute și Statusul Epileptic (SE), asociate sau apărute după infecția cu Covid-19 la copii.

Material și metode. Studiu prospectiv, pe un lot de 47 de copii (vârsta de 6 luni - 10 ani), care au fost spitalizați în incinta IMSP Institutul Mamei și Copilului, selectați în conformitate cu caracteristica sindroamelor neurologice, în special cei cu SE apărut după infecția cu Covid-19, debutul fiind până sau după internare. Examinări efectuate: examen electroencefalografic (EEG) și imagistic prin RMN cerebral. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul SPSS.

Rezultatele studiului. Manifestările neurologice post SARS-CoV-2 în cadrul acestui lot de copii au avut debut pe parcursul internării pentru această infecție într-un număr de 30 (63,8%) cazuri, debut până la internare - 12 (25,5%) cazuri, debut neclar - 5 (10,6%) cazuri, dintre care SE a fost diagnosticat la 14 copii. Alte simptome neurologice raportate au fost hipo/anosmie, ageusia (11,7%), encefalopatii (9,3%), accident vascular cerebral (5,6%), hiperkinezie (5,6%), iritabilitate neuroreflectorie (27,8%), tulburări cognitive (22,2%) și astenie/slăbiciune (18,7%). Datele EEG și imagistice au corelat cu suferința cerebrală diagnosticată ($r=0,62$), ($r=0,78$), respectiv. Nu a fost remarcată diferență semnificativă între debutul SE până ($p>0,001$) și după spitalizare ($p>0,002$).

Concluzii. Deși a fost raportată o posibilă asociere între SE și Covid-19, proprietățile neuroinvasive și neurotrope ale SARS-CoV-2 rămân a fi neclare și nu sunt pe deplin elucidate. Cu toate acestea, conform datelor din literatură, proprietățile anatomice ale encefalului la copii și nivelurile crescute de citokine circulante și hiperactivarea celulelor imune duc la disfuncții secundare, ulterior cu afectarea SNC, asociate cu infecția SARS-CoV-2.

© NADEJDA LUPUȘOR^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, CORNELIA CĂLCÎÎ^{1,2}, LUDMILA FEGHIU^{1,3}, LUDMILA CUZNEȚ^{1,2},
CORINA GRÎU¹, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

NADEJDA LUPUȘOR^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, CORNELIA CĂLCÎÎ^{1,2}, LUDMILA
FEGHIU^{1,3}, LUDMILA CUZNEȚ^{1,2}, CORINA GRÎU¹, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2},
NINEL REVENCO^{1,2}

REZULTATELE NEUROLOGICE LA DISTANȚĂ LA COPIII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ IMSP IMU Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, deficit neurologic, copil.

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) este un eveniment pediatric rar, dar este o cauză majoră a mortalității și morbidității la copii.

Scopul studiului a fost evaluarea rezultatelor neurologice la distanță la copiii cu AVC ischemic și investigarea factorilor predictivi care afectează deficitul neurologic grave.

Material și metode. Am evaluat 58 de copii post-AVC (36 băieți, 22 fete) cu vârste cuprinse între 3 și 12 ani, internați în secțiile de neurologie ale IMSP Institutul Mamei și Copilului. Examenul neurologic și rezultatele neurologice la cel puțin 6 luni după AVC au fost apreciate în conformitate cu instrumentul standardizat validat de evaluare neurologică specifică a AVC-ului pediatric *Pediatric Stroke Outcome Measure* (PSOM).

Rezultate. Conform interpretării scorului PSOM, 15,5% dintre copii nu au avut deficite neurologice, 27,6% - deficit neurologic grad ușor, 29,3% - grad moderat și 27,6% - grad sever. Respectiv, dintre cei 58 de participanți, 43% au avut rezultate bune (grad normal și ușor de afectare a SNC) și 57% - rezultate neurologice slabe (grad moderat și sever). Deficitul neurologic cel mai sever a fost observat pe scara deficiențelor senzoriomotorii drepte sau stângi și cea a tulburărilor cognitive. Analiza multivariată a arătat că scorul examenului neurologic PSOM a fost mai mare (respectiv mai sever) la băieți ($p < 0,001$), la copiii cu debutul AVC-ului la o vârstă mai mică ($p < 0,05$), la copiii cu tulburări de somn ($p < 0,001$) și la cei cu AVC recurent ($p < 0,05$).

Concluzii. Studiul nostru a relatat deficite neurologice la mai mult de jumătate dintre copiii cu AVC ischemic. Sexul, vârsta de debut a AVC-ului, tulburările de somn și recurența AVC-ului au corelat puternic negativ cu rezultatele neurologice. Prin urmare, acești factori sunt predictori semnificativi ai deficitelor neurologice severe la copiii cu AVC ischemic.

NEUROLOGICAL OUTCOME IN ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

¹State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”, Chisinau, MD,

²Research Institute for Mother and Child Health Care, Chisinau, MD

³National Epileptology Center, Chisinau, MD

Key words: ischemic stroke, neurological deficit, child.

Introduction. Stroke is a rare pediatric event, but it is a major cause of mortality and morbidity in children. The aim of the study was to evaluate long-term neurological outcome in children with ischemic stroke and to investigate the predictive factors that affect poor outcome.

Material and methods. We evaluated 58 post-stroke children (36 boys, 22 girls) aged between 3 and 12 years, hospitalized in the neurology departments of the Public Health Institution Mother and Child Institute, Chisinau. Neurological

status and neurological outcome at least 6 months after ischemic stroke were evaluated according to Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM) subscale, which is a standardized, disease-specific outcome measure.

Results. According to the interpretation of the PSOM score, 15.5% of children did not have a neurological deficit, 27.6% - mild degree, 29.3% - moderate degree and 27.6% - severe degree. Respectively, of the 58 participants, 43% had good neurological results (normal and mild degree) and 57% - poor neurological results (moderate and severe degree). The most important deficit was observed on the scale of right or left sensorimotor deficits, and cognitive impairment. Multivariate analysis showed that the neurological examination score was higher (respectively more severe) in boys ($p < 0.001$), in children with stroke onset at a younger age ($p < 0.05$), in the children with sleep disorders ($p < 0.001$) and in those with multiple stroke episodes ($p < 0.05$).

Conclusions. Our study reported neurological deficits in more than half of children with ischemic stroke. Sex, age of onset of stroke, sleep disorders and recurrence of stroke negatively strongly correlated with the neurological outcome. Therefore, these factors are significant predictors of low neurological deficits in children with ischemic stroke.

© GRÎU CORINA¹, LITOVCCENCO A.², CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, LUPUȘOR NADEJDA^{1,2},
CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

GRÎU CORINA¹, LITOVCCENCO A.², CĂLCÎI CORNELIA^{1,2}, FEGHIU LUDMILA^{1,3}, LUPUȘOR
NADEJDA^{1,2}, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2}, SPRÎNCEAN MARIANA^{1,2}, HADJIU SVETLANA^{1,2}

DISFUNȚIILE VEGETATIVE SUPRASEGMENTARE ȘI COGNITIV-AFECTIVE LA PACIENȚII CU ASTROCITOM PILOCITIC CEREBELOS ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE LA DISTANȚĂ

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

³ IMSP IMU Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

Cuvinte cheie: tulburări cognitiv-afective, disfuncții vegetative suprasegmentare, tumori cerebeloase.

Introducere. Astrocitomul pilocitic cerebelos este cea mai frecventă tumoră benignă la copii, cu rata de supraviețuire 90% la 10 ani. Tulburările cognitiv-afective și disfuncțiile vegetative suprasegmentare în perioada postoperatorie la distanță împiedică recuperarea, acești copii necesitând monitorizare și asistență medicală permanentă.

Scopul studiului: Studiarea frecvenței tulburărilor cognitiv-afective și disfuncțiilor vegetative suprasegmentare la pacienții cu astrocitom pilocitic cerebelos în perioada postoperatorie la distanță.

Material și metode. La 24 pacienți pediatrici cu astrocitom pilocitic cerebelos (emisfera stângă – 9, vermis – 9, emisfera dreaptă – 6) au fost evaluate tulburările cognitiv-afective și disfuncțiile vegetative suprasegmentare postoperatorii tardive (>=2 ani după intervenție).

Rezultate. Frecvența ataxiei (deregări de coordonare, de mers și postură, dizartrie, deregări oculomotorii) în 25% cazuri grad exprimat, 33% – grad moderat, 42% – grad ușor. Intoleranța ortostatică pronunțată – în 50%, moderată – 29%, ușoară – 21%. Deregări vazomotorii – 92% cazuri. Deregări secretomotorii – 71% sever și moderat exprimate – 29% ușoare. Deregări gastrointestinale pronunțate – 67%, moderate – 33%. Tulburările de micțiune – 38%. Deregări pupilo-motorii pronunțate – 54%, moderate – 46%. Deficit de limbaj expresiv – 10 copii (42%), dificultăți în conversația spontană – 9 copii (37,5%). Deficiențe de focusare a atenției sau flexibilitate mentală – 92%. Labilitate emoțională, emoții necorespunzătoare, depresie sau disperare – 58,3%. Sensibilitate crescută, reacție comportamentală exagerată sau diminuată – 50%. Exprimă gânduri lipsite de logică sau paranoia – 25%. Lipsă de empatie, apatie și reacție pasivă – 37,5%. Agresivitate sau furie, iritabilitate, opozițional, dificultăți în respectarea limitelor și granițelor sociale – 33,3%.

Concluzii. Deregările neurovegetative la pacienții cu tumori cerebeloase în perioada postoperatorie la distanță sunt pronunțate în 54% cazuri și moderate în 46% cazuri. Sindromul cognitiv-afectiv (SCA) posibil a fost diagnosticat la 12,5%, SCA probabil – la 21%, SCA definit – la 62,5%. Dezregularea afectului – deficit de control emoțional (anxietate, atacuri de panică, agresivitate) – la toți copiii cu localizarea tumorii în vermis. La copiii cu tumora în emisfera cerebeloasă stângă persistă dismetria și disdiadocokinezia.

NEUROVEGETATIVE SYMPTOMS AND CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE SYNDROME IN THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN OPERATED WITH CEREBELLAR PILOCYTIC ASTROCYTOMA

¹ State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”, Chisinau, MD,

² Research Institute for Mother and Child Health Care, Chisinau, MD

³ National Epileptology Center, Chisinau, MD

Keywords: cerebellar cognitive-affective syndrome, suprasegmental vegetative dysfunction, cerebellar tumors.

Introduction. Cerebellar pilocytic astrocytoma is the most common type of benign cerebellar tumor in children, with a 90% survival rate at 10 years, and postoperative recovery treatment is difficult due to the cerebellar cognitive-affective syndrome (CCAS) and suprasegmental vegetative dysfunctions, and these children frequently need care assistance.

Aim of the study: To study the frequency of CCAS and suprasegmental vegetative dysfunctions in patients with cerebellar pilocytic astrocytoma in the late postoperative period.

Material and methods. 24 pediatric patients with cerebellar pilocytic astrocytoma (left hemisphere – 9, vermis – 9, right hemisphere – 6), were evaluated in the late postoperative period (≥ 2 years after intervention) about the cognitive-affective syndrome and vegetative suprasegmental dysfunction.

Results. Severity of ataxia expression (coordination, gait and posture disorders, dysarthria, oculomotor disorders) severely expressed in 25% of cases, moderate in 33%, 42% – mild degree. Orthostatic intolerance was pronounced in 50%, moderate – 29%, mild – 21%. Vasomotor disorders in 92% of cases. Severe and moderate secretomotor disorders in 71%, in 29% mild. Pronounced gastrointestinal disorders – 67%, moderate – 33%. Urinary disorders – 38%. Pupillary-motor disorders are pronounced in 54%, moderately pronounced – 46%. Deficiency of expressive speech – 10 children (42%), difficulties in spontaneous conversation – 9 children (37.5%). Attention deficit or mental flexibility – 92%. Emotional lability, inappropriate emotions, depression or despair – 58.3%. Hypersensitivity, exaggerated or reduced behavioral response – 50%. Expresses illogical thoughts or paranoia – 25%. Lack of empathy, apathy, passive reaction – 37.5%. Aggression or anger, irritability, opposition, difficulty in respecting social norms and boundaries 33.3%.

Conclusion. Neurovegetative symptoms in patients with cerebellar tumors in the distant postoperative period are pronounced in 54% of cases and moderate in 46% of cases. Possible CCAS was diagnosed at 12.5%, CCAS Probable at 21%, CCAS Definite at 62.5%. Affective dysregulation (AD) – deficit of emotional control (anxiety, panic attacks, aggression) – when the tumor is located in the vermis. Dysmetria and dysdiadochokinesis persist in patients with left cerebellar hemisphere tumor.

© CIUNTU ANGELA¹, REVENCO NINEL¹, BERNIC JANA^{1,2}, BOCEAROVA LUDMILA, BĂLUȚEL TATIANA¹

CIUNTU ANGELA¹, REVENCO NINEL¹, BERNIC JANA^{1,2}, BOCEAROVA LUDMILA, BĂLUȚEL TATIANA¹

ROLUL BIOMARKERILOR ÎN MANAGEMENTUL INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR LA COPII

¹*Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”*

²*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Cuvinte cheie: infecția tractului urinar, biomarkeri.

Introducere. Studii recente raportează că în structura patologiei sistemului reno-urinar, infecțiile tractului urinar (ITU) la copii constituie 70-80%. Potențialul de cronicizare și dezvoltare a bolii cronice renale (BCR), impune stabilirea diagnosticului prompt și precoce, ceea ce este limitat din cauza tabloului clinic cu simptome și semne clinice nespecifice, cât și a specificității și sensibilității scăzute ale analizelor de urină, în special la copii sugari.

Scopul: Estimarea valorii diagnostice ale nivelurilor moleculelor de semnalizare celulară: Proteina inflamatorie a macrofagelor-1α (MIP-1α), Proteina-1 chimioatractantă a monocitelor (MCP-1), Lipocalină asociată gelatinazei neutrofile (uNGAL), Molecula-1 de leziune renală (uKIM-1), Interleukina-6 (IL-6), Interleukina-8 (IL-8) în ITU la copii.

Material și metode. A fost căutată literatura de specialitate, care descrie studii despre rolul biomarkerilor în ITU, prin accesarea sit-urilor PubMed, MEDLINE, revistelor precum SpringerLink, PlosOne. Au fost selectate peste 500 de articole, fiind analizate doar cele care au corespuns scopului cercetării.

Rezultate. Se descriu numeroși biomarkeri care se asociază sistemului urinar, dar rol important în diagnosticul precoce al ITU li se atribuie uNGAL, MCP-1, uKIM-1, MIP-1α precum și IL-6 și IL-8. Spre deosebire de leucocitele urinare, proteinele urinare implicate în răspunsul imun înăscut la un uropatogen, dețin specificitate mai înaltă pentru ITU. Astfel, NGAL are o sensibilitate de 1,0 și o specificitate de 0,97. În comparație, esterase leucocitară (0,79 și 0,87), în timp ce numărul de leucocite urinare (0,74 și 0,86). Studii recente au demonstrat că IL-8 diferențiază bacteriuria asimptomatică de ITU febrilă la copiii mici, iar IL-6 este un biomarker cu sensibilitate și specificitate ridicate pentru ITU. Atât IL-6, cât și IL-8 sunt activate și eliberate în timpul răspunsului imun în ITU și ambele sunt legate de severitatea ITU. Nivelurile crescute de MIP-1α au fost corelate cu prezența ITU, iar CCL3 secretat de uroteliu ca răspuns la expunerea la E. coli uropatogenă. Progresia către insuficiență renală și dializă, s-a dovedit că corelează puternic cu nivelul uKIM-1.

Concluzie. Determinarea plasmatică și urinară a noilor biomarkeri, contribuie substanțial la implementarea unei metode non-invazive de diagnostic timpuriu, selectarea tacticii de tratament oportun, monitorizarea răspunsului la tratament, precum prevenirea și reducerea sechelelor renale pe termen lung.

© OLESEA NICU, IRINA MOLDOVAN, ECATERINA STASII

OLESEA NICU, IRINA MOLDOVAN, ECATERINA STASII

PROFILUL DE SENSIBILIZARE MOLECULARĂ ÎN ASTMUL BRONȘIC LA COPII

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

Cuvinte cheie: alergeni, sensibilizare, astm, copii

Introducere. Bolile alergice au devenit o povară globală în ultimele decenii, numărul acestora este în continuă creștere și reprezintă o problemă nu doar medicală, dar și socială. Analiza profilurilor de sensibilizare moleculară în maladiile alergice la copii stau la baza elaborării strategiilor terapeutice corespunzătoare și evaluării pronosticului pe termen lung al maladiei.

Scopul lucrării. Aprecierea profilului de sensibilizare moleculară la copiii cu astm bronșic.

Material și metode. În studiu au fost incluși 80 de copii, cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani, diagnosticați cu astm bronșic. În evaluarea pacienților s-au folosit chestionare care au inclus acuzele și datele istoricului bolii, datele examenului obiectiv, anamneză, IgE total și testul molecular ALEX (diagnostic alergologic molecular multicomponent-multiplex).

Rezultate. În urma evaluării s-a stabilit că 32 copii (40%) sufereau de astm bronșic izolat, restul fiind în comorbiditate cu rinită alergică. Rezultatele Ig E totale au fost peste limita valorilor de referință la 87,5% dintre pacienți, dintre care la 57% dintre pacienți valorile erau dublate sau triplate și o valoare de peste 1000 UI/ml a fost detectată la 12 copii (17%). Analiza profilului de sensibilizare denotă o diversitate largă de alergeni. Cele mai importante fiind: sensibilizarea către acarienii prafului de casă (Derp1, Derp2, Derp23, Derf1, Derf2) la 38% dintre pacienți, către fungi, în mare parte *Aternaria Alternata* (Alt a1) la 31% copii. Fel d1, alergenul major al pisicii este un alergen des întâlnit la copiii cu astm bronșic cu sau fără rinită alergică, la 18,75% cazuri. Pacienții suferinzi de astm bronșic și rinită alergică prezintă mai mult sensibilizare către polenul de graminee (Phl p1, Phl p2, Lol p1) la 35% dintre pacienți, polenul de mesteacăn Betv1, 12,5% dintre pacienți, și ierburi cu înflorire târzie ambrozie (Amb a1) la 38, 75% și pelin (Art v1) la 12,5%.

Concluzie. Pacienții cu monosensibilizări prezintă preponderent sensibilizare către acarienii prafului de casă, însă pacienții polisensibilizați prezintă combinații variate, cele mai frecvente fiind acarieni cu fungi, acarieni cu pisică, graminee cu fungi, graminee cu ierburi târzii sau acarieni cu ierburi târzii. Pacienții monosensibilizați prezintă preponderent simptomatologie specifică astmului bronșic izolat, în cazul pacienților cu polisensibilizări simptomele clinice sunt specifice atât rinitei alergice, cât și astmului bronșic.

MOLECULAR SENSITIZATION PROFILE IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

*“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy,
Department of Pediatrics*

Keywords: allergens, sensitization, asthma, children

Introduction. Allergic diseases have become a global burden in recent decades, their number is constantly growing, and it is not only a medical problem but also social. The analysis of molecular sensitization profiles in allergic diseases in children is the basis for the development of appropriate therapeutic strategies and evaluation of the long-term prognosis of the disease.

The purpose of the study. Assessment of the molecular sensitization profile in children with asthma.

Material and methods. The study included 80 children, aged between 8 and 17, diagnosed with asthma. Questionnaires were used to evaluate patients, including compliance and disease history data, objective examination data, level of total IgE, and ALEX multiplex molecular allergy diagnosis.

Results. Following the evaluation, it was established that 32 children (40%) suffered from isolated asthma, the rest being in comorbidity with allergic rhinitis. Total Ig E results were above the reference values in 87.5% of patients, of which 57% the value were doubled or tripled and a value of over 1000 IU / ml was detected in 12 children (17%). The analysis of the sensitization profile denotes a wide variety of allergens. The most important being: sensitization to house dust mites (Derp1, Derp2, Derp23, Derf1, Derf2) in 38% of patients, to fungi, mostly *Aternaria Alternata* (Alt a1) in 31% of children. Similarly, the major cat allergen is a common allergen in children with asthma with or without allergic rhinitis, in 18.75% of cases. Patients with asthma and allergic rhinitis are more sensitive to grass pollen (Phl p1, Phl p2, Lol p1) in 35% of patients, Betv1 birch pollen, 12.5% of patients, and late blossoming ragweed herbs (With a1) at 38, 75% and wormwood (Art v1) at 12.5%.

Conclusion. Monosensitization patients are mostly sensitive to house dust mites, but polysensitization patients have various combinations, the most common being fungal mites, cat mites, fungal grasses, late grass grasses or late grass mites. Monosensitized patients have mostly symptoms specific to isolated asthma, in the case of patients with polysensitization the clinical symptoms are specific to both allergic rhinitis and asthma.

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU
ISBN 978-9975-58-274-2

