

ARTICOLE ORIGINALE

Николай Аряев, Людмила Сеньковская
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ
И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА
В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ

Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Mătrăgună,
Svetlana Cojocari
FACTORII DE RISC CONTRIBUABILI
ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ
LA ADOLESCENȚII CU EXCES PONDERAL

Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu,
Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor,
Ludmila Feghiu, Ninel Revenco, Stanislav Groppa
DIFICULTĂȚI ÎN ABORDAREA
STATUSULUI EPILEPTIC REFRACTAR
ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

4 (89)
2020

VIAȚA POATE FI DIN NOU COLORATĂ!

ENDOMETRIOZA?!
DURERI PELVINE?!
SÂNGERARE
MENSTRUALĂ
ABUNDENTĂ?!



Sawis[®]
2mg dienogest

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Sawis 2 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate. **Indicații terapeutice:** Tratatamentul endometriozei. **Doze și mod de administrare:** Doza de Sawis este de un comprimat zilnic fără nici o pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după necesitate. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerarea vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Sawis pe o perioadă mai mult de 15 luni la pacientele cu endometrioză. Tratatamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual. Orice contracepție hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Sawis. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda de barieră). Pentru administrare orală. **Contraindicații:** Sawis nu trebuie utilizat în cazul prezentei oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Sawis, tratamentul trebuie întrerupt imediat: boala venoasă tromboembolică în desfășurare; boală arterială și cardiovasculară; în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică); diabet zaharat cu implicații vasculare; boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal; tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente; tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate; hemoragii vaginale nediate diagnosticate; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE** Hemoragii uterine grave: Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Sawis. **Modificări ale caracteristicilor sângerării: Tulburări circulatorii:** Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asocieră între medicamentele care conțin numai progesteron și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progesteron. **Tumori:** O meta-analiză a 54 studii

epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen-progesteron. Riscul crescut dispăre treptat pe parcurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în raport cu riscul general de cancer de sân. **Osteoporoză:** Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO). **REAȚII ADVERSE:** Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA. Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de acesta. Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începerea tratamentului cu dienogest de 2 mg comprimate și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragii intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizatorii comprimatului de dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu dienogest comprimat de 2 mg sunt dureri de cap (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%). În plus, majoritatea pacientelor tratate cu dienogest comprimate de 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, folosind jurnalele pacientelor și au fost analizate prin metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În primele 90 zile de tratament cu dienogest comprimate de 2 mg, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerare frecventă (13,4%), sângerare neregulată (35,2%), sângerare prelungită (38,3%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (19,7%). Pe parcursul celei de-a patra perioadă de referință, au fost observate următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerare rară (24,2%), sângerare frecventă (2,7%), sângerare neregulată (21,5%), sângerare prelungită (4,0%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (22,8%). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 26109. **DATA AUTORIZĂRII:** 09.04.2020; **DATA REVIZURII TEXTULUI:** Aprilie 2020. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://nomenclator.amd.gov.md/>



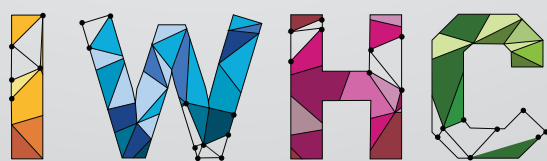
Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel
20 micrograme/24 ore

Sunt stăpâna dorințelor mele

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** *Inițiere tratamentului:* La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. *Inserția postpartum:* Pentru a reduce riscul de perforație, inserțiile postpartum trebuie amânate până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie extras după 4 ani de utilizare. *Copii și adolescenți:* Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârsta sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la paciențele cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. *Cum se inserază Donasert:* Este ferm recomandată ca Donasert să fie inserat doar de către medic sau profesionalist în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. *Cum să extrageți Donasert:* Donasert este extras prin tragerea cu blândețe de fire cu ajutorul forțepusului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerii dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindriului cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindriului. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, prominențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindriului de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoră hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplasmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trofoblastică recentă cu niveluri constante mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție după consultul de specialitate sau trebuie avută în vedere extragerea sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creștere marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boala arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau mulți pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometriului, și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsuri diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să întrerupă fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrelul se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femei care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. Fertilitatea: Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoare) includ sângerări uterine/vaginale induzând pădări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliculi mari la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliculilor sunt asimptomatice și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inserator într-un blister termofomat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Polietilenă). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**

Gedeon Richter
expert în domeniul
sănătății femeii



INTERNATIONAL WOMEN'S HEALTHCARE



GEDEON RICHTER

FORMULA DE LAPTE PRAF NAN® SUPREME - PRIMA
ȘI UNICA FORMULĂ CARE CONȚINE COMPLEXUL DIN 2
OLIGOZAHARIDE IDENTICE CELOR DIN LAPTELE MATERN

Indicații pentru utilizare

Formulă de lapte praf pentru o protecție multidimensională împotriva infecțiilor



HM-O

PROTEINA
OPTIPRO® HA

L. REUTERI

DHA - ARA

- ✓ Complexul format din 2 oligozaharide- 2' fucozil-lactoză (2'FL) și lacto-N-neotetraoză (LNnT) identice după structură celor din componența laptelui matern ajută la creșterea imunității și protejează de infecții.
- ✓ Proteină hipoalergenică.
- ✓ Digestie și asimilare ușoară.
- ✓ Creștere și dezvoltare sănătoasă.
- ✓ Contribuie la formarea unei microbiote sănătoase.
- ✓ Este demonstrat că reduce frecvența și intensitatea colicilor, regurgitărilor și a constipațiilor.
- ✓ Dezvoltarea creierului și a organelor de văz.
- ✓ Formarea sistemului imun.

NOTĂ IMPORTANTĂ: O alimentație optimă pentru mame și copii în primele 1000 de zile este fundamentală pentru sănătatea acestora pe tot parcursul vieții. Considerăm că laptele matern este cel mai bun aliment pentru sugari. Laptele matern oferă bebelușilor o alimentație perfect echilibrată și protecție împotriva bolilor. Alimentația sănătoasă a mamei în timpul sarcinii și după naștere ajută la creșterea unei rezerve de substanțe nutritive, necesare pentru o sarcină sănătoasă, precum și pentru pregătirea pentru inițierea și menținerea lactației. Este dificil de a reveni la alăptare după ce renunțați la aceasta. Este o acțiune ce are consecințe sociale și financiare. Introducerea neargumentată a alăptării parțiale cu lapte praf sau alte produse și băuturi influențează negativ asupra alăptării la sân. Dacă mama decide să nu alăpteze, este important de a-i aduce la cunoștință motivele expuse mai sus și de a o instrui cum să pregătească corect amestecul, punând accentul mai ales pe faptul că apa nefiartă, sticla nesterilizată sau diluarea necorespunzătoare a amestecului pot duce la îmbolnăvirea copilului. În primele 6 luni de viață se recomandă alăptarea exclusivă, cu introducerea unor produse alimentare complementare corespunzătoare, continuându-se alăptarea (sau, atunci când nu este posibilă alăptarea, cu utilizarea înlocuitorilor corespunzători) până la doi ani sau mai mult. Deoarece copiii cresc în mod diferit, lucrătorii medicali ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Laptele de creștere NAN® Supreme 3 a fost special conceput pentru satisfacerea necesităților în continuă schimbare a copiilor sănătoși cu vârsta de peste 1 an și nu poate fi utilizat pentru alimentarea copiilor cu o vârstă mai fragedă. Nu este substituent al laptelui matern.

ESTE NECESARĂ CONSULTAȚIA UNUI SPECIALIST.

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

Nutren[®] JUNIOR

SPRIJINĂ PROCESUL DE CREȘTERE ȘI CONTRIBUIE LA ÎNSĂNĂTOȘIREA COPILULUI

Indicații pentru utilizare

Nutren[®] Junior este o dietă completă, cu gust de vanilie, cu administrare orală sau pe sondă, pentru regimul dietetic al copiilor între 1-10 ani cu malnutriție sau având risc de malnutriție.



- ✓ Conține un amestec unic de pre și probiotice, care întărește sistemul imunitar și susține dezvoltarea unei flore intestinale sănătoase.¹⁰⁻¹⁷
- ✓ Trigliceridele cu lanț mediu asigură absorbția optimă a nutrienților și oferă o sursă rapidă de energie.¹⁸
- ✓ DHA (acidul docosahexaenoic) din uleiul de pește ajută la dezvoltarea cognitivă optimă.^{2,19-21}

Nutren[®] JUNIOR conține conține un amestec unic de pre și probiotice

Prebiotice



50% Prebio 1+ (70% FOS*
+ 30% inulină) și 50%
Gumă acacia (sursă de fibre)
*Fructo-oligozaharide

Probiotice



Lactobacillus
Paracasei



Bifidobacterium
longum

- ✓ Accelerarea procesului de recuperare după boli acute sau cronice¹⁰⁻¹⁴
- ✓ Menține o microbiotă intestinală sănătoasă¹⁰⁻¹⁶
- ✓ Sprijină sistemul natural de apărare al organismului¹⁵⁻¹⁷

NOTĂ IMPORTANTĂ: O alimentație optimă pentru mame și copii în primele 1000 de zile este fundamentală pentru sănătatea acestora pe tot parcursul vieții. Considerăm că laptele matern este cel mai bun aliment pentru sugari. Laptele matern oferă bebelușilor o alimentație perfect echilibrată și protecție împotriva bolilor. Alimentația sănătoasă a mamei în timpul sarcinii și după naștere ajută la crearea unei rezerve de substanțe nutritive, necesare pentru o sarcină sănătoasă, precum și pentru pregătirea pentru inițierea și menținerea lactației. Este dificil de a reveni la alăptare după ce renunțați la aceasta. Este o acțiune ce are consecințe sociale și financiare. Introducerea neargumentată a alăptării parțiale cu lapte praf sau alte produse și băuturi influențează negativ asupra alăptării la sân. Dacă mama decide să nu alăpteze, este important de a-i aduce la cunoștință motivele expuse mai sus și de a o instrui cum să pregătească corect amestecul, punând accentul mai ales pe faptul că apa nefiartă, sticla nesterilizată sau diluarea necorespunzătoare a amestecului pot duce la îmbolnăvirea copilului.

BULETIN DE PERINATOLOGIE

PERINATOLOGY BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

Николай Аряев, Людмила Сеньковская
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ
И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА
В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ

3 **Nicolay Aryayev, Liudmila Senkivska**
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF CHILDREN WITH SHORT STATURE AND GROWTH
HORMONE DEFICIENCY
IN THE ODESSA REGION

**Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Mătrăgună,
Svetlana Cojocari**
FACTORII DE RISC CONTRIBUABILI
ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ
LA ADOLESCENȚII CU EXCES PONDERAL

8 **Lilia Bichir-Thoreac, Nelea Matraguna,
Svetlana Cojocari**
RISK FACTORS CONTRIBUTING TO ARTERIAL
HYPERTENSION IN ADOLESCENTS WITH
OVERWEIGHT

**Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu,
Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor,
Ludmila Feghiu, Ninel Revenco, Stanislav Groppa**
DIFICULTĂȚI ÎN ABORDAREA
STATUSULUI EPILEPTIC REFRACTAR
ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

16 **Cornelia Calcii, Svetlana Hadjiu,
Mariana Sprincean, Nadejda Lupușor,
Ludmila Feghiu, Ninel Revenco, Stanislav Groppa**
DIFFICULTIES IN CLINICAL APPROACH
OF REFRACTORY EPILEPTIC STATUS
IN PEDIATRIC POPULATION

**Adeline Larisa Horga, Mihai Leonida Neamtu,
Bogdan Neamtu, Luminița Dobrotă, Dana Oprea**
ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI TABLOUL CLINIC
ÎN COVID-19 LA SUGAR

21 **Adeline Larisa Horga, Mihai Leonida Neamtu,
Bogdan Neamtu, Luminița Dobrotă, Dana Oprea**
CLINICAL PICTURE AND EPIDEMIOLOGIC
AL ASPECTS OF COVID-19 IN INFANTS

Silvia Foca, Ninel Revenco
EVALUAREA STATUTULUI METABOLISMULUI
OSOS LA COPII CU MALADII REUMATICE
PRIN APRECIEREA 25-OH VITAMINEI D
TOTALE ÎN SER

25 **Silvia Foca, Ninel Revenco**
EVALUATION OF BONE METABOLISM STATUS
IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES THROUGH
THE ASSESSMENT OF THE TOTAL
SERUM 25-OH VITAMIN D

Oxana Munteanu
FIBROZA CHISTICĂ LA ADULT: REALIZĂRI
ȘI PERSPECTIVE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

33 **Oxana Munteanu**
CYSTIC FIBROSIS IN ADULTS: ACHIEVEMENTS
AND EXPECTATION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Ina Palii, Lucia Pîrtu, Iulia Rodoman
MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN INFECȚIA
COVID-19 LA COPII: REVIU DE LITERATURĂ

39 **Ina Palii, Lucia Pirtu, Iulia Rodoman**
CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN COVID-19
INFECTION IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW

**Ninel Revenco, Ana-Mihaela Balanuța, Olesea Grin,
Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin**
IMPACTUL VACCINĂRII PNEUMOCOCICE
LA COPII

45 **Ninel Revenco, Ana-Mihaela Balanuta, Olesea Grin,
Adela Horodisteanu-Banuh, Dorina Savoschin**
THE IMPACT OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION
IN CHILDREN

**Ninel Revenco, Ana-Mihaela Balanuța, Olesea Grin,
Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin**
PARTICULARITĂȚILE VACCINĂRII
PNEUMOCOCICE LA COPIII IMUNOCOMPROMIȘI

51 **Ninel Revenco, Ana-Mihaela Balanuta, Olesea Grin,
Adela Horodisteanu-Banuh, Dorina Savoschin**
PECULIARITIES OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN
IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

CAZ CLINIC

56 Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Anna Coeva
LEPTINA BIOLOGIC INACTIVĂ ÎNTR-UN CAZ DE OBEZITATE SEVERĂ CU DEBUT PRECOCE

61 Angela Ciuntu, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
NEPHROCALCINOZA LA UN COPIL CU RINICHI SPONGIOS MEDULAR ȘI ARTERĂ RENALĂ DUBLĂ BILATERAL (PREZENTARE DE CAZ CLINIC)

66 Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
DEREGLĂRI ALE METABOLISMULUI ELECTROLITIC LA UN COPIL CU SINDROM BARTTER: CAZ CLINIC ȘI REVIUL LITERATURII

71 Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic, Tatiana Calistru, Tatiana Buzurniuc
EVOLUȚIA REFLUXULUI VEZICOURETERAL ASOCIAT CU DISFUNȚIE A VEZICII URINARE LA COPIL (CAZ CLINIC)

76 Ion Iliciuc, Igor Ivanes
SINDROMUL WEST – EPILEPSIA COPILULUI MIC: TRATAMENTUL DEFINITIV PRIN ACCELERAREA MATURĂȚII SISTEMULUI NERVOS. CAZ CLINIC

81 Ninel Revenco, Silvia Foca, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor, Larisa Ziaev, Tatiana Turea
PARTICULARITĂȚILE BOLII BEHCET LA COPII – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

85 Corina Șcerbatiuc-Condur, Elina Șor, Ana Mișina, Igor Mișin
SARCINA HEPATICĂ PRIMARĂ

91 Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica, Victor Petrov, Irina Castraveț, Liliana Fuior, Ion Bobu, Chiril Grecu
TRAUMATISMUL OBSTETRICAL ÎN SARCINILE MULTIPLE OBȚINUTE PRIN REPRODUCEREA ASISTATĂ

95 Ala Bajurea, Jana Bernic, Ecaterina Costiuc
TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE ASOCIATE LA COPII

99 Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Oster, Olesea Grin
MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPIII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI OBIECTIVE

REVIUL LITERATURII

104 Diana Hovanschi, Anatolie Serbenco, Stanislav Groppa
STRESUL OXIDATIV ÎN EPILEPSIE

IN MEMORIAM

112 CONF.UNIV. DR.ȘT.MED. MIHAIL MOLDOVANU

114 SIMION GURANDA – PROFESIONIST, ORGANIZATOR REMARCABIL ȘI OM DE OMENIE

CLINICAL LECTURES

56 Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Anna Coeva
BIOLOGICAL INACTIVE LEPTINE IN A CASE OF EARLY-ONSET SEVERE OBESITY

61 Angela Ciuntu, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
NEPHROCALCINOSIS IN A CHILD WITH MEDULAR SPONGIOUS KIDNEY AND BILATERAL DOUBLE KIDNEY ARTERY (CLINICAL CASE PRESENTATION)

66 Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor
DISORDERS OF ELECTROLYTIC METABOLISM IN A CHILD WITH BARTTER SYNDROME: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

71 Angela Ciuntu, Ninel Revenco, Jana Bernic, Tatiana Calistru, Tatiana Buzurniuc
EVOLUTION OF VESICOURETERAL REFLUX ASSOCIATED WITH BLADDER DYSFUNCTION IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

76 Ion Iliciuc, Igor Ivanes
WEST SYNDROM – EPILEPSIA OF SMALL CHILD: TREATMENT ACCORDING INTENSIFICATION OF DEVELOPMENT OF NERVOUS SYSTEM. CLINICAL CASE

81 Ninel Revenco, Silvia Foca, Ana-Mihaela Balanuța, Dina Bujor, Larisa Ziaev, Tatiana Turea
PARTICULARS OF BEHCET PEDIATRIC SYNDROME – CLINICAL CASE PRESENTATION

85 Corina Șcerbatiuc-Condur, Elina Sor, Ana Misina, Igor Misin
PRIMARY HEPATIC PREGNANCY

91 Liudmila Stavinskaia, Uliana Tabuica, Victor Petrov, Irina Castraveț, Liliana Fuior, Ion Bobu, Chiril Grecu
OBSTETRICAL TRAUMA IN MULTIPLE PREGNANCY AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

95 Ala Bajurea, Jana Bernic, Ecaterina Costiuc
ASSOCIATED CRANIOCEREBRAL INJURIES IN CHILDREN

99 Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Oster, Olesea Grin
MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN YOUNGER THEN 5 YEARS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: ACHIEVEMENTS AND GOALS

REVIEW LITERATURE

104 Diana Hovanschi, Anatolie Serbenco, Stanislav Groppa
OXIDATIVE STRESS IN EPILEPSY

IN MEMORIAM

112 CONF.UNIV. DR.ST.MED. MIHAIL MOLDOVANU

114 SIMION GURANDA - PROFESSIONAL, OUTSTANDING ORGANIZER AND MAN OF HUMANITY

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit **Categoria B.**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board – **GLADUN Sergiu**, M.D., Director of the MCI
Vice President – prof. **ETCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor, Head of the MCI
Vice President – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU „N. Testemițanu”
Responsible Secretary – **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mihai Ion, Paliu Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinițana Lilia, Stamatin Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu Silvia (România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine), Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia), Șifman Efim (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia), Apostolis Athanasidis (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nejlė Dvazdiene (Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România), Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
MD-2032, Republica Moldova,
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul a fost executat la ÎS FEP „Tipografia Centrală” sub com. 2545, tiraj: 500 ex. mun. Chișinău, str. Florilor, 1.

ARTICOLE ORIGINALE

© Николай Аръяев, Людмила Сеньковская

НИКОЛАЙ АРЯЕВ, ЛЮДМИЛА СЕНЬКОВСКАЯ

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА
В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ**

Одесский национальный медицинский университет

SUMMARY

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH SHORT STATURE
AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE ODESSA REGION**

Key words: short stature, growth hormone deficiency, diagnosis, children

Objective: to establish clinical and epidemiological features in children with various forms of short stature (SS) in the Odessa region.

Methods. The work was conducted at the Outpatient Department of the Odessa Regional Children's Hospital. All medical records (form 025/0) were hand searched, and reviewed to determine children of SS. Primary and general incidence of GHD in children of the Odessa region were determined.

Results. The frequency and structure of various forms of SS and the incidence of GHD in children in the process of four-year monitoring in the Odessa region were established. The barrier factors that impede timely diagnosis of SS have been identified. The development and implementation of the regional program improved the detection of diseases associated with SS in children.

Conclusion. The results of clinical and epidemiological monitoring of various forms of SS in children can provide important information for improving the detection of growth disorders and development of medical management.

РЕЗЮМЕ

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НИЗКИМ РОСТОМ
И ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ**

Ключевые слова: низкий рост, дефицит гормона роста, диагноз, дети.

Цель: установить клинические и эпидемиологические особенности у детей с разными формами низкого роста (НР) в Одесском регионе.

Материал и методы. Исследование проведено в поликлиническом отделении Одесской областной детской клинической больницы. Все амбулаторные карты детей (форма 025/0) были обработаны вручную и проверены для выявления детей с НР. Были определены первичная и общая заболеваемость ДГР в регионах Одесской области.

Результаты. Установлены частота и структура разных форм НР и заболеваемость ДГР у детей в Одесской области в процессе четырехлетнего мониторинга. Определены барьерные факторы, которые препятствуют своевременной диагностике низкорослости. Разработка и внедрение областной программы улучшили выявляемость заболеваний, ассоциированных с НР у детей.

Выводы. Результаты клинико-эпидемиологического мониторинга различных форм НР у детей могут предоставлять важную информацию для улучшения выявляемости нарушений ростового развития и совершенствования медицинского менеджмента.

РЕЗУМАТ

CARACTERISTICA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A COPIILOR CU DEFICIT DE STATURĂ ȘI DE HORMON DE CREȘTERE ÎN REGIUNEA ODESSA

Cuvinte-cheie: deficit de statură, deficiență de hormon de creștere, diagnostic, copii.

Scopul cercetării: stabilirea particularităților clinice și epidemiologice ale copiilor cu diferite forme de deficit de statură din regiunea Odessa.

Material și metode. Studiul a fost realizat în secția de ambulatoriu a Spitalului Clinic Regional pentru Copii din Odessa. Toate cartelele de ambulator ale copiilor (formularul 025/0) au fost procesate manual și verificate pentru a identifica copiii cu deficit de statură. A fost determinată incidența primară și generală a deficitului hormonului de creștere în regiunea Odessa.

Rezultate. Frecvența și structura diferitelor forme de deficit de statură și incidența deficitului hormonului de creștere la copiii din regiunea Odessa au fost stabilite pe parcursul monitorizării a patru ani. Au fost identificați factorii de barieră care împiedică diagnosticul la timp al deficitului de statură. Dezvoltarea și implementarea programului regional au îmbunătățit incidența bolilor asociate cu deficit de statură la copii.

Concluzii. Rezultatele monitorizării clinice și epidemiologice ale diferitelor forme de deficit de statură la copii pot oferi informații importante pentru îmbunătățirea detectării tulburărilor de creștere și îmbunătățirea managementului medical.

Введение. Низкорослость у детей представляет важную медико-социальную проблему. Низким считается рост, который на два стандартных отклонения (SD) отличается от средней величины или находится в третьем перцентиле для соответствующего пола и возраста. Достаточная распространенность низкого роста (НР) в детской популяции определяет актуальность дифференциальной диагностики этого состояния с учетом возможности дефицита гормона роста (ДГР). Представляя приблизительно 3% популяции, низкорослость ассоциирована с более чем 400 генетическими и эндокринологическими заболеваниями. Научные исследования клинично-параклинических особенностей детей с низким ростом и ДГР в Украине единичны и носят эпизодический характер (1). Между тем, такие исследования важны в контексте работы по оптимизации первичной медицинской помощи детскому населению. Статья основана на результатах многолетнего исследования, посвященного клинично-эпидемиологическому мониторингу детей с низкорослостью и ДГР в рамках НИР ОНМедУ «Оптимизация ведения детей с социально значимыми и длительно персистирующими заболеваниями в системе первичной педиатрической помощи» (№ госрегистрации 0114U007017).

Цель работы состоит в определении региональных клинично-эпидемиологических особенностей детей с НР и различными формами ДГР по данным анализа результатов четырехлетнего мониторинга в Одессе и Одесской области.

Материал и методы исследования. Изучена частота встречаемости различных форм низкорослости у детей Одесского региона за период 2016-2019 гг. по материалам амбулаторных карт (форма 025/0) консультативного поликлинического отделения

Коммунального некоммерческого предприятия «Одесская областная детская клиническая больница» Одесского областного совета (КНП «ООДКБ» ООС). Диагноз ДГР был установлен у 92 детей на основе врачебной интегрированной оценки клинических признаков, результатов ауксологии (скорость роста, степень низкорослости), радиологических исследований (костный возраст, МРТ черепа), провокационного тестирования гормона роста, уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулиноподобного фактора роста, связанного с белком-3 (2,3). Согласно ауксологической методологии, результаты исследования эпидемиологических, геофизических и популяционных аспектов ростового процесса при различных формах ДГР, сопоставлялись с данными клинично-параклинического обследования и динамикой индивидуального ростового развития детей (4).

Результаты исследований. Сравнительная структура низкорослости среди детей областного центра и Одесской области на приемах консультативного поликлинического отделения КНП «ООДКБ» ООС на момент завершения исследования представлена на рис. 1. В процессе четырехлетнего периода наблюдения происходило ежегодное увеличение выявляемости различных вариантов нарушения ростового развития от числа предшествующих диагностированных случаев НР (табл. 1). Улучшение диагностики сопровождалось изменениями структуры низкорослости у детей (табл. 2). В процессе наблюдения существенно увеличились: частота низкорослости на основе эндокринологических нарушений, частота диагностики психосоциальной низкорослости и идиопатического низкого роста. Сравнительная детализация причин низкорослости на протяжении периода мониторинга представлена в табл. 3.

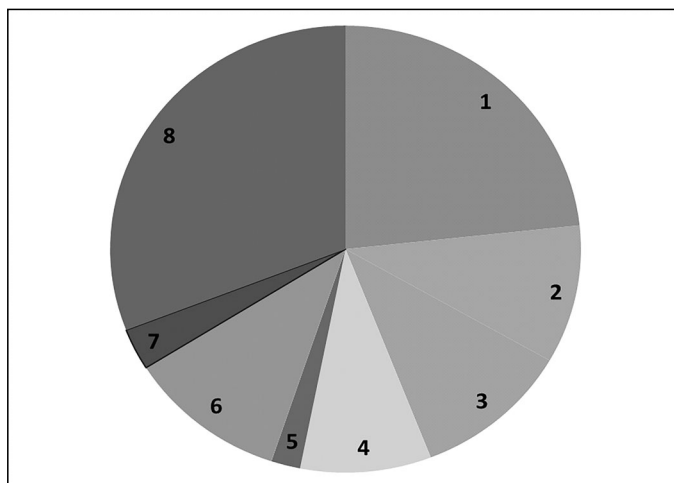


Рис. 1. Причины низкого роста у детей по данным консультативного поликлинического отделения КНП «ООДКБ» ООС на начало 2020 г.

1) эндокринологические; 2) гастроинтестинальные; 3) респираторные; 4) кардиальные; 5) ренальные; 6) генетические; 7) психо-социальные; 8) идиопатические.

Таблица 1. Частота низкорослых детей (% от общего числа ДИ 95%) на приемах в поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС

Год	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Группа	1	2	3	4
	%; 95%ДИ	%; 95% ДИ	%; 95% ДИ	%; 95%ДИ
Уровень низкорослости	0,58 (0,57 ÷ 0,59)	0,59 (0,58 ÷ 0,60)	0,69 (0,67 ÷ 0,71)	0,72 (0,70 ÷ 0,80)
P	$P_{1-2} = 0,79$ $P_{1-3} = 0,007$ $P_{1-4} = 0,0008$	$P_{2-3} = 0,01$ $P_{2-4} = 0,002$	$P_{3-4} = 0,50$	

Таблица 2. Сравнительная структура низкорослости детей в консультативном поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС

Причины	2016 г (n=448) %; ДИ 95%	2017 г (n=450) %; ДИ 95%	2018 г (n=501) %; ДИ 95%	2019 г (n=503) %; ДИ 95%
Эндокринологические	19,2 (15,5 ÷ 22,9)	22,7 (18,8 ÷ 26,6)	23,6 (19,9 ÷ 27,3)	23,3 (19,6 ÷ 27,0)
Гастроинтести-нальные	13,1 (10,0 ÷ 16,2)	11,8 (8,8 ÷ 14,8)	10,2 (7,6 ÷ 12,8)	10,0 (7,4 ÷ 12,6)
Респираторные	13,2 (10,1 ÷ 16,3)	13,8 (10,6 ÷ 17,0)	10,4 (7,7 ÷ 13,1)	10,8 (8,1 ÷ 13,5)
Кардиальные	13,4 (10,3 ÷ 16,5)	8,9 (6,3 ÷ 11,5)	9,4 (6,8 ÷ 12,0)	9,0 (6,5 ÷ 11,5)
Ренальные	1,5 (0,42 ÷ 2,6)	1,2 (0,2 ÷ 2,2)	2,2 (0,9 ÷ 3,5)	2,0 (0,8 ÷ 3,2)
Генетические	15,9 (12,5 ÷ 19,3)	14,8 (11,5 ÷ 18,1)	11,8 (9,0 ÷ 14,6)	11,0 (8,3 ÷ 13,7)
Психо-социальные	2,0 (0,7 ÷ 3,3)	1,8 (0,6 ÷ 3,0)	2,4 (1,1 ÷ 3,7)	3,0 (1,5 ÷ 4,5)
Идио-патические	21,7 (17,9 ÷ 25,5)	25,0 (21,0 ÷ 29,0)	30,0 (26,0 ÷ 34,0)	30,9 (26,9 ÷ 34,9)

Изучение общей заболеваемости детей с ДГР отразило последовательное нарастание этого показателя, как в областном центре, так и во всех физико-географических зонах области (рис. 2). Преобладание заболеваемости ДГР в лесостепной физико-географиче-

ской зоне (северная часть Одесской области) определяет необходимость поиска возможных причин. С 2016 года по 2019 год общая заболеваемость детей с ДГР выросла в Одессе в 2,6 раза, а по Одесской области – в 2,0 раза.

Таблица 3. Структура низкорослости детей в поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС (%; ДІ 95%)

Причины низкорослости	2016 г. n = 448	2017 г. n = 450	2018 г. n = 501	2019 г. n = 503
ДГР	9,6; (6,9 ÷ 12,3)	13,8 (10,6 ÷ 17,0)	15,8 (12,6 ÷ 19,0)	18,3; (14,9 ÷ 21,7)
Гипотиреоз	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	1,6; (0,5 ÷ 2,7)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Синдром Мориака	1,1; (0,1 ÷ 2,1)	1,3; (0,2 ÷ 2,3)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Гиперкортицизм	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,4; (3,3 ÷ 7,5)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
БЭН	4,0; (2,2 ÷ 5,8)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	2,0; (0,8 ÷ 3,2)	2,2; (0,9 ÷ 3,5)
Язвенный колит, болезнь Крона	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,0; (0,7 ÷ 3,3)	2,0; (0,8 ÷ 3,2)	2,2; (0,9 ÷ 3,5)
Целиакия	6,9; (4,6 ÷ 9,2)	7,1; (4,7 ÷ 9,5)	5,4; (3,4 ÷ 7,4)	4,6; (2,8 ÷ 6,4)
Протеинтерияющая энтеропатия	0,4; (-0,2 ÷ 0,9)	0,5; (-0,1 ÷ 1,1)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,1 ÷ 1,9)
Муковисцидоз	7,6; (5,2 ÷ 10,0)	8,9; (6,3 ÷ 11,5)	4,8; (2,9 ÷ 6,7)	5,6; (3,6 ÷ 7,6)
Астма	5,6; (3,5 ÷ 7,7)	4,9; (2,9 ÷ 6,9)	5,6; (3,6 ÷ 7,6)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)
Сердечная недостаточность	7,1; (4,7 ÷ 9,5)	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,8; (3,8 ÷ 7,8)	6,0; (3,9 ÷ 8,1)
Колагенозы	6,3; (4,1 ÷ 8,6)	2,2; (0,8 ÷ 3,6)	3,6; (2,0 ÷ 5,2)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
Хроническое заболевание почек	1,1; (0,1 ÷ 2,1)	0,9; (0,03 ÷ 1,8)	1,4; (0,4 ÷ 2,4)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Тубулярный ацидоз	0,4; (-0,2 ÷ 0,9)	0,2; (-0,2 ÷ 0,6)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Синдром Тернера	6,9; (4,6 ÷ 9,2)	7,6; (5,2 ÷ 10,0)	5,2; (3,3 ÷ 7,1)	4,0; (2,3 ÷ 5,7)
Синдром Дауна	8,0; (5,5 ÷ 10,5)	6,7; (4,4 ÷ 9,0)	5,8; (3,8 ÷ 7,8)	6,0; (3,9 ÷ 8,1)
Мукополи-сахаридоз	1,0; (0,1 ÷ 1,9)	0,5; (-0,1 ÷ 1,1)	0,8; (0,02 ÷ 1,6)	1,0; (0,9 ÷ 3,5)
Психосоциальная низкорослость	2,0; (0,7 ÷ 3,3)	1,8; (0,6 ÷ 3,0)	2,4; (1,1 ÷ 3,7)	3,0; (1,5 ÷ 4,5)
Идиопатический низкий рост	21,7; (17,9 ÷ 25,5)	25,0; (21,0 ÷ 29,0)	30,0; (26,0 ÷ 34,0)	30,9; (26,9 ÷ 34,9)

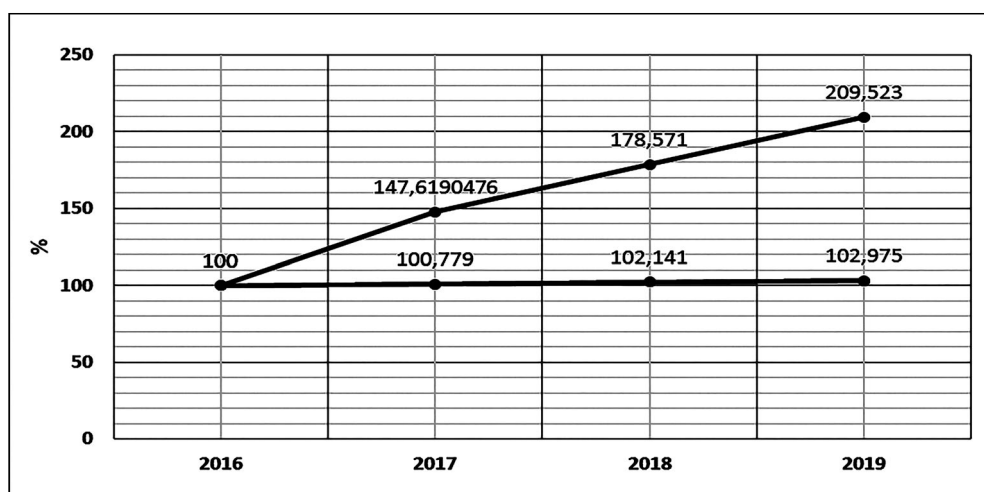


Рис. 2. Усредненные показатели первичной и общей заболеваемости ДГР в различных физико-географических зонах Одесской области за 4 года (2016-2019 гг.)

На момент завершения мониторинга региональная выявляемость всех форм низкорослости в целом возросла более чем на 24%. Данные рис. 3 свидетельствуют о том, что увеличение численности детей с диагностированным ДГР произошло при гораздо меньшем приросте общей численности детского населения Одесской области.

Обсуждение. На момент начала исследования в 2016 г. из находившихся под наблюдением в консультативном поликлиническом отделении КНП «ООДКБ» ООС 76932 детей только 448 были идентифицированы как низкорослые (0,58%). Эти данные косвенно подтверждали недостаточную региональную выявляемость низкорослости у детей, которая, исходя из международных статистических данных, составляет в детской популяции 1-5% (5). Среди причин низкорос-

лости детей значительный удельный вес устойчиво занимала группа эндокринопатий, которые по данным глобальных исследований выявляются с частотой не менее 5% (6). Постоянно в формировании задержки роста сохранялась видная роль хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, мочевыводящей системы и наследственной патологии, что определяет исключительную значимость контроля физического развития ребенка на основе региональных стандартов. В исследовании подтверждена этиологическая роль в формировании нарушений ростового развития ребенка социально-экономических факторов, мальнутриции, психосоциального дистресса, в том числе связанного с жестоким обращением и запущенностью детей. Выявлен недостаточный уровень региональной диагностики идиопатического низкого роста (ИНР)

как гетерогенной группы, которая включает конституциональную задержку роста и полового созревания, семейный низкий рост. В экономически развитых странах ИНР составляет 60-80% низкорослых детей с нормальными размерами при рождении, без выявленных нарушений оси ГР/ИФР-1, других эндокринных, генетических, системных заболеваний, психиатрических расстройств, мальнотриции (7).

По результатам мониторинга был проведен анализ причин недостаточного выявления различных видов низкорослости и ДГР у детей. Установленные гетерогенные причины включали незавершенность реформирования системы оказания медицинской помощи детскому населению, несовершенство технологии эпидемиологического мониторинга низкорослости, недостаточную обновляемость региональных стандартов физического развития детей, неполноту внедрения современных стандартов ведения данной категории больных. Семейные врачи без специальной педиатрической подготовки иногда не были достаточно нацелены на своевременное выявление и внесение в медицинскую документацию данных о физическом, и особенно, ростовом развитии детей и подростков. Анкетирование выявило низкий уровень информированности и медицинской сознательности населения относительно причин низкого роста и принципов ведения низкорослых детей. На основании проведенного анализа, совместно с Управлением здравоохранения Одесской областной государственной администрации была разработана и реализована региональная Программа «Выявление дефицита гормона роста у детей г. Одессы и Одесской области на период с 2016 по 2020 гг.», которая базировалась на современных международных руководствах и включала информационное обеспечение, организационно-методическую работу и лечебно-диагностические мероприятия.

На начало 2020 г. кумулятивная частота низкорослости у детей возросла до 0,72%, т.е. приблизительно на четверть, причем доля эндокринологической патологии составила 23,3% (ДИ 95% 19,6-27,0). Динамика структуры низкорослости характеризуется улучшением выявляемости ДГР. Заметной тенденцией стало увеличение выявляемости идиопатической низкорослости и в меньшей степени психосоциального нанизма с признаками психологической и физической жестокости и запущенности. Повышение уровня выявляемости идиопатического низкого роста было обусловлено улучшением диагностики семейного низкого роста и конституциональной задержки роста и развития.

Направленность изменений показателей первичной заболеваемости, общей заболеваемости и распространенности в динамике четырехлетнего периода наблюдения отражает позитивные результаты совершенствования педиатрической и эндокринологической службы и показывает необходимость дальнейших усилий по формированию оптимального медицинского менеджмента детей с низким ростом и ДГР.

Выводы. Проблема низкорослости у детей остается актуальной с точки зрения обеспечения доступности современной дифференциальной диагностики и организации лечебно-профилактических мероприятий в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения. Барьерами для своевременного выявления задержки роста у детей могут быть недостаточная диагностическая настороженность, несовершенство системы непрерывного профессионального развития и невысокая медицинская сознательность населения. Клинико-эпидемиологическое мониторинговое различие форм низкорослости в сопоставлении с данными международной статистики предоставляет базисные данные для совершенствования медицинского менеджмента и разработки региональных программ выявления нарушений ростового развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aryayev M. L. The Clinical and Epidemiological Peculiarities of Sports Stature during childhood in the Odessa Region (Ukraine)./N.L.Aryayev, L.I.Senkivska, John B Lowe//Journal of Pediatrics and Mother Care. – 2018. – 2 (2): 117-118.
2. GH Research Society, Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 85, Issue 11, 1 November 2000, Pages 3990-3993, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
3. Grimberg A, DiVall S, Polychronakos C *et al* Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 86:361-397
4. Anderson C, Hafen R, Sofrygin O, Ryan L *et al*. Comparing predictive abilities of longitudinal child growth models. *Stat Med*. 2019; 38(19):3555-3570. doi:10.1002/sim.7693.
5. Batty, G. D., Shipley, M. J., Gunnell, D., et al (2009). Height, wealth, and health: An overview with new data from three longitudinal studies. *Economics & Human Biology*, 7(2), 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2009.06.004>
6. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1994;125(1):29-35. doi:10.1016/s0022-3476(94)70117-2
7. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(2):89-110. doi:10.1016/j.ghir.2007.11.004

LILIA BICHIR-THOREAC, NELEA MĂTRĂGUNĂ, SVETLANA COJOCARI

FACTORII DE RISC CONTRIBUABILI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA ADOLESCENȚII CU EXCES PONDERAL

IMSP Institutul de Cardiologie

SUMMARY

RISK FACTORS CONTRIBUTING TO ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT

Key words: adolescents, risk factors, arterial hypertension, biomarkers

Background. High blood pressure is a multifactorial disease, in the realization of which several pathogenetic links are involved, however they are insufficiently elucidated in the pediatric population.

The material and methods. The investigation made is of type case-control and included 75 hypertensive adolescents with overweight and obesity. Control group included 35 adolescents with normal tension and weight. The survey method selected data on the presence of family history by cardiovascular disease, gestational age, birth weight, and duration of breastfeeding. Homocysteine was appreciated through the liquid chromatography with ion exchange, but CRP-hs was determined through the latex-immunoturbidimetry.

Results. Out of risk factors the following were of significant importance: family history by cardiovascular disease, birth weight, and duration of breastfeeding. A high level of homocysteine was determined in the research group (15.87 mol / L) compared to the control group (6.75 mol / L), as well as in boys (14.3 mol / L) compared to girls (13.8 mol / L). The level of PCR in the research group was (3.87 ± 0.39 pg / ml), which indicates the presence of subclinical inflammation in this category of children (p < 0.001).

Conclusions. The result of the research shows that perinatal factors, hyperhomocysteinemia and CRP-hs are the risk factors for the arterial hypertension as well as for the overweight. Additional researches are necessary to complete information from the view on prevent the cardiovascular disease on adolescents.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ

Ключевые слова: подростки, факторы риска, артериальная гипертензия, биомаркеры.

Актуальность. Артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, в появлении которой задействованы множество патогенетических звеньев, однако все они недостаточно изучены в педиатрической популяции.

Материал и методы. Методом анкетирования были отобраны данные о наличии усугубленного семейного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии, преждевременных родах, массе тела при рождении, продолжительности естественного вскармливания. Гомоцистеин был определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ионным обменом (AAA 339 M), а hs-PCR оценивали методом латексной иммунотурбидиметрии.

Результаты. Из исследуемых факторов риска большое значение имели: отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, вес при рождении, а также продолжительность грудного вскармливания. Высокий уровень гомоцистеина был определен в исследовательской группе (15,87 моль/л) по сравнению с контрольной группой (6,75 моль/л), а также у мальчиков (14,3 моль/л) по сравнению с девочками (13,8 моль/л). Уровень ЦРБ высокой чувствительности в исследуемой группе составил (3,87 ± 0,39 пг/мл), что свидетельствует о наличии субклинического воспаления у данной категории детей (p < 0,001).

Выводы. Результаты исследования показывают, что перинатальные факторы, гипергомоцистеинемия и ЦРБ высокой чувствительности являются факторами риска артериальной гипертензии, а также избыточного веса. Необходимы дополнительные исследования для получения полной информации с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории детей.

Introducere. Hipertensiunea arterială prezintă una din cele mai răspândite maladii noncomunicabile la nivel global, cu un nivel înalt de morbiditate și mortalitate în populația adultă. Aceasta devine o problemă tot mai actuală și în populația pediatrică, iar cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că HTA începe în copilărie și contribuie la dezvoltarea timpurie a bolilor cardiovasculare. Deși există o multitudine de cercetări în domeniul epidemiologic privind hipertensiunea arterială la copii, prevalența acesteia variază semnificativ în funcție de vârstă, gen, zonă geografică și tehnicile de măsurare. La nivel mondial, prevalența hipertensiunii arteriale la copii per general variază între 1-5%. [1]. Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu factorii de mediu nefavorabili, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice. Riscul HTA crește proporțional cu indicele masei corporale (IMC), această relație fiind dovedită în numeroase cercetări [2].

Patogenia hipertensiunii arteriale este una multifactorială, totuși mecanismele patogenetice de apariție și dezvoltare a acestei maladii sunt insuficient elucidate pentru populația pediatrică. 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. Astfel, copiii părinților cu hipertensiune arterială au un nivel de tensiune arterială semnificativ mai mare în comparație cu copiii ai căror părinți nu suferă de această boală, care este asociată nu numai cu factorii de mediu, ci și cu o predispoziție ereditară la hipertensiune [3].

Un aspect biologic foarte important în patologia copilului este corelația semnificativă între hipertensiune și greutatea la naștere, vârsta gestațională și durata alimentației naturale, ceea ce sugerează că există o relație importantă între acești factori, ca markeri biologici importanți față de diferite etape ale hipertensiunii arteriale esențiale [4,5,6]. Hiperhomocisteinemia și proteina C-reactivă (PCR) sunt recunoscute de către comunitatea științifică a fi factori de risc independenți în realizarea hipertensiunii arteriale. Acești doi factori provoacă stres oxidativ cu leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația

mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular, de asemenea, induc și mențin inflamația subclinică contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și la ateroscleroză [7, 8].

Scopul studiului: estimarea unor factori de risc contribuabili și a unor biomarkeri care condiționează riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale la adolescenții cu exces ponderal.

Material și metode. Cercetarea a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalului Municipal de Copii „Valentin Ignatenco” și a inclus 75 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu vârsta medie de $14,8 \pm 0,30$ ani. Utilizând metoda anchetării, au fost selectate date despre prezența istoricului familial agravat prin patologia cardiovasculară, despre vârsta gestațională, masa la naștere, precum și durata alimentației naturale. Prezența excesului ponderal la copiii investigați s-a determinat utilizând IMC (indicele masei corporale). Gradul excesului ponderal l-am apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA). Diagnosticul și gradul HTA au fost stabilite conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți. Homocisteina a fost determinată prin metoda cromatografiei lichidiene de înaltă performanță cu schimb de ioni (AAA 339 M), iar hs-PCR a fost apreciată prin metoda latex-immunoturbidimetriei. Lotul de control l-au constituit 35 de copii sănătoși, fără antecedente eredocolaterale agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate.

Rezultatele cercetării. Distribuția pacienților incluși în cercetare în funcție de gen a fost următoarea: 66,4% băieți și 33,6% fete (fig. 1).

Studiind durata maladiei, noi am stabilit: 30 de copii (40%) sufereau de HTA de 1-3 luni, 22 (29,3%) între 4-6 luni. O durată a maladiei de 7-12 luni a fost apreciată la 16 (21,3%) copii, iar o durată mai mare de 12 luni - la 7 copii, ceea ce a constituit 9,3% din totalul cazurilor (tab. 1).

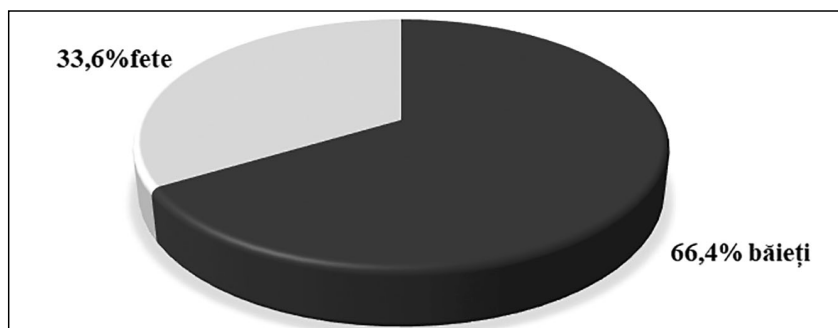


Fig. 1. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de gen

Tabelul 1. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de durata HTA

Durata maladiei	Numărul absolut	Ponderea (%)
1-3 luni	30	40,0
4-6 luni	22	29,3
7-12 luni	16	21,3
m.mare 12 luni	7	9,3

În conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie în managementul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți (ESC, 2016), am stabilit că 47 de copii (62,7%) prezentau HTA gr. I, iar 28 (37,3%) HTA gr II. Totodată, daterminând IMC și utilizând metoda percentilică, am constatat că 21 de copii (28%) erau supraponderali și 54 (72%) erau obezi (tab. 2).

Tabelul 2. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladiei

Severitatea maladiei	Nr. absolut	Ponderea (%)
HTA gradul I	47	62,7
HTA gradul II	28	37,3

Notă: $p > 0,05$

• **Impactul istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară**

Datele anchetării au arătat că 40 din copiii incluși în cercetare aveau un istoric familial agravat, ele fiind confirmate prin documentația medicală respectivă. Astfel, un istoric familial agravat la rudele de gradul I prezentau 11 (27,5%) pacienți, iar la 29 (72,5%) anamnesticul familial agravat a atestat rude din două generații (fig. 2).

Un istoric familial agravat prin HTA la rudele de gradul I pe linia paternă a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Cât privește obezitatea, am constatat prezența eredocolaterală a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) prezentau 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame ale copiilor incluși în cercetare (fig. 3).

• **Evaluarea particularităților de dezvoltare în primul an de viață**

Termenul nașterii este un indicator important al sănătății copilului cu consecințe pe termen lung asupra sănătății lui, inclusiv sănătatea cardiovasculară. Analizând termenul nașterii la copiii cercetați, am constatat că 41,3% din

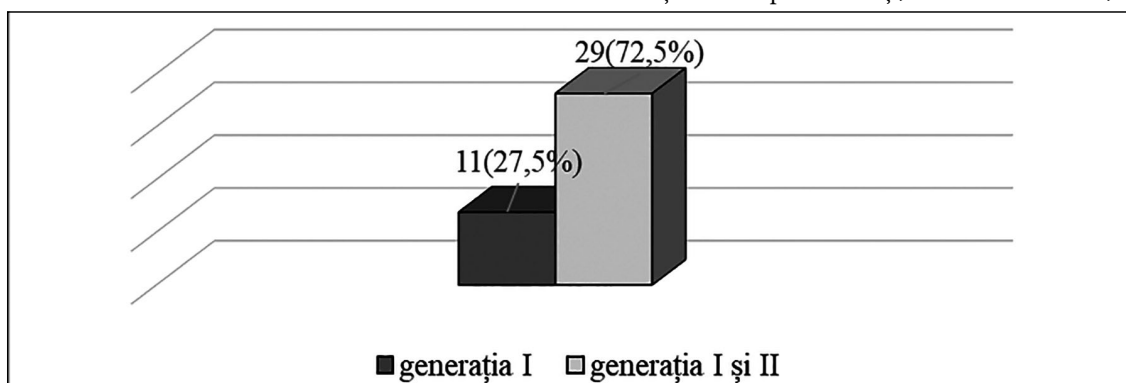


Fig. 2. Prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară

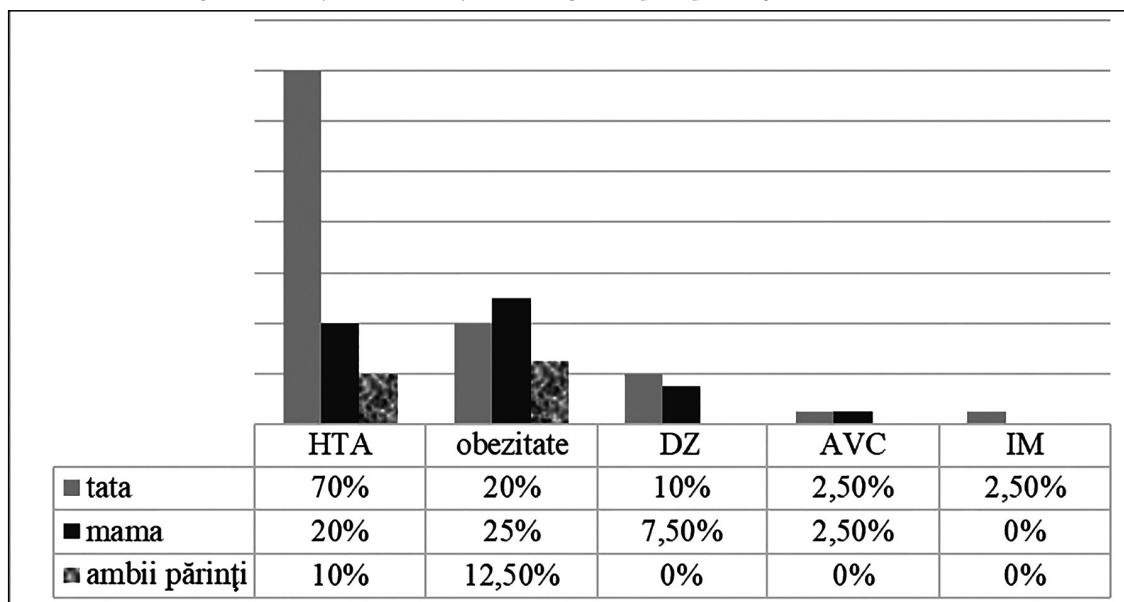


Fig. 3. Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de gradul I

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

ei s-au născut prematur, 53,3% s-au născut la termen și 5,3% proveneau din sarcini prelungite (fig. 4).

74,7%; 25,3% dintre copiii cercetați s-au născut cu o masă mai mică de 2500 g (fig. 5).

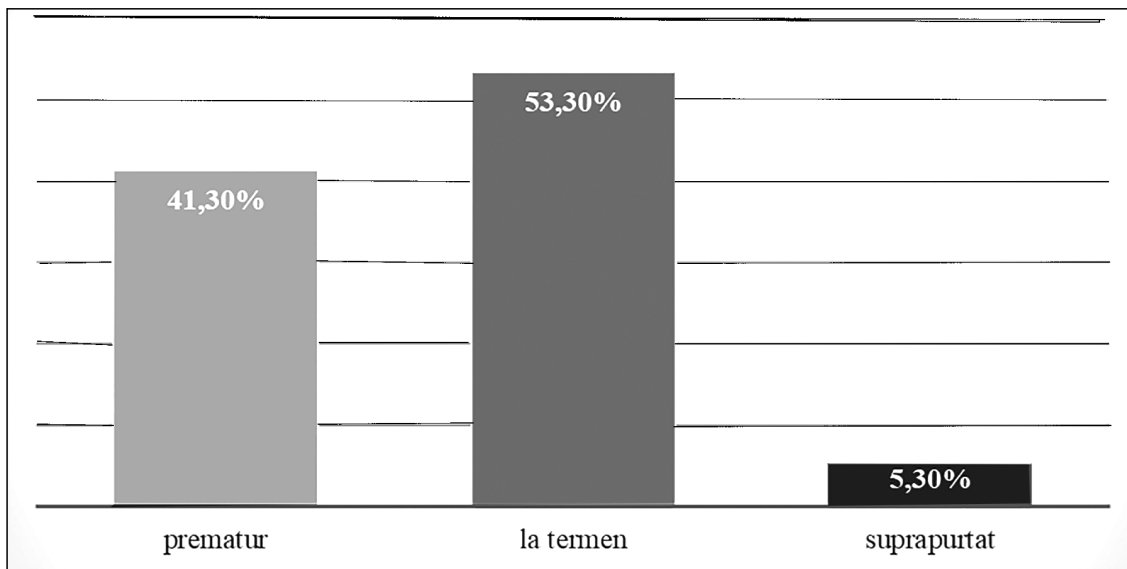


Fig. 4. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de termenul nașterii

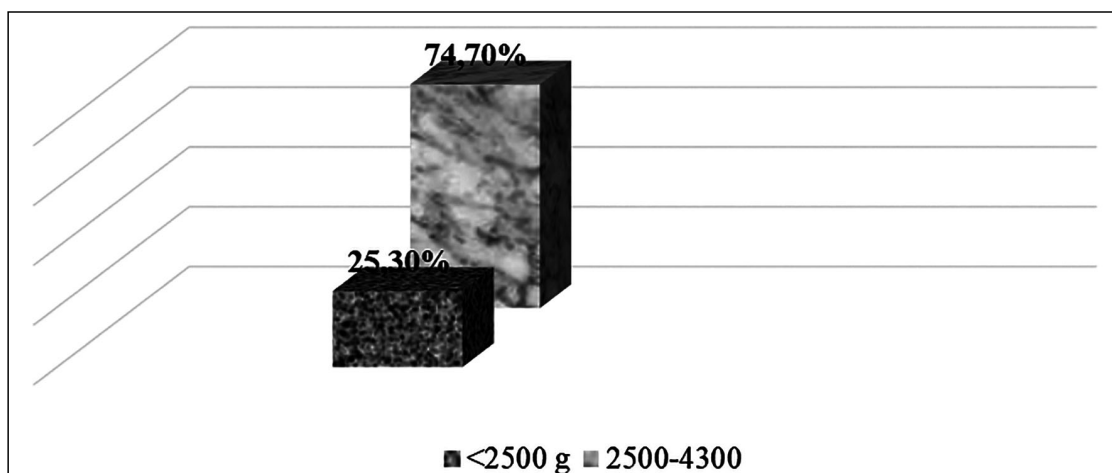


Fig. 5. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de greutatea la naștere

Majoritatea copiilor din cercetare au avut o masă la naștere ce se încadra în limitele normalului ei constituind

Cât privește tipul alimentației în primul an de viață am constatat că: 44% din copii au fost alimentați natural, 44% au fost alimentați mixt, iar 12% au primit alimentație artificială (fig. 6).

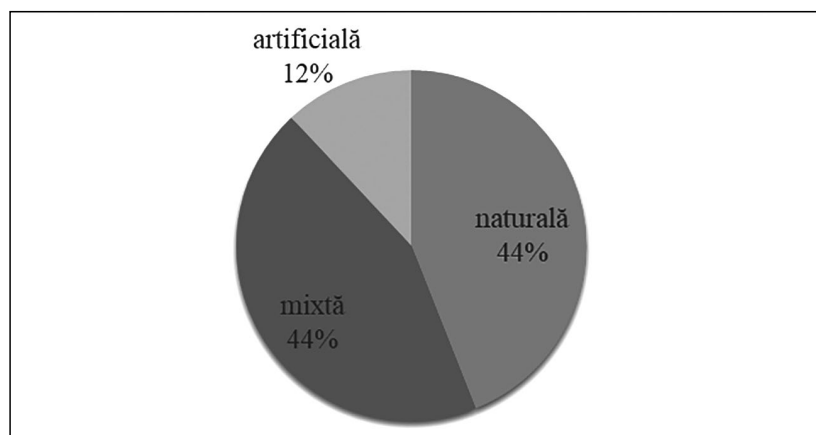


Fig. 6. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de tipul alimentației

Analiza duratei alimentației naturale (alimentația la sân), în funcție de masa la naștere, a relevat: au fost alăptați < 3 luni - 16 (82,2%) copii născuți cu masa < 2500 și 20 (35,7%) copii cu masa normală la naștere; 3-6 luni au fost hrăniți natural 1 (5,3%) copil cu masa < 2500 și 29 (51,8%) copii cu masă normală, iar mai mult de 6 luni au fost alăptați 2 (10,5%) copii din cei cu masă mică la naștere și 7 (12,5%) copii născuți cu masă normală, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$) (tab. 3).

Tabelul 3. Caracteristica lotului general în funcție de masa la naștere și durata alimentației naturale

		Masa la naștere				P
		<2500		2500-4300		
		N	%	N	%	
Durata alimentației naturale	0-3 luni	16	84,2	20	35,7	<0,01
	3-6 luni	1	5,3	29	51,8	
	> 6 luni	2	10,5	7	12,5	
Total		19	100	56	100	

• **Determinarea nivelului seric al Homocisteinei ca marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale**

Valorile homocisteinei serice au fost semnificativ mai mari în lotul de cercetare (15,87 mol/L), în comparație cu lotul de control (6,75 mol/L), de unde rezultă că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială și obezitate ($p < 0,001$) (fig. 7).

Analiza comparativă a nivelului seric de homocisteină în funcție de gen a demonstrat că cele mai mari valori serice ale homocisteinei s-au înregistrat la băieți - 14,3 mol/L față de 13,8 mol/L la fete, însă fără semnificație statistică între loturi ($p > 0,05$) (fig. 8).

• **Aprecierea valorilor serice ale PCR-hs**

PCR înalt senzitivă este recunoscută ca un factor de risc independent în realizarea hipertensiunii arteriale. Fiind produs din adipocit, afectează endoteliul vascular, influențează nivelul oxidului nitric și induce îngroșarea intimei vasculare. Valorile serice ale PCR-hs în lotul de cercetare a constituit $3,87 \pm 0,39$ pg/ml, com-

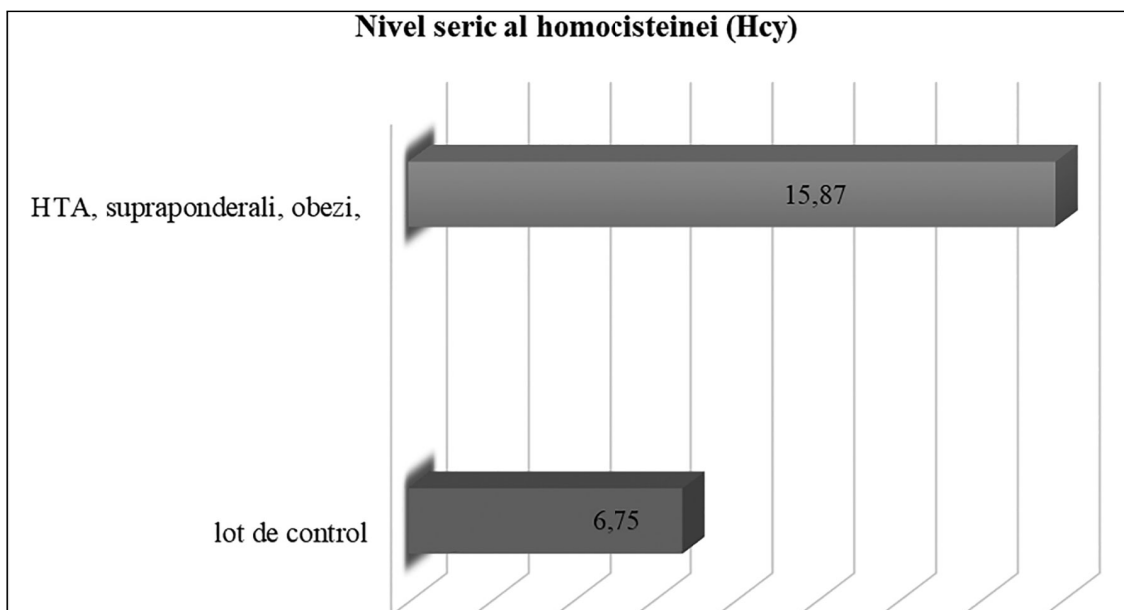


Fig. 7. Indicii comparativi ai loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy

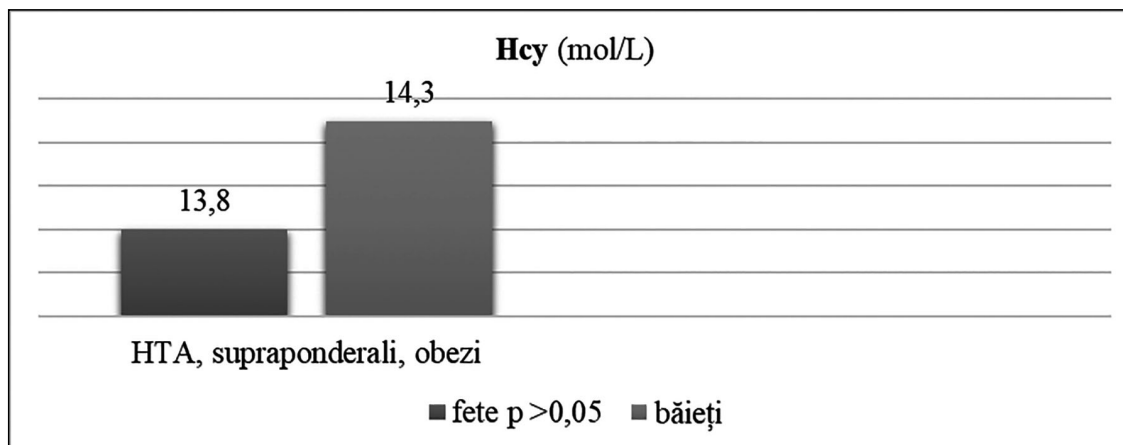
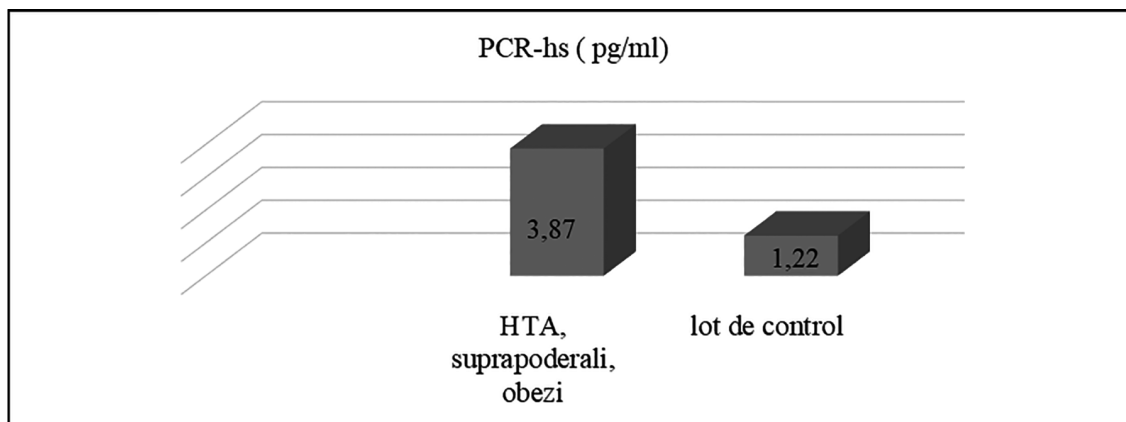


Fig. 8. Indicii comparativi ai nivelului seric al Hcy în funcție de gen



Notă: $p < 0.001$

Fig. 9. Indicii comparativi ai nivelului seric al PCR-hs

parativ cu lotul de control, unde acest indicator era de $1,22 \pm 0,27$ pg/ml (fig. 9).

Discuții. Hipertensiunea arterială în contextul excesului ponderal reprezintă o importantă problemă de sănătate, iar cercetările în domeniu relevă istoricul familial drept factor determinant pentru prevalența, apariția, evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale. Astfel, un studiu realizat de către savanții din Mexic asupra 358 de copii cu vârsta cuprinsă între 6-10 a demonstrat o puternică asociere a istoricului familial agravat prin HTA cu hiperinsulinemia și hipertrigliceridemia [9]. De asemenea, un studiu observațional brazilian pe un eșantion de 157 de școlari (10-19 ani) a determinat o corelație statistică semnificativă dintre istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară și hipertensiunea arterială ($p < 0,05$), precum și cu prezența obezității ($p < 0,001$) [10]. Cercetarea realizată în SUA (2018), care a cuprins un număr de 153 de familii și a avut drept scop determinarea agregării familiale a 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 mai mare în cazul când de HTA suferă un singur părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85–7,12) [11]. În cercetarea noastră, 11 (27,5%) pacienți proveneau din familii cu istoric agravat vizând rude de gradul I, iar alți 29 (72,5%) prezentau un anamnesic familial agravat la rude din două generații. De hipertensiune arterială sufereau rudele a 28 (70%) de copii pe linie paternă și 8 (20%) copii pe linie maternă, iar la 4 (10%) copii pe ambele linii. Cu referire la obezitate, am constatat prezența eredocolaterală a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii.

Greutatea mică la naștere și vârsta gestațională sunt factori de risc recunoscuți pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Studiile epidemiologice arată că nou-născuții cu greutate corporală mică pentru vârsta gestațională prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară [12]. Knop MR et all. au realizat o

metaanaliză a 135 de studii care a inclus 7 646 267 de participanți și care a avut drept scop evaluarea greutății la naștere ca factor de risc pentru apariția hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și altor patologii cardiovasculare. S-a constatat că greutatea la naștere $< 2,5$ kg a fost asociată cu 30% risc crescut de hipertensiune arterială (OR: 1,30, IC 95%: 1,16-1,46), comparativ cu greutatea la naștere $\geq 2,5$ kg [13]. Studiul realizat în Sri-Lanka pe un eșantion de 15000 de respondenți, selectați într-o perioadă de 15 ani (1950-1965), identificați cu masă mică la naștere, a relevat o asociere 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; $P = 0,03$) [14]. Johansson și colab., evaluând tensiunea arterială la 329.495 de recruți militari, ajustate greutății la naștere și IMC curente, au constatat valori tensionale majorate la 93% din subiecții născuți la termenul de 24-28 de săptămâni și la 48% din cei născuți la 29-32 de săptămâni de gestație [15]. 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 arătat că adulții tineri născuți prematur prezentau indici mai mari de țesut adipos, ai circumferinței taliei și tensiunii arteriale în comparație cu lotul de control [16]. O altă cercetare realizată de Yu-Ting Huang et all. în Taiwan, care a inclus 37119 sugari prematuri, 3386 de sugari cu vârsta gestațională mică și 162020 de născuți la termen, au investigat riscul apariției hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și hiperlipidemie. 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 [17]. Rezultatele obținute de noi arată că 25,3% dintre copii cercetați s-au născut cu o masă mai mică de 2500 g. Totodată, 41,3% din cei investigați erau prematuri, 53,3% s-au născut la termen și 5,3% proveneau din sarcini suprapurtate.

Diversitatea și complexitatea ingredientelor bioactive ale laptelui uman se extind cu mult peste o simplă alimentație naturală a copilului. Tehnologiile moderne, medicina moleculară și supravegherea clinică au permis descoperirea din ce în ce a mai multă informație despre proprietățile specifice ale alimentației naturale, mecanismele de acțiune ale componentelor individuale și semnificația lor pentru sănătatea umană [18]. Cercetările ultimului deceniu demonstrează efectul protector al alăptării împotriva hipertensiunii arteriale și excesului de greutate la copii și adolescenți. Studiul realizat de Amorim Rde et.all. 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 ale 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 [19]. Într-un studiu longitudinal, care a inclus 11,980 de copii cu vârsta medie de 11 ani, s-a constatat că doar 43% din ei au fost alimentați natural. 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 mari ale HDL ($b = 0,95$ mg / dL; IC 95% 0,33, 1,56), comparativ cu cei care au fost la alimentație artificială [20]. Un studiu britanic de cohortă pe un eșantion de 1509 copii a avut ca scop determinarea relației dintre alimentația naturală și riscul cardiometabolic la vârsta de 12 ani. Grupul investigat a fost divizat în 3 subgrupuri în funcție de durata alimentației naturale (până la 3 luni; 3-6 luni; > 6 luni). Rezultatele au fost următoarele: copiii alimentați natural au avut un scor Z TAS mai mic (-0,21 SD (-2,29 mmHg), IC 95% -0,37, -0,06), scor Z TAD mai mic (-0,10 SD (-1,19 mmHg), 95% CI -0,20, -0,00) și circumferința taliei mai mică (-1,12 cm, 95%), comparativ cu copiii care nu au fost alăptați. Nu au fost observate diferențe statistice semnificative între subgrupurile de copii cu diferită durată a alimentației naturale [21].

În cercetarea noastră doar 44% din copii au beneficiat de alimentație naturală, 44% au primit alimentație mixtă și 12% alimentație artificială. Analiza duratei alimentației naturale, în funcție de masa la naștere, a evidențiat că < 3 luni au fost alăptați 16 (82,2%) copii născuți cu masa < 2500 și cu o durată de 3-6 luni au beneficiat de lapte matern 1(5,3%) copil cu masa < 2500 și 29 (51,8%) copii cu masă normală. Alimentați natural mai mult de 6 luni au fost 2 (10,5%) copii din cei cu masa mică și 7 (12,5%) copii cu masa normală la naștere, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$).

Homocisteina este un produs intermediar în metabolismul metioninei și reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Într-o metaanaliză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 de participanți (4.830 cazuri de HTA), s-a constatat că nivelurile ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p < 0,001$) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p < 0,001$),

dar nu și în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p = 0,939$) și studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p = 0,297$)[22]. În cercetarea noastră valorile serice ale homocisteinei au fost înalte în raport cu lotul martor, ceea ce sugerează că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității.

Proteina C-reactivă (CRP), reactantul prototipic în fază acută, este unul dintre cei mai cunoscuți biomarkeri ai hipertensiunii arteriale. Pe lângă rolul său de biomarker, studiile experimentale au dezvăluit o participare directă activă a CRP la dezvoltarea disfuncției endoteliale, a rigidității vasculare și a tensiunii arteriale crescute [23]. Studiul PASE a relevat o corelație semnificativă a PCR cu IMC, TAS, acidul uric și homocisteina la 350 de copii [24]. Cercetarea braziliană, care a cuprins 184 de copii cu exces ponderal cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani, a relevat o asociere semnificativă a nivelurilor ridicate ale CRP cu indicii circumferinței abdominale și ai tensiunii arteriale sistolice [25]. Copiii cercetați de noi au înregistrat valori ale PCR mai mari de 3 pg/ml, comparativ cu lotul martor, ceea ce indică prezența inflamației subclinice la această categorie de copii.

Concluzii

1. La copiii cu HTA, supraponderali, obezi s-a determinat prezența HTA la rudele de gradul I (tată - 70%; mamă - 20%; ambii părinți - 10%), precum și la cele de gradul II, pe ambele linii parentală și maternă, la care se asocia un istoric familial agravat prin obezitate. Astfel, copiii cu istoric familial agravat prin HTA și obezitate formează un grup ușor de identificat, fiind posibilă aplicarea unor măsuri eficiente de diagnostic și prevenție a HTA.
2. În cercetarea noastră, 25,3% dintre copii au avut o masă mică la naștere, 41,3% din ei s-au născut prematur și doar 44% din copiii cercetați au fost alimentați natural, ceea ce demonstrează importanța factorilor perinatali asupra apariției tensiunii arteriale la acești copii.
3. Valorile serice ale homocisteinei au fost majorate (15,87 mol/L) în raport cu lotul martor (6,75 mol/L), iar băieții au înregistrat hiperhomocisteinemie marcată, comparativ cu fetele, ceea ce indică prezența modificărilor de disfuncție endotelială și a stresului oxidativ. Totodată, băieții sunt supuși unui risc mai mare de instalare a modificărilor la nivel endotelial.
4. Copiii hipertensivi, supraponderali și obezi au prezentat indici majorați ai PCR ($3,87 \pm 0,39$ pg/ml), comparativ cu lotul de control ($1,22 \pm 0,27$ pg/ml), fapt ce-i plasează în grupul de risc crescut pentru complicații cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2019 Oct 7]. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1-10.
2. 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].
3. Gupta-Malhotra, Monesha et al. Childhood-Onset Essential Hypertension and the Family Structure. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* vol. 18,5 (2016): 431-8. doi:10.1111/jch.12701
 4. 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>].
 5. 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.
 6. 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.
 7. Ganguly, P., Alam, SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. In: *Nutr J*. 2015, vol.10, pp.14-26. ISSN:0899-9007.
 8. Vlachopoulos, C et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.507–532. ISSN:0021-9150.
 9. Rodríguez-Moran M¹, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, Monreal-Escalante E, de la Cruz Mendoza E, DávilaEsqueda ME, Guerrero-Romero F. Family History of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. *American Journal of Hypertension*, Volume 23, Issue 3, March 2010, Pages 299–304.).
 10. 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.
 11. Gupta-Malhotra M¹, Hashmi SS², Barratt MS³, Milewicz DM⁴, SheteSFamilial 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.].
 12. 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.]
 13. 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]
 14. 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). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4268-x>].
 15. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430-3436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540906.
 16. 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.
 17. 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. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.07.007>.
 18. 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. doi:10.5114/pg.2014.40843.
 19. Amorim Rde J, Coelho AF, de Lira PI, Lima Mde C. Is breastfeeding protective for blood pressure in schoolchildren? A cohort study in northeast Brazil. *Breastfeed Med*. 2014;9(3):149-156. doi:10.1089/bfm.2013.0118
 20. 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
 21. Pluymen LPM, Wijga AH, Gehring U, Koppelman GH, Smit HA, van Rossem L. Breastfeeding and cardiometabolic markers at age 12: a population-based birth cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(8):1568-1577. doi:10.1038/s41366-018-0317-5.
 22. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOU LI, Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. In: *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, vol. 39, issue 2, pp.160-167. ISSN: 1064-1963.
 23. Tofano, Ricardo Jose et al. Hypertension, C Reactive Protein and Metabolic Profile: What is the Scenario in Patients Undergoing Arteriography? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* vol. 11,8 (2017): BC19-BC23. doi:10.7860/JCDR/2017/26595.10456.
 24. Suhett, Lara Gomes et al. Increased C-Reactive Protein in Brazilian Children: Association with Cardiometabolic Risk and Metabolic Syndrome Components (PASE Study). *Cardiology research and practice* vol. 2019 3904568. 16 Apr. 2019, doi:10.1155/2019/3904568.
 25. Juliana Andreia F. Noronha et al. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. *Rev. paul. pediatr.* vol.31 no.3, 2013. ISSN 1984-0462.

^{1,2}CORNELIA CALCÎI, ^{1,2}SVETLANA HADJIU, ^{1,2}MARIANA SPRINCEAN, ¹NADEJDA LUPUȘOR,
^{1,3}LUDMILA FEGHIU, ^{1,2}NINEL REVENCO, ^{1,3}STANISLAV GROPPA

DIFICULTĂȚI ÎN ABORDAREA STATUSULUI EPILEPTIC REFRACTAR ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,
²IMSP Institutul Mamei și Copilului,
³Centrul Național de Epileptologie

SUMMARY

DIFFICULTIES IN CLINICAL APPROACH OF REFRACTORY EPILEPTIC STATUS IN PEDIATRIC POPULATION

Key words: refractory status epilepticus, childhood epilepsy, CNS infection

Objective. Status epilepticus (SE) is a life-threatening neurological emergency requiring immediate medical intervention and is associated with high mortality and morbidity.

Methods: The study was done between January 1, 2017 and December 24, 2019. All children with the age limits mentioned above, who presented convulsive epileptic status (SE), subsequently with development in RSE (refractory status epileptic), were included in the study. Patients were investigated and evaluated according to a standard protocol. Subsequently, the characteristics of children with RSE and those without an evolution in RSE were compared.

Results: 55 children, out of whom 32 boys with SE were enrolled in the study, of which 20 children (36%) developed RSE. CNS infections were the most common causes in SE and development of RSE (51% in SE and 53% in RSE, $p > 0.05$). Noncompliance of antiepileptic medication served as the second cause for evolution in RSE. The overall mortality rate was 10.9%, the chances of death in RSE (20%) being higher than in SE (5.7%). The unfavorable prognosis was seven times higher in children with RSE, compared to children who developed SE (PR = 7.0; 95% CI :1.6-22.3).

Conclusions: In the management of CNS infections, pediatricians should be aware of the high risk of developing RSE. In addition, the possibility of developing RSE should be considered and promptly managed in an intensive care unit in order to reduce the risk of mortality and morbidity of this severe neurological condition.

РЕЗЮМЕ

ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПОДХОДА К РЕФРАКТЕРНОМУ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМУ СТАТУСУ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ключевые слова: рефрактерный эпилептический статус, детская эпилепсия, инфекция ЦНС

Цель. Эпилептический статус (SE) – это угрожающая жизни неврологическая чрезвычайная ситуация, требующая немедленного медицинского вмешательства и связанная с высокой смертностью и заболеваемостью.

Методы: исследование проводилось в период с 1 января 2017 года по 24 декабря 2019 года. В исследование были включены все дети с указанными выше возрастными ограничениями, имевшие судорожный эпилептический статус (СЭ), впоследствии с развитием РСЭ (рефрактерный эпилептический статус). Пациенты были обследованы и оценены в соответствии со стандартным протоколом. Впоследствии были сопоставлены характеристики детей с РПЭ и детей без развития РПЭ.

Результаты: В исследовании приняли участие 55 детей, из них 32 мальчика с СЭ, из которых 20 детей (36%) развили РСЭ. Инфекции ЦНС были наиболее частыми причинами в ЮВ и развитии области (51% в ЮВ и 53% в РСЭ, $P > 0,05$). Несоблюдение антиэпилептических препаратов послужило второй причиной эволюции

расы. Общий уровень смертности составил 10,9%, причем вероятность смерти в РСЭ (20%) была выше, чем в СЭ (5,7%). Неблагоприятный прогноз был в семь раз выше у детей с РСЭ по сравнению с детьми, у которых развился СЭ (пр = 7,0; 95% Ди :1,6-22,3).

Выводы: При лечении инфекций ЦНС педиатры должны осознавать высокий риск развития РПЭ. Кроме того, следует рассмотреть возможность развития РСЭ и своевременно провести лечение в отделении интенсивной терапии с целью снижения риска смертности и заболеваемости этим тяжелым неврологическим заболеванием.

Introducere. Statusul epilepticus (SE) este o urgență neurologică care poate pune viața în pericol, necesitând intervenție medicală imediată, fiind asociată cu o mortalitate și morbiditate înaltă. Incidența SE la copii este raportată la 10-40 copii la 100.000 persoane. Statusul epilepticus (SE) este cea mai frecventă urgență neurologică pediatrică [1], fiind o stare care rezultă din pierderea mecanismelor responsabile pentru finisarea accesului convulsiv sau prin inițierea mecanismelor care determină un răspuns abnormal convulsivant (după timpul t1). SE este o stare care poate duce la consecințe pe termen lung (după timpul t2), incluzând moarte neuronală, injurii neuronale, alterări ale rețelelor neuronale, care depind de tipul și durata acceselor. Prin abordarea practică se sugerează ideea că orice convulsie sau o serie de convulsii, care au o durată mai mare de cinci minute, ar putea fi considerate drept SE, majoritatea copiilor necesitând farmacoterapie pentru controlul acceselor [2, 3]. Recent, prof. Trinka și colab. au propus o nouă condiție pentru SE focal, o durată de 10 minute a crizelor (fără revenirea stării de conștiență între crize) și 60 de minute pentru posibile consecințe pe termen lung [4]. Totodată, și datele experimentale confirmă ideea despre convulsiile prelungite care ar provoca leziuni neuronale, de aceea intervenția medicamentoasă este considerată critică în astfel de cazuri [5].

La copii, incidența SE este mai mare, comparativ cu cea a adulților; cu toate acestea, rata mortalității pacienților adulți este mai mare, în jur de 20%, iar la copiii cu vârsta sub 10 ani, poate fi de până la 2,6% [7].

Diagnosticul precoce și tratamentul administrat prompt reduc semnificativ mortalitatea și sunt etapele-cheie în managementul SE [8]. După efectuarea măsurilor terapeutice inițiale de susținere (ABC, prin accesul intravenos [I/V]), se recomandă controlul convulsiilor cu Lorazepam I/V, ca tratament de primă linie [9-10]. Alternativele pentru Lorazepam includ administrarea intravenoasă de Midazolam sau Diazepam. Dacă nu este obținut accesul I/V, Midazolamul poate fi administrat bucal, intranasal sau intramuscular. Diazepamul poate fi administrat și pe cale rectală [9-10]. Medicamentele de primă linie controlează în 80% SE la copii, atunci când sunt administrate în primele 30 de minute [9]. Dacă pacientul continuă să dezvolte convulsii, trebuie să se administreze rapid un tratament suplimentar [9]. Majoritatea experților recomandă Fosfenitoina ca terapie de a doua linie, deși există susținători în favoarea utilizării altor medicamente antiepileptice alternative (AED) precum Fenobarbitalul, Acidul valproic sau Levetiracetamul [8, 11]. În timp ce

majoritatea cauzelor SE se datorează epilepsiei, la copii, în calitate de cauze primare pot fi considerate: convulsiile febrile atipice, neuroinfecțiile, hipoxia cerebrală și erorile înnăscute ale metabolismului [12, 13].

Statusul epileptic refractar (SER) reprezintă o variantă mai severă a SE. În prezent, definiția acceptată stipulează că SER apare în cazul când convulsiile persistă în ciuda administrării a două anticonvulsivante adecvate în doze acceptabile, și este estimat la aproximativ 10-40% dintre pacienții cu SE. SER s-a dovedit a fi asociat cu o rată mai mare a mortalității și mai multe consecințe neurologice pe termen lung. Bazându-ne pe faptul că SE prezintă o urgență majoră și pe cel că studii privind SER în Republica Moldova nu sunt, această cercetare a fost realizată având drept scop îmbunătățirea cunoștințelor privind etiologia și evoluția SER în rândul copiilor cu SE, pentru prevenirea prognosticului nefavorabil, inclusiv a mortalității.

Material și metode. Studiul de față prezintă o parte dintr-un studiu mai larg, efectuat în cadrul proiectului "Integrarea mecanismelor epileptogenezei cu scopul creării rețelei de diagnostic și tratament multimodal al epilepsiei". Este un studiu retrospectiv, descriptiv (date preliminare din cadrul proiectului). Lotul de pacienți incluși în cercetare a fost selectat dintre copiii internați în secțiile IMSP Institutul Mamei și Copilului (IMC) pe parcursul anilor 2017-2019. SE a fost definit ca o convulsie continuă cu durată mai mult de cinci minute și/sau convulsii multiple între care starea de conștiență nu a fost redobândită în cel puțin 30 de minute. Vârsta pacienților incluși în studiu era între o lună și 18 ani. Din cercetare au fost excluși nou-născuții, copiii cu SE nedocumentat și copiii care au urmat tratament cu droguri antiepileptice (DrAE) pentru cuparea convulsiilor, fără ca acestea să fie documentate în fișele medicale. Au fost revizuite fișele medicale pentru a face o analiză a datelor demografice, a cerceta tipul convulsiilor (focală versus generalizată), datele despre epilepsie, ca maladie precursoră instalării SE. S-au studiat DrAE utilizate zilnic de pacienți pentru cuparea acceselor în cadrul epilepsiei, nivelurile serice ale DrAE (terapeutice sau subterapeutice), la momentul internării intervențiile, examenele neuroimagistice efectuate, datele traseului EEG, cauzele etiologice posibile, rata de mortalitate. Datele sunt prezentate sub formă de interval median, unele sunt date ca procent. O valoare *p* mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă.

SER a fost definit ca un SE în care convulsiile au persistat în ciuda administrării a două anticonvulsivante adecvate

în doze acceptabile. Prognostic nefavorabil s-a considerat: moartea pacientului, stare vegetativă persistentă sau dizabilitate severă. La subiecții cu epilepsie diagnosticată anterior au fost culese detalii despre diagnosticul precedent, acordând o atenție specială cazurilor de nerespectare și/sau altor modificări ale dozajului de medicamente. Managementul standard al SE a constat în două doze de Diazepam, urmate secvențial de fenitoină intravenoasă și fenobarbital intravenos. În cazuri severe s-a recurs la infuzia de Propofol. După obținerea controlului convulsiilor, s-a recurs la examenul neuroimagic și EEG. În cazul în care copilul era febril, s-a efectuat puncția lombară (la scara Glasgow > 7 puncte). Copiii au fost monitorizați zilnic, cu efectuarea examinărilor corespunzătoare. Eșanționul de studiu a constat din 55 de pacienți cu SE. Toate datele au fost analizate folosind software-ul Epi Info. Au fost comparate diferite caracteristici și rezultate obținute la copiii cu SE și cei cu SER.

Rezultatele obținute. Din cei 55 de copii (32 de băieți) cu SE investigați 20 (36%) au prezentat SER. Vârsta medie a pacienților a constituit 3,5 ani. Copiii care au dezvoltat un SE recurent au constituit 6 (10,9%) cazuri. La momentul internării, frecvența copiilor cu accese convulsive preexistente care nu au luat DrAE de rutină a constituit

9% (5 cazuri), iar 32 de copii (58,1%) foloseau zilnic două sau mai multe DrAE. Rezultatele concentrației serice ale DrAE au fost evaluate la 77,3% dintre copii, dintre care 51,6% au avut niveluri subterapeutice de DrAE.

Diazepamul a fost cel mai frecvent preparat administrat ca terapie de urgență, utilizat atât în rândul copiilor cu convulsii preexistente, cât și în cazul celor cu SE „de novo” (62,5% vs 51,1%; $p > 0,05$). Ca terapie anticonvulsivantă de a doua linie a fost folosită Fenitoina (45,2% vs 51,1%; $p > 0,05$). Infuzia cu Fenobarbital a fost utilizată în 7,3% cazuri la copiii cu convulsii preexistente și nu a fost folosită la nici unul dintre copiii cu SE»de novo». În 36,3% dintre cazuri s-a recurs la intubarea endotraheală, preponderent în grupul copiilor cu SER (28,5% vs 60%, $p > 0,05$).

Sexul și tipul convulsiilor nu au avut diferențe semnificative între aceste două grupuri (tab. 1). Electroencefalografia (EEG) s-a efectuat la 82% copii internați cu SE. Dintre aceștia, 72% au prezentat modificări pe traseul EEG. În rândul copiilor cu SER, EEG a fost efectuată în 98% cazuri, un traseu anormal al EEG fiind înregistrat în 85% din cazuri.

Fiind internați în spital, s-a recurs la analiza cauzelor posibile pentru declanșarea SE. Astfel, infecția SNC a fost considerată cauză etiologică atât pentru SE, cât și pentru SER (51% în SE și, respectiv, 53% în SER (fig. 1, 2).

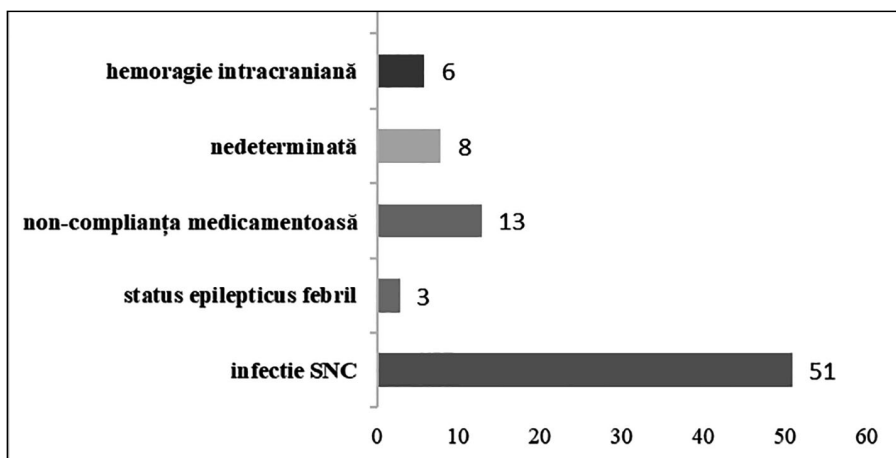


Fig. 1. Factorii etiologici determinați la copiii cu SE convulsiv (n = 35; %)

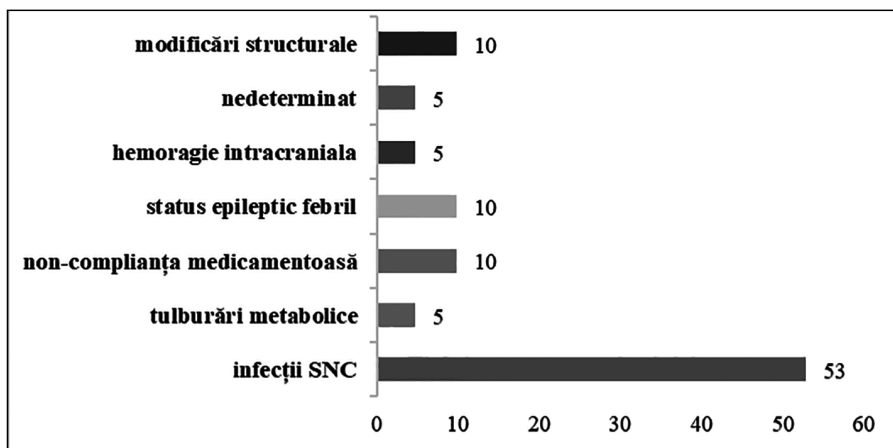


Fig. 2. Factorii etiologici înregistrați în SER (n = 20; %)

O altă cauză pentru dezvoltarea SE și SER a fost nerespectarea dozajelor și a regimurilor de administrare a DrAE, fără diferențe statistice între grupuri ($p > 0,05$).

Tabelul 1. Caracteristicile copiilor cu SE

Caracteristica	SE (n=35), %	SER (n=20), %
Vârsta (ani)	7,5	5,5
Sex băieți	18 (32,7%)	14 (70%)
fete	17 (30,9)	6 (30%)
Greutatea medie (kg)	42	34
Asocierea SE cu febră	57,1	70
Epilepsie preexistentă (%)	27,2	25
Intubație (%)	28,5	60
EEG efectuată la internare (%)	82	98
EEG patologică	68,9	54,7
Examen neuroimagic (%)	62,6	85,2
Examen neuroimagic patologic (%)	43,4	62,6
Tulburări ale neurodezvoltării copiilor (%)	38,1	75
Starea de șoc la admitere în spital	42,8	25

Proporția pacienților cu epilepsie preexistentă, durata maladiei înainte de dezvoltarea SE și etiologia epilepsiei (genetică/structurală), nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ($p > 0,05$). Majoritatea pacienților (85%) au dezvoltat convulsii generalizate. Riscul de dezvoltare al SER nu a diferit semnificativ pentru copiii febrili (RP = 1,2; 95% ÎI : 0.34-3.9; $p > 0,5$), pentru copiii cu epilepsie preexistentă (RP = 0,7; 95% ÎI : 0.18-2.7, $p > 0,6$), cei cu tulburări de dezvoltare (RP = 1,25; 95% ÎI: 0,29-5,4; $p > 0,8$), convulsii focale (RP = 5,12; 95% ÎI: 49-53,2, $p > 0,17$), microcefalie (RP = 1,62; 95% ÎI: 0,35-7,4, $p > 0,5$).

Șase (10,9 %) copii au decedat, infecția SNC fiind cea mai frecventă cauză de deces (80,2%). Rata de deces la copiii cu SER (20%) a fost mai mare decât la cei cu SE (5,7%). Prognosticul nefavorabil a fost de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii care au dezvoltat SE (RP = 7,0; 95% ÎI : 1.6-22.3).

Tabelul 2. Consecințele SE

Descriere	SE (n = 35), %	RSE (n = 20), %
Deces	2 (5,7)	4 (20)
Stare vegetativă persistentă	1 (2,8)	1 (5)
Dizabilitate persistentă	2 (5,7)	5 (25)
Dizabilitate moderată	10 (28,5)	2 (10)
Reabilitare bună	18 (51,4)	4 (20)

Discuții. În acest studiu observațional bazat pe spitalizarea a 55 de copii cu SE convulsiv (inclusiv 20 cu SER), desfășurat la un spital public de nivelul III IMSP Institutul Mamei și Copilului, am constatat că infecțiile SNC au fost cea mai frecventă cauză etiologică în ambele grupuri de pacienți. Majoritatea studiilor din țările în curs de dezvoltare raportează infecțiile SNC ca fiind cea mai

frecventă cauză a SE. Printre studiile pediatrice, infecțiile SNC sunt, de asemenea, cele mai frecvente etiologii SER [14, 15].

Prognosticul nefavorabil a fost de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii ce au dezvoltat SE. Proporția convulsiilor generalizate variază de la 63 la 96% în studiile pediatrice anterior efectuate SE / SER, similare cu concluziile noastre (85%)[16].

Circa 1/4 din subiecții din studiul de față au avut anterior stabilit diagnosticul de epilepsie. Acest rezultat corespunde cu studiile recente similare asupra SER (16-29%) [17]. În același mod, am reușit să efectuăm examenul EEG doar la 82% dintre pacienții cu SE și în 98% cazuri de SER. Examenul neuroimagic a fost efectuat la 62,6% din pacienții cu SE și 85,2% cu SER, depistând modificări patologice la 43,4% din pacienții cu SE și 62,6% din cei cu SER, date care sunt în concordanță cu studiile efectuate anterior [18].

Nerespectarea regimurilor de dozare a AED-urilor a fost o cauză importantă de dezvoltare a SE în acest studiu (13%), nivelurile subterapeutice constituind 51,6%, similar cu rapoartele anterioare la adulți (20-27%)[19]. O metaanaliză a SER pediatric a raportat o mortalitate de 16%; studiile mai recente raportează rate de până la 3,7%[20]. Studiile efectuate pe populația adultă raportează rate de mortalitate de 5-35% în SER, în timp ce SER din studiile pediatrice a avut o rată a mortalității în jur de 20% [21]. Studiul nostru a raportat o rată de mortalitate de 10,9%, cu preponderență în cazul SER.

Studiul nostru a atestat un prognostic nefavorabil de șapte ori mai mare la copiii cu SER, comparativ cu copiii ce au dezvoltat SE (RP = 7,0; 95% ÎI : 1.6-22.3), rezultat similar cu alte studii efectuate [22, 23].

Concluzii:

1. Proporția ridicată a SER la pacienții având drept cauză etiologică infecții ale SNC, mortalitatea ridicată în grupul copiilor cu SER și ratele mari ale prognosticului nefavorabil la distanță au o importanță majoră pentru gestionarea acestor cazuri.
2. Identificarea timpurie a SER în secțiile de terapie intensivă și celor de primiri urgente contribuie la reducerea mortalității în acest grup de copii.
3. Studiul a arătat că majoritatea pacienților cu SER au diverse infecții ale SNC drept cauză etiologică, de aceea ar trebui inițiat tratamentul antibacterian chiar din primele minute ale SER.
4. Pe perioada gestionării copiilor cu infecții ale SNC, medicii curanți trebuie să fie conștienți de riscul ridicat de dezvoltare al SER, iar acest risc trebuie să fie în mod urgent gestionat într-o unitate de terapie intensivă, pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea din cauza acestei afecțiuni neurologice severe.
5. Pe lângă infecții, o altă cauză etiologică importantă a SER evidențiată în studiul nostru este nerespectarea regimului de administrare a DrAE; aceasta poate fi evitată prin ameliorarea complianței medic-pacient.

BIBLIOGRAFIE

1. Newton CR, Neville BG: Paediatric neurology: advances on many fronts. *Lancet Neurol.* 2009, 8:14-15. 10.1016/S1474-4422(08)70276-X
2. Singh RK, Stephens S, Berl MM, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology.* 2010, 23:636642. 10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x
3. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014, 23:1652-1660.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015, 56:15151523. 10.1111/epi.13121
5. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory status epilepticus in children: intention-to-treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med.* 2016, 17:968-975. 10.1097/PCC.0000000000000900
6. Modi AC, Guilfoyle SM, Mann KA, Rausch JR. A pilot randomized controlled clinical trial to improve antiepileptic drug adherence in young children with epilepsy. *Epilepsia.* 2016, 57:6975. 10.1111/epi.13289
7. Sánchez Fernández I, Jackson MC, Abend NS, et al. Refractory status epilepticus in children with and without prior epilepsy or status epilepticus. *Neurology* 2017;88:386-94.
8. Sinha S, Prashantha DK, Thennarasu K, Umamaheshwara Rao GS, Satishchandra P. Refractory status epilepticus: a developing country perspective. *J Neurol Sci* 2010;290:60-5.
9. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, et al. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure* 2010;19:109-11.
10. Gulati S, Kalra V, Sridhar MR. Status epilepticus in Indian children in a tertiary care center. *Indian J Pediatr* 2005;72:105-8.
11. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
12. Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Crit Care Med.* 1994, 22:827-832.
13. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
21. Oh HH, Kwon SH. Clinical features of children with febrile status epilepticus. *J Korean Child Neurol Soc* 2006;14:105-12.
14. Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, et al. Consensus guidelines of management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian Pediatr* 2014;51:975-90.
15. Kang DC, Lee YM, Lee J, Kim HD, Coe C. Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Med J* 2005;46:27-33.
16. Singhi S, Banerjee S, Singhi P. Refractory status epilepticus: role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol* 1998;13:23-6.
17. Watemberg N, Segal G. A suggested approach to the etiologic evaluation of status epilepticus in children: what to seek after the usual causes have been ruled out. *J Child Neurol.* 2010, 25:203-211. 10.1177/0883073809337032
18. Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, et al. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit: a study of 302 cases. *Epilepsia.* 2011, 52:358-363. 10.1111/j.1528-1167.2010.02943.x.
19. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, et al. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and longterm prognosis. *BMC Neurology.* 2013, 13:206. 10.1186/1471-2377-13-206.
20. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012, 17:3-23. 10.1007/s12028-012-9695-z.
21. Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults: a retrospective multicenter study. *J Pediatr.* 2014, 164:339-346. 10.1016/j.jpeds.2013.09.032
22. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol.* 2010, 67:931-940. 10.1001/archneurol.2010.169
23. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009, 50:2147-2153. 10.1111/j.15281167.2009.02075.x.

ADELINE LARISA HORGA¹, MIHAI LEONIDA NEAMȚU², BOGDAN NEAMȚU²,
LUMINIȚA DOBROTĂ^{2,3}, DANA OPREA¹

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI TABLOUL CLINIC ÎN COVID-19 LA SUGAR

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

2. Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

3. Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

SUMMARY

CLINICAL PICTURE AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF COVID-19 IN INFANTS

Key words: COVID-19 pandemic, infant.

The viral infection with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is still a public health issue which affect the entire world population. Since December 2019, a type of pneumonia of unknown etiology has appeared in central of China. The first case of COVID-19 was reported in December in Wuhan, Hubei Province, after which it spread rapidly around the world. In mid-March, the World Health Organization declared a COVID-19 pandemic. At the onset of this infectious outbreak there were few pediatric patients, at that time it was thought that they were not susceptible to infection. The cases of infection in children gradually appeared with the family aggregation. Affecting newborns and infants has caused concern, as they represent an age group with a developing immune system. Initially, a small number of cases was reported in infants, and the clinical manifestations were less severe compared to the clinical manifestations that were found in adulthood. The most common symptoms were fever and cough. In most of the cases, the clinical evolution in infants was favorable, the complications were developed in infants who presented with other associated conditions.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: pandemie COVID-19, sugar.

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 (Sindrom acut respirator sever-coronavirus 2) reprezintă o problemă de sănătate publică afectând în scurt timp întreaga populație a globului. Începând din luna decembrie a anului 2019, în China, a apărut un tip de pneumonie de etiologie necunoscută. Primul caz de COVID-19 a fost raportat în luna decembrie în Wuhan, provincia Hubei, după care s-a răspândit rapid în întreaga lume. La jumătatea lunii martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat pandemie de COVID-19. La debutul acestui focar infecțios au fost puțini pacienți de vârstă pediatrică. În acel moment s-a crezut că aceștia nu sunt susceptibili de a se infecta. Cazurile de infecție la copii au apărut treptat, odată cu apariția agregării familiale. Afectarea nou-născuților și a sugarilor a creat motive de îngrijorare, aceasta fiind o grupă de vârstă cu un sistem imunitar în curs de dezvoltare. Inițial, la sugar s-a raportat un număr scăzut de cazuri, iar tabloul clinic a fost mai puțin sever, comparativ cu cel întâlnit la vârsta adultă. Cele mai frecvente simptome clinice au fost febra și tusea. În majoritatea cazurilor, evoluția clinică la sugar a fost favorabilă, complicații au dezvoltat sugarii care au prezentat și alte afecțiuni asociate.

Introducere. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 reprezintă o problemă care a afectat întreaga populație a globului. Începând din decembrie anul 2019, în China Centrală a apărut un tip de pneumonie de etiologie necunoscută. Secvențierea genomului a demonstrat faptul că etiologia sa este reprezentată de coronavirus, boala fiind denumită COVID-19. Este cauzată de un nou CoV, iar în cele din urmă a fost numită sindrom acut respirator sever coronavirus 2 (SARS CoV-2) [1-4]. Primul caz de COVID-19 a

fost raportat în luna decembrie în Wuhan, provincia Hubei, după care s-a răspândit rapid în întreaga lume [5, 6]. La debutul acestui focar infecțios au fost puțini pacienți de vârstă pediatrică, în acel moment s-a crezut că aceștia nu sunt susceptibili de a se infecta. Cazurile de infecție la copii au apărut treptat, odată cu apariția agregării familiale. Afectarea nou-născuților și a sugarilor a creat motive de îngrijorare, aceasta fiind o grupă de vârstă cu un sistem imunitar în curs de dezvoltare.

Material și metode. Am analizat publicații regăsite în baza de date electronică PUBMED și MEDSCAPE, articole exclusiv în limba engleză, utilizând ca și criterii de căutare COVID-19, nou-născut, sugar. Datele obținute le-am raportat la recomandările societăților de specialitate pentru această grupă de vârstă.

Rezultate și discuții.

Incidență. În prezent, cu excepția Antarcticii, au fost identificate cazuri pe toate continentele globului, din data de 15 martie a fost declarată pandemie [7].

Epidemiologie. Sursa de infecție este de origine umană, omul bolnav sau purtătorul asimptomatic care excretă virusul prin secrețiile respiratorii. Gazdele acestui virus cel mai frecvent sunt lilieci, iar pangolinii sunt considerate gazde intermediare [7].

Transmiterea COVID-19 se face de la o persoană infectată pe următoarele căi: [8-13].

- secreții sub formă de picături mici răspândite atunci când persoana infectată tușește sau strănută (picăturile Flügge);
- prin aerosoli în timpul anumitor manevre: intubație endotraheală, ventilație mecanică, bronhoscopie;

- prin contact direct cu persoana infectată, atingerea mânilor sau a unor părți ale corpului care sunt contaminate;

- indirect prin contact cu suprafețele sau obiecte contaminate; când persoana infectată strănută sau tușește, secrețiile sub formă de picături se așază pe suprafețele din jur, iar persoana care se infectează își atinge ochii, nasul sau gura.

Transmiterea verticală. Datele publicate în literatură subliniază faptul că infecția mamei cu virusul SARS CoV2 nu are niciun risc atât asupra nou-născutului la termen, cât și asupra nou-născutului prematur în timpul travaliului sau în perioada neonatală timpurie.

Un studiu realizat în New York, SUA, în perioada 22 martie-15 aprilie, a inclus 326 de femei însărcinate. La internarea în maternitate, acestea au fost testate prin RT-PCR pentru SARS CoV-2.

Rezultate: 31 dintre ele au fost testate pozitiv, dintre care 15 au fost asimptomatice, iar 16 au prezentat simptome clinice. Doi din cei 31 de copii s-au născut prematur, au necesitat îngrijiri la Terapie Intensivă, iar restul de 29 de nou-născuți au fost îngrijiți în salon alături de mamă, alăptarea fiind permisă dacă mama a dorit acest lucru. Toți nou-născuții au fost testați negativ pentru SARS CoV-2 și au fost externați după 24-48 de ore de la naștere. Studiul subliniază faptul că riscul transmiterii verticale este relativ scăzut, dar nu a detaliat modul în care au fost îngrijiți nou-născuții pentru a preveni infecția și nu a oferit informații în dinamică legate de starea copilului și a mamei [14].

Academia Americană de Pediatrie, Societatea Italiană de Neonatologie, Societatea Canadiană de Pediatrie, ghidurile din China recomandă pentru prevenirea infecției separarea mamei pozitive de nou-născut timp de 14 zile [14].

Receptivitatea. Susceptibilitatea este generală, fără a predomină un anumit sex sau vârstă. Persoanele cu comor-

bidități precum o afecțiune respiratorie preexistentă, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, tumori, organismele cu un sistem imun compromis pot dezvolta forme de boală mai severe, prezentând un risc suplimentar de dezvoltare a complicațiilor [15]. Persoanele care provin din focar familial de COVID-19 au un risc mai crescut de a se infecta [16]. Au fost anumite studii care au observat o prevalență diferită a bolii în cazul persoanelor cu beta-talasemie, considerându-se că beta-talasemia s-ar putea corela cu o imunitate împotriva infecției cu COVID-19 [17].

Imunitatea postinfecțioasă. Detectarea anticorpilor împotriva SARS CoV-2 nu indică imunitate de protecție. Persoanele infectate prezintă un răspuns imun în ziua 10 și ziua 21 după infecție. Detectarea anticorpilor în formele ușoare poate dura mai mult, peste 4 săptămâni, uneori anticorpii nu sunt deloc detectați. Anticorpii IgM și IgG împotriva SARS-CoV-2 se dezvoltă după debutul bolii la 6-15 zile [18-23]. Timpul mediu de seroconversie a fost ziua 11, ziua 12 și ziua 14 după debutul simptomatologiei [24]. Anticorpii IgG în alte infecții cauzate de coronavirusi sunt detectabili de la 12 până la 52 de săptămâni [25]. În SARS CoV-1 anticorpii IgG se mențin între 2 și 3 ani [26]. Nivelul de anticorpi IgG SARS CoV-2 pot fi detectabili până la 7 săptămâni sau până în ziua 49. Chiar dacă se dozează anticorpii IgG, fiind în cantitate mică, ei nu au valoare protectivă pentru o reinfecție [27, 28].

Etiologia. COVID-19 este o afecțiune de etiologie virală, virusul face parte din familia Coronaviridae, având trăsăturile comune tuturor coronavirusilor. Sunt patru subgrupuri principale de coronavirusi: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus, delta-coronavirus [29,30]. Tipurile alfa și beta afectează mamiferele, iar tipurile gamma și delta infectează numai păsările. Genomul CoV este un ARN monocatenar, 26-32kb, fiind cel mai mare genom al virusurilor ARN cunoscute. Beta-coronavirusul a cauzat și sindromul respirator din Orientul Mijlociu, MERS, în anul 2002 a fost un focar de SARS care s-a răspândit la nivel mondial, având o mortalitate de 11%, iar în prezent tot beta-coronavirusul a cauzat și SARS CoV-2 [31, 32].

Patogenie. Patogenia nu este pe deplin cunoscută, dar se cunoaște patogenia din sindromul acut respirator sever. Acest virus este capabil să producă o pneumonie atipică. Cauzele diferitelor infecții sunt legate de prezența dipeptidazei 4 și a enzimei de conversie a angiotensinei 2 la nivelul tractului respirator inferior, aceștia fiind principalii receptori umani ai glicoproteinei de suprafață pentru MERS și SARS [33-35]. Secvența genetică de pătrundere la nivel celular din SARS CoV-1 este aproape similară cu cea din SARS CoV-2 [36, 37]. Răspândirea de la om la om este mai mare, deoarece afinitatea de pătrundere la nivel celular a virusului SARS CoV-2 este mai mare de 10-20 de ori decât la SARS CoV-1 [38]. După pătrunderea la nivelul celulelor epiteliale alveolare, începe replicarea rapidă, care generează un răspuns imun, declanșând cascada citokinelor, are loc producția necontrolată de citokine

proinflamatorii, aceasta fiind responsabilă de apariția dereșei respiratorii și insuficienței multiple de organe [39-41]. Este redus numărul de limfocite T CD4+ și T CD8+, iar celulele T rămase sunt epuizate din punct de vedere funcțional [42].

Manifestări clinice

Incubația. Perioada de incubație este între 1-14 zile, dar în unele cazuri se poate prelungi până la 24 de zile [43]. La debutul pandemiei, cazurile de COVID-19 la sugar au fost mai rare. În perioada 8 decembrie 2019-6 februarie 2020 s-au raportat numai 9 cazuri, copii cu vârsta cuprinsă între o lună și 11 luni. Toți sugarii diagnosticați au provenit din focar familial de COVID-19, cel puțin un membru al familiei a fost infectat. Diagnosticul a fost pus în primele 3 zile de la internare. Nici un sugar nu a necesitat internare la terapia intensivă. Dintre cei 9 sugari, patru au prezentat febră, iar doi sugari au avut simptomatologia unei infecții acute de căi respiratorii superioare. Nici unul nu a dezvoltat complicații severe [44].

Tabloul clinic în COVID-19 este mai puțin sever la copil, comparativ cu tabloul clinic întâlnit la adulți [45]. Febra și tusea au fost cele mai frecvente manifestări clinice observate la copii [46]. Dintre copiii diagnosticați cu COVID-19, sugarii au avut cel mai ridicat procent de internare, situat între 15-62%. Într-un studiu care a inclus pacienți cu vârsta mai mică de 1 an care au necesitat spitalizare, aproximativ 11% dintre aceștia au necesitat îngrijiri la terapie intensivă. În ceea ce privește cazul copiilor cu vârsta mai mare de 1 an, situația este diferită, procentul spitalizărilor fiind mai scăzut, constituind 4,1%-14% la vârsta cuprinsă între 1-17 ani [47]. Riscul de a dezvolta o formă mai severă de COVID-19 îl au sugarii care prezintă și alte afecțiuni subiacente [48].

Concluzii

Majoritatea sugurilor diagnosticați cu COVID-19 au provenit din focar familial de COVID-19. La această vârstă, transmiterea se realizează cel mai frecvent prin contact direct cu persoana infectată. Receptivitatea este generală, unele centre au evidențiat faptul că persoanele cu beta-talasemie nu sunt susceptibile de a se infecta cu SARS-CoV-2, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a afirma acest lucru. Imunitatea postinfecțioasă este de scurtă durată, fiind posibilă reinfectarea. Au fost cazuri la care în urma infecției nu s-au detectat deloc anticorpi de tip IgG. Cele mai frecvente simptome atestate la această grupă de vârstă au fost febra și tusea. Numărul cazurilor spitalizate a fost mai mare la grupa de vârstă 1-12 luni, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani. Evoluția COVID-19 la sugar este în general favorabilă, incidența complicațiilor fiind mai crescută la sugarii care prezintă și alte afecțiuni asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein

- for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63:457-60;
2. Wong JEL, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore- current experience: critical global issues that require attention and action. *JAMA* 2020 Feb 20;
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al, Early transmission dynamics in Wuhan China of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207;
4. Ramaiah A, Arumugaswami V. Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development. *bioRxiv* 2020 Jan 30.
5. 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;
6. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Accessed March 24, 2020;
7. Yu Shi, Gang Wang, Xiao-peng Cai, Jing-wen Deng et al., An overview of COVID-19, *Journal of Zhejiang University-Science B Biomedicine and Biotechnology* ISSN 1673-1581, Apr 2020;
8. World Health Organisation. Requirements and technical specifications of personal protective equipment (PPE) for the novel coronavirus (2019-ncov) in healthcare settings. Geneva 2020. Accessed 27.4.2020;
9. CDC. Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). Last accessed 7.5.2020;
10. RKI. COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html. Last accessed 7 5 2020;
11. Official Guidance. COVID-19: Guidance for infection prevention and control in healthcare settings. Version 1.0.: Department of Health and Social Care (DHSC), Public Health Wales (PHW), Public Health Agency (PHA) Northern Ireland, Health Protection Scotland (HPS) and Public Health England 2020. Accessed 27 4 2020;
12. Swissnos, the National Center for Infection Control. Covid-19. Last accessed 7.5.2020;
13. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227699;
14. K Johnson, Small NY Study: Mother-Baby Transmission of COVID-19 not seen, Perlman J et al. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201567;
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, in press;
16. Wang DW, Hu B, Hu C, et al., 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China- *JAMA*, 323(11): 1061-1069;

17. E Lansiaux, PP Pebay, JL Picard, J Son-Forget, COVID-19: beta-thalassemia subject immunised? *Med Hypotheses* Sep 2020;
18. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20030502;
19. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020:2020.03.02.20030189;
20. OKBA NMA, Muller MA, Li W, Wang C, Geurtsvan-Kessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038059;
21. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020:2020.03.16.20035014;
22. Long Q-x, Deng H-j, Chen J, Hu J, Liu B-z, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038018;
23. Wan WY, Lim SH, Seng EH. Cross-reaction of sera from COVID-19 patients with SARS-CoV assays. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20034454;
24. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;
25. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*. 2020 May 20;
26. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(10):1562-4;
27. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *The Journal of infection*. 2020 Mar 21;
28. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020;
29. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses* 2019;11 pii: E41. doi: 10.3390/v11010041;
30. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res* 2015;206:120-33;
31. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11;
32. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS, A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:836-48;
33. Paules CI, Marston HD, Fauci AS, Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA* 2020 Jan 23;
34. Raj VS, Mou H, Smits SL et al, Dipeptidyl peptidase 4 is functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature* 2013; 495:251-4;
35. Juba K, Imai Y, Rao S, Gao H et al, A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875-9;
36. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al, The continuing 2019 n-CoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6;
37. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270-3;
38. Wrapp D, Wang N et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367:1260-3;
39. Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest* 2019;155:587-94;
40. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39;
41. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008;26:711-15;
42. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020 Feb 20;
43. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-266;
44. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020;
45. Dong Y, Mo XI, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;16:16;
46. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY et al. SARS-CoV-2 infection in children 2020. *New England Journal of Medicine* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005073;
47. Chen Z, Fu J, Shu Q, Chen Y, Hua C et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics* (2020). doi: 10.1007/s12519-020-00345-5;
48. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F et al. Epidemiology of COVID-19 among children In China. *Pediatrics* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702;

SILVIA FOCA, NINEL REVENCO

EVALUAREA STATUTULUI METABOLISMULUI OSOS LA COPII CU MALADII REUMATICE PRIN APRECIEREA 25-OH VITAMINEI D TOTALE ÎN SER

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

SUMMARY

EVALUATION OF BONE METABOLISM STATUS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES THROUGH THE ASSESSMENT OF THE TOTAL SERUM 25-OH VITAMIN D

Key words: juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, chronic rheumatic diseases in children

Introduction. As a consequence of the chronic inflammatory process, children with rheumatic conditions can present with both - variable degree of joint pain and limitation of the range of motion, the last one, sometimes being followed by ankylosis.

Aim: Assessment of serum level of 25-OH vitamin D in children with rheumatic conditions and glucocorticosteroid treatment (GCS).

Material and methods: Twenty four (24) children with confirmed rheumatic conditions treated with systemic glucocorticosteroids were included in the study. All the patients received GCS, with an average duration of 28,02±27,74 months. The assessment of 25-OH vitamin D was done through immunoenzymatic assay.

Results: The average value of total serum 25-OH vitamin D in children included in the study was 14,57±5,66 ng/ml. Suboptimal level was detected in 51,72% of children (range 20-50 ng/ml). Importantly, in children with juvenile idiopathic arthritis average level of vitamin D was 135±63,87ng/ml. Patients with connective tissue diseases had an average level of total serum vitamin D of 12,44 ±5,25 ng/ml.

Conclusions: These findings could serve as a base for recommendations aiming the prevention of vitamin D deficiency in patients with chronic rheumatic conditions.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЛАНСА МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОСРЕДСТВОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО СЫВОРОТОЧНОГО ВИТАМИНА Д

Ключевые слова: идиопатический ювенильный артрит, витамин Д, хронические ревматологические заболевания, дети.

Введение: Как следствие хронического воспалительного процесса, дети с ревматологическими заболеваниями могут иметь жалобы, как на суставную боль разной интенсивности, так и на ограничения движения в суставе. Последнее, может вести к анкилозу.

Цель: оценить сывороточный уровень общего витамина Д у детей с ревматологическими заболеваниями, которые получают лечение глюкокортикостероидами (ГКС).

Материал и методы: Обследованы двадцать четыре (24) ребенка с подтвержденными ревматологическими заболеваниями, которые получают лечение системными глюкокортикостероидами. Все пациенты получали

ГКС, со средней продолжительностью 28,02±27,74 месяцев. Оценка витамина Д была выполнена иммуноферментным методом.

Результаты: Средний показатель общего витамина Д у детей включенных в исследование был 14,57±5,66 нг/мл. Недостаточный уровень был выявлен у 51,72% детей (интервал 20-50 нг/мл). Дети с ювенильным артритом имели средний уровень витамина Д 135±63,87 нг/мл. Пациенты с заболеваниями соединительной ткани имели уровень витамина Д 12,44 ±5,25 нг/мл.

Вывод: Эти данные могут послужить основой для рекомендаций по предотвращению дефицита витамина Д у пациентов с хроническими ревматологическими заболеваниями.

Introducere. La descoperirea sa, acum un secol, vitaminei D i-a fost atribuit rolul de vitamină, fapt care a perturbat și a subestimat importanța biologică a acesteia [1]. 1,25 (OH) 2D, acum cunoscut sub numele de hormonul D, este un hormon steroid pleiotropic similar altor hormoni steroidieni, cu efecte biologice multiple: rol major în reglarea homeostaziei calciului și a turnoverului osos, având proprietăți antiproliferative, prodiferențiere, antibacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatoare la nivel celular și tisular [2, 3].

Se recomandă diferențierea colecalciferolului (numit în mod obișnuit vitamina D, un compus precursor nutritiv) de 1,25 (OH) vitamina D. Se consideră că 1,25 (OH) vitamina D este forma hormonală sintetizată după un proces biochimic complex cu propriul control endocrin, paracrin și autocrin [4,5]. Definiția de „hormon” presupune o substanță chimică produsă într-o parte a corpului care stimulează activitatea funcțională într-o altă parte a corpului [6], ori ceea ce numim vitamina D nu îndeplinește criteriile de definire a vitaminelor, ci mai degrabă cele pentru un hormon. Efectele anti-proliferative, pro-diferențiere, anti-bacteriene, imunomodulatoare și antiinflamatoare ale 1,25 (OH)-vitamina D sunt descrise în literatura de specialitate confirmate în cercetările clinice efectuate. Descoperirea că agoniștii receptorilor vitaminei D au proprietăți imunomodulatoare și anti-tumorale au determinat cercetătorii să investigheze posibilitatea ca acești agoniști să fie folosiți ca agenți terapeutici pentru diverse maladii oncologice și autoimune [7,8].

Rezultatele unor studii clinice randomizate au susținut importanța și necesitatea suplimentării cu vitamina D la copiii cu diverse maladii reumatice [10,11,12]. O meta-analiză realizată de Nisar și colaboratorii săi [10] pune în evidență dovezi cu privire la importanța vitaminei D în Artrita juvenilă idiopatică, rezumând datele din 19 lucrări care au susținut în mare măsură beneficii pozitive. Robinson et al [11] în studiul referitor la prevenirea aterosclerozei în lupusul eritematos sistemic la copii a constatat că deficiența de vitamina D este comună în lupusul pediatric și în mod independent asociat cu titrul înalt al proteinei C reactive și un risc crescut de boli cardiovasculare. În cele din urmă, Holick a revizuit recomandările recente și ghidurile clinice [12] și a sugerat că suplimentarea cu vitamina D cu până la 2000 UI pare a fi în siguranță și bine tolerată la copiii cu boli cronice.

O perioadă îndelungată de timp s-a considerat că reglarea homeostaziei calciului și efectul major asupra turnoverului osos au fost singurele roluri cruciale ale 1,25 (OH) vitamina D, fapt pentru care a fost considerat o vitamină critică cu rol major asupra metabolismului osos. Este cunoscut faptul că toate celulele derivate din monocite-macrofage, inclusiv cele prezente în țesuturi și diverse epitelii sunt capabile să exprime 1α-hidroxilază pentru a sintetiza local calcitriolul, dacă există o disponibilitate a 25 (OH) D ca substrat [13]. Hormonul D sintetizat poate acționa asupra celulelor și a țesuturilor în mod autocrin sau paracrin, servind ca legătură între stimuli extracelulari și răspunsul genomic al celulelor [14].

S-a dovedit că hormonul 1α 25 (OH) 2D are rol potențial de reglator genetic și epigenetic. Aceasta ar putea fi o explicație pentru posibilul rol patogenetic al nivelului scăzut de vitamina D în maladiile mediate imun [15, 16]. Folosind același model de semnalizare, 1,25 (OH) 2D, local produs în țesuturi, își exercită efectele asupra mai multor celule imune, inclusiv macrofage, celule dendritice, celule T și B. 1,25 (OH) 2D induce, de asemenea, proliferarea monocitelor și producerea interleukinei-1 (IL-1) și a catelicidinei (o peptidă antimicrobiană) de către macrofage, contribuind astfel la răspunsul imun înăscut [17, 18]. Totodată, 1,25 (OH) 2D scade maturizarea celulelor dendritice, scade producerea IL-12 și induce producția de IL-10. În celulele T, 1,25 (OH) 2D scade producția de IL-2, IL-17 și interferon-γ (IFNγ) și atenuează activitatea citotoxică și proliferarea celulelor T CD4 + și CD8 + [19]. În cele din urmă, 1,25 (OH) 2D blochează proliferarea celulelor B, diferențierea celulelor plasmocitare și a producției de imunoglobuline [20].

1,25 (OH) 2D exercită efectele cruciale ale multor proteine și celule imunoregulatorie [21]. Unele dintre ele sunt recunoscute ca fiind posibili factori imunitari cauzali cu rol în dezvoltarea maladiilor reumatice la copii. Datorită capacității dovedite a vitaminei D de a induce răspuns imun tolerogen, îmbunătățirea funcției celulelor B și T și a răspunsului imun înăscut, o deficiență sau insuficiență a titrului vitaminei D poate fi o cauză sau un factor de risc al bolilor reumatice la copii [22]. Deoarece acest hormon afectează în mod direct sistemul imun și metabolismul osos, importanța lui și rolurile sale potențiale nu ar trebui neglijate de către specialiști multidisciplinari.

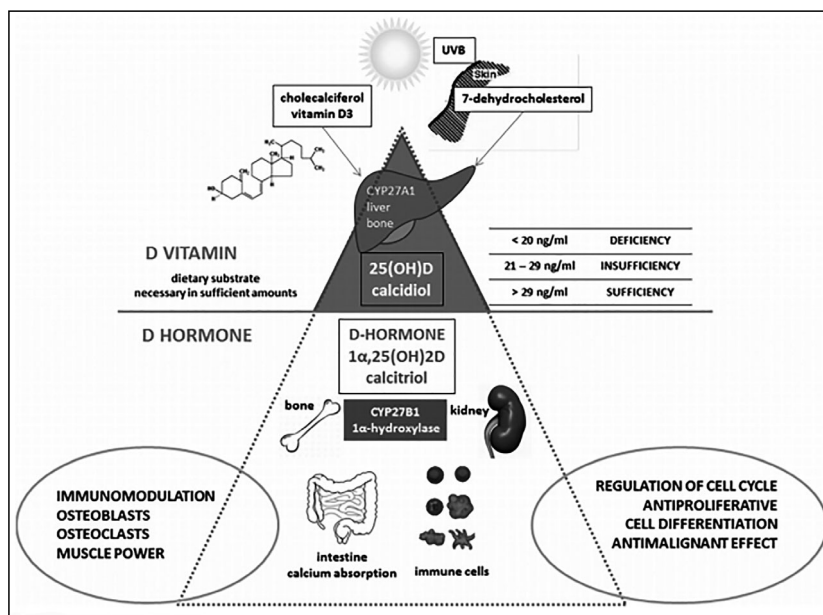


Fig. 1. Estimarea nivelului vitaminei D

În mod normal, copiii și adolescenții trebuie să atingă peak-ul de masă osoasă până la vârsta de 18 ani, pentru a trece pragul de maturitate cu o masă osoasă optimă, reducând astfel riscul de a dezvolta osteoporoza la vârsta timpurie a adultului [23]. Natura inflamatorie a maladiilor reumatice poate reduce capacitatea de atingere a masei osoase optime la copii cu boli reumatice cu debut în copilărie, datorită inflamației, durerii, diminuarea activității fizice și a altor factori, iar necesitatea utilizării glucocorticoizilor în tratamentul bolilor reumatice pediatrice prezintă un factor de risc suplimentar pentru pierderea masei osoase în perioada copilăriei și adolescenței [24,25]. Studiile clinice au demonstrat că copiii cu artrită juvenilă idiopatică, cu lupus eritematos sistemic, cu dermatomiozită și alte maladii reumatice au un risc înalt pentru fracturi [26]. Glucocorticoizii pot avea un efect regulator privind metabolismul vitaminei D care, în prezența nivelului scăzut de vitamina D, afectează negativ turnoverul osos [27, 28].

Interesul și cunoștințele față de rolul vitaminei D în artrita juvenilă idiopatică a crescut în ultimul deceniu, iar deficiența sau insuficiența ei a fost considerată ca determinant important al bolii [28]. Un studiu efectuat de Pelajo și alții [29], de apreciere a titrului vitaminei D în ser la copii cu AJI, a determinat deficiența de vitamina D (≤ 19 ng/ml) în 13% cazuri și insuficiența (20–29 ng/ml) a vitaminei D la 42% dintre pacienții cu AJI, inclusiv la cei care au fost suplimentați. Aceiași autori nu au găsit nicio asocieră a nivelului 25 (OH) D cu gradul de activitate a bolii (prin determinarea JADAS-27), cu excepția unui subgrup de AJI nou-debutant care a avut o corelație negativă nesemnificativă. Date adiționale referitoare la titrul 25 (OH) D în ser și influența asupra activității bolii au fost furnizate de o publicare recentă a lui Stagi S și colaboratorii [30]. Aceștia au confirmat reducerea semnificativă a nivelului seric al 25 (OH) D la pacienții cu AJI. În studiul lor, pacienții cu boală activă

și/sau recidive frecvente au prezentat un titru redus semnificativ al 25 (OH) D, comparativ cu pacienții fără boală activă sau rafale rare. Alte două studii [31, 32] au demonstrat faptul că procentul de absorbție a calciului este suboptimal la copiii cu AJI, iar suplimentarea cu vitamina D (2000 UI) a dus la creșterea titrului seric al 25 (OH) D și normalizarea nivelului de calciu seric chiar și fără suplimentarea calciului.

Pierderi urinare ale 25 (OH) D și ale proteinei de legătură a vitaminei D (vitamin D binding protein) ar putea fi un motiv pentru statutul scăzut al vitaminei D la pacienții cu lupus pediatric [33]. Robinson și echipa sa au raportat un deficient al vitaminei D la copiii cu lupus eritematos sistemic, o relație invers proporțională între nivelul 25 (OH) D și proteinurie, și o asocieră cu glomerulonefrită proliferativă la copiii cu lupus eritematos sistemic [34]. În plus, s-a determinat că copiii cu lupus eritematos sistemic cu titrul seric al 25 (OH) D ≥ 20 ng/ml au prezentat progresarea grosimii medii a intimei carotidei după tratament cu atorvastatină timp de 3 ani, ceea ce sugerează că deficitul vitaminei D poate contribui la creșterea inflamației și a riscului cardiovascular [35].

Material și metodă. A fost efectuat un studiu prospectiv de cercetare a statutului metabolismului osos prin prisma aprecierii nivelului seric al 1,25 (OH) vitamina D totală la copii cu maladii reumatice cronice, care au primit tratament cu GCS, cu evaluarea dinamică a valorilor 1,25 (OH) vitamina D la momentul T0, T1 (3 luni) pe fondal de administrare per os a vitaminei D+K2. Studiul s-a desfășurat pe parcursul anului 2019, în cadrul Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”, la baza clinică IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția Reumatologie. Cercetării au fost supuși 30 de copii cu maladii cronice reumatice, divizați în 4 loturi de cercetare: lot I - copii cu artrită juvenilă

idiopatică (AJI) forma sistemică, lot II - copii cu AJI forma poliarticulară, lot III - copii cu AJI forma oligoarticulară, lot IV - copii cu alte maladii reumatice (lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, vasculită sistemică).

Criteriile de includere în studiu au fost: copii cu maladii reumatice cronice supuși tratamentului cu glucocorticoستيروizi (GCS), acordul de participare în cercetare. Criterii de excludere au fost: copii cu maladii reumatice cronice care nu au primit tratament cu GCS, refuzul pacientului de participare binevolă în cercetare. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat utilizând Microsoft Excel 2016 și SPSS 20. Rezultatele sunt exprimate ca valori medii ± deviație standard pentru variabilele parametrice, iar pentru cele categoricale în procente. Pentru analiza corelației s-a aplicat testul Pearson. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

1,25 (OH) vitamina D totală a fost apreciată în serul sanguin, test cantitativ, probele fiind colectate matinal, pe nemâncate, fiind analizate prin metoda imunoenzimati-

că, folosind echipamentul Abbott Architect c8000. Valorile de referință stabilite pentru 1,25 (OH) vitamina D totală au cuprins intervalele: <10 ng/ml - deficit sever, 10-19 ng/ml - deficit moderat, 20-50 - nivel optimal.

Tuturor copiilor din lotul de studiu le-a fost administrată vitamina D3+K2 în doza de 1500 UI zilnic, într-o singură priză, timp de 3 luni de zile.

Rezultate și discuții. În studiu au fost incluși 30 de copii cu maladii cronice reumatice, care au primit tratament cu GCS. Din ei, 22 (73,33%) de copii au fost cu AJI, 4 (13,33%) copii cu lupus eritematos sistemic (LES), 2 (6,66%) copii cu vasculită sistemică, 1 (3,33%) copil cu dermatomiozită juvenilă și 1 (3,33%) copil cu boala mixtă a țesutului conjunctiv (fig. 2).

La repartizarea cazurilor pe grupe de sexe am remarcat o prevalență a sexului feminin 56,66% (17 fete), comparativ cu cel masculin - 43,33% (13 băieți), statistic nesemnificativ ($p > 0,05$) (fig. 3).

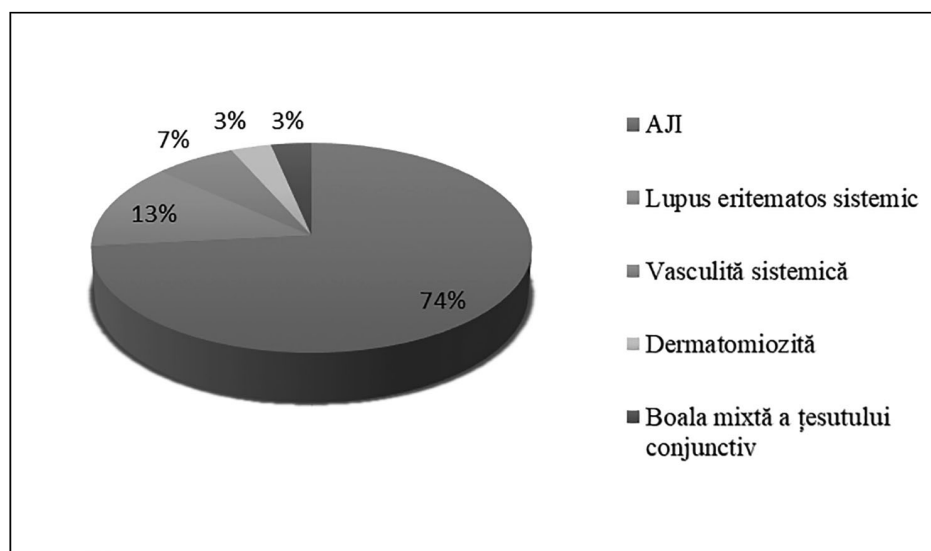


Fig. 2. Distribuția copiilor conform maladii reumatice

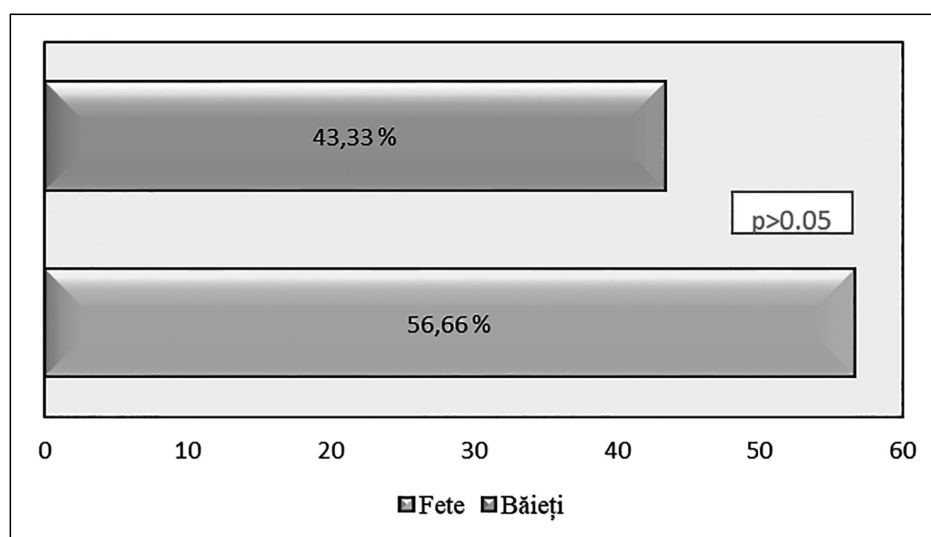


Fig. 3. Distribuția copiilor pe sexe

Vârsta medie pe lotul general de studiu a constituit 144,83±61,08 luni, variind între 26 și 219 luni. La fete vârsta medie a fost 142,38±66,06 luni, iar la băieți a fost 148,03±56,36 luni. Din punctul de vedere al maladiei cronice, am distribuit copiii în 4 loturi de studiu: lot I - copii cu AJI forma sistemică (n = 8), lot II - AJI forma poliarticulară (n = 9), lot III - AJI forma oligoarticulară (n = 5), lot IV - alte maladii reumatice (n = 8), fig. 4.

Analiza vârstei medii pe loturile de studiu nu a notat diferențe statistice, (p > 0,05). Astfel, vârsta medie a copiilor din loturile de studiu au cuprins intervale

Tabelul 2. Durata tratamentului GCS la copiii cu maladii reumatice în dependență de tipul maladiei

Parametri	AJI sistemică, n = 8	AJI poliarticulară, n = 9	AJI oligoarticulară, n = 5	Alte maladii cronice, n = 5
Durata medie, luni	33,13±21,72	40,83±36,54	9,20±16,68	20,25±21,64
Maximum (luni)	58,0	90,0	39,0	58,0
Minimum (luni)	3,0	1,5	1,0	3,0

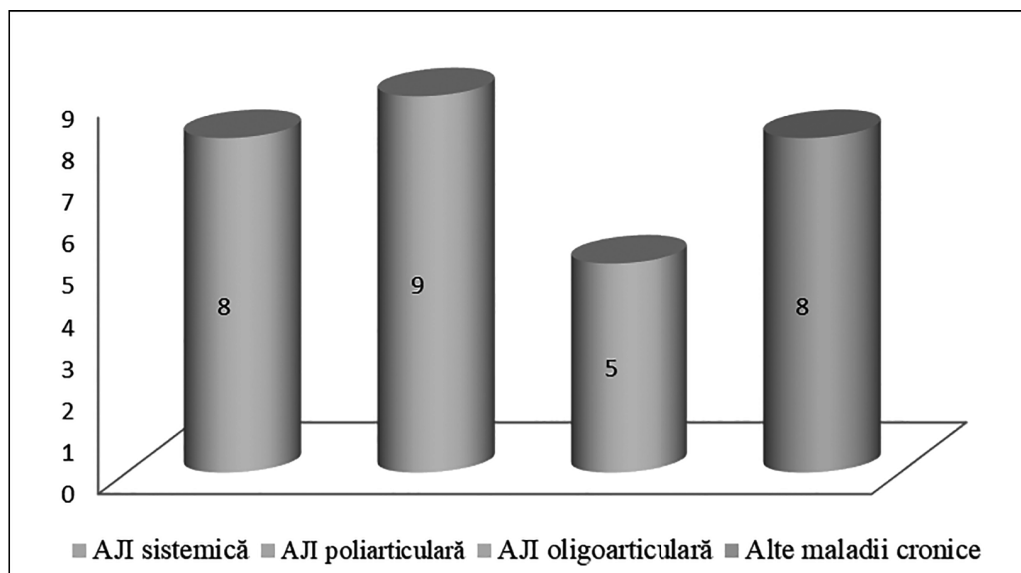


Fig. 4. Distribuția loturilor de cercetare

variaționale de la 89,81 luni până la 170,51 luni. Copiii cu forma sistemică a AJI au avut vârsta medie 132,51±61,34 luni, cei cu AJI poliarticulară – 163,52±61,34 luni, copiii cu AJI oligoarticular – 89,81±61,14 luni și copiii cu alte maladii reumatice cronice – 170,51±46,78 luni (tab. 1).

Tabelul 1. Distribuția parametrilor vârstei la copiii cu maladii reumatice

Parametri	AJI sistemică (n=8)	AJI poliarticulară (n=9)	AJI oligoarticulară (n=5)	Alte maladii cronice (n=8)
Vârsta medie (luni)	132,51±57,37	163,52±61,34	89,81±27,34	170,51±46,78
Maximum (luni)	214	219	186	205
Minimum (luni)	68	58	26	62

În vederea descrierii mai ample a pacienților cu maladii reumatice, am analizat durata tratamentului GCS, criteriu major de includere a pacienților la această etapă de studiu. În dependență de sex, fetițele au prezentat o durată mai mare de administrare a tratamentului GCS 34,03±30,46 de luni, comparativ cu băieții – 20,15±22,46 de luni, valori ce au variat între 6,23 și 90 de luni.

Rezultatele din tabelul de mai sus au redat panoramic în cifre durata medie a tratamentului cu GCS, din care putem constata faptul că timpul cel mai mare de administrare a GCS îl prezintă copiii cu forma poliarticulară a AJI – 40,83±36,54 de luni, urmată de forma sistemică a AJI – 33,13±21,72 luni, urmate de copii cu alte maladii reumatice cronice – 20,25±21,64 de luni. Cu durata cea mai scurtă au fost copiii cu AJI oligoarticulară – 9,20±16,68 de luni, date fără sensibilitate statistică (p > 0,05).

Cu scopul de a preciza importanța aprecierii 1,25 (OH)-vitaminei D totale în procesul dereglării mineralizării osoase (DMO) la copii cu maladii reumatice cronice și în special la copiii supuși tratamentului cronic cu GCS, am stabilit analiza valorilor obținute ale 25 (OH)-vitaminei D totale în dependență de pragurile standart stabilite. Astfel, sinteza valorilor obținute ale 25 (OH) – vitaminei D totale (T0, T1) în cadrul studiului nu au prezentat sensibilitate statistică, dar au prezentat valoare paraclinică dinamică la intervalul T1. Prin presupunere, dacă intervalul dintre T0 și T1 ar fi fost 6 luni și mai mult, rezultatele ar fi putut, probabil, avea valoare statistică semnificativă. Datele redată în figură reprezintă scorul mediu în grupul de fete 14,53±5,87 ng/ml și băieți – 14,62±5,61 ng/ml, cu intervale variaționale 1,03-28,50. În dependență de ma-

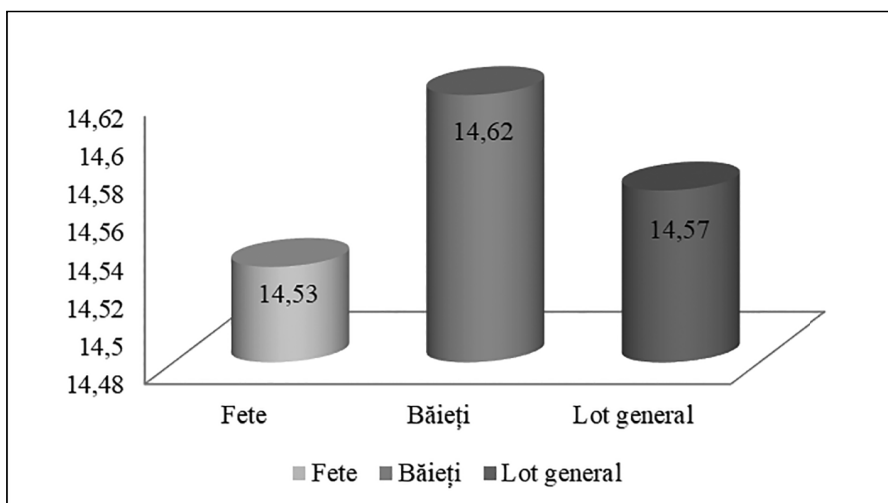


Fig. 5. Valori medii ale 25 (OH)- vitaminei D totale în dependență de sexe

lădia cronică reumatică, valorile medii ale 25 (OH)-vitaminei D totale au variat între 12,44 și 17,45 ng/ml, valori ce denotă o deficiență a vitaminei D. Copiii care au prezentat alte maladii reumatice cronice au prezentat valori mai scăzute ale titrului 25 (OH) – vitaminei D totale – $12,44 \pm 5,25$ ng/ml, comparativ cu copiii cu forma poliarticulară a AJI – $13,47 \pm 4,51$ ng/ml, copii cu AJI forma oligoarticulară – $15,34 \pm 6,31$ ng/ml și un titru mai înalt prezentând copiii cu AJI forma sistemică – $17,45 \pm 6,52$ ng/ml ($p > 0,05$).

Tabelul 3. 1,25 (OH) – vitaminei D totală la copii în dependență de maladia reumatică

25(OH)-vitamina D totală, ng/ml	AJI forma sistemică, n = 8	AJI forma poliarticulară, n = 9	AJI forma oligoarticulară, n = 5	Alte maladii cronice, n = 8
Media	$17,45 \pm 6,52$	$13,47 \pm 4,51$	$15,34 \pm 6,31$	$12,44 \pm 5,25$
Maximum	28,50	18,50	24,70	22,10
Minimum	9,0	7,0	10,0	8,40

Am analizat repartitia copiilor în dependență de rezultatele titrului 1,25 (OH)- vitaminei D totale conform intervalelor de referință comparând loturile de studiu. Rezultatele obținute denotă că 4 (50%) copii care au prezentat alte maladii cronice reumatice au etalat valori ale vitaminei D totale sugestive pentru deficit sever, urmat de 2 (25%) copii cu forma poliarticulară a AJI și 1 (12,5% copil) cu forma sistemică a AJI. 55% din copiii lotului general de studiu ($n = 30$) au prezentat valori ale vitaminei D totale sugestive deficitului moderat: 6 (75%) copii cu AJI forma poliarticulară, 4 (80%) copii cu AJI forma oligoarticulară, 3 (37,5%) copii cu forma sistemică a AJI și 3 (37,5%) copii cu alte maladii cronice, $p > 0,05$ (tab.). Nivel optimal al vitaminei D totale au prezentat doar 20,7% din copiii lotului general de studiu ($n = 30$), dintre care 4 (50%) din copiii cu AJI forma sistemică, 1 (20%) copil cu AJI forma oligoarticulară și 1 (12,5%) copil cu alte maladii reumatice.

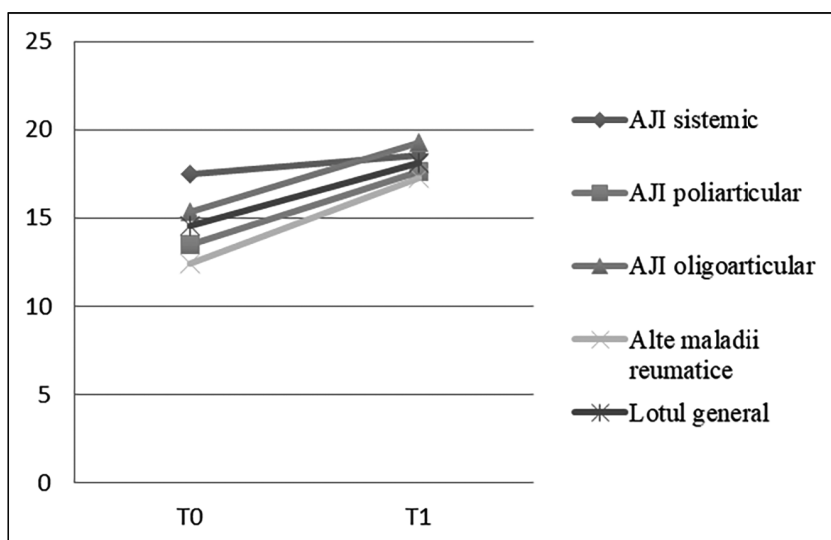


Fig. 6. Dinamica titrului 1,25 (OH) vitaminei D totale la interval T0-T1

Tabelul 4. Repartiția copiilor din loturile de studiu în dependență de intervalul de referință al 1,25 (OH)-vitaminei D totale la T0

Loturile de studiu, nr. copii, %	Deficit sever <10 ng/ml	Deficit moderat 10-19 ng/ml	Nivel optimal 20-50 ng/ml
AJI sistemică	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50%)
AJI poliarticulară	2 (25%)	6 (75%)	0 (0%)
AJI oligoarticulară	0 (0%)	4 (80%)	1 (20%)
Alte maladii reumatice	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)
Lotul general	7 (24,1%)	16 (55,2%)	6 (20,7%)

La etapa următoare a studiului, 12 din cei 25 de copii care au prezentat deficit sever sau moderat al vitaminei D totale au fost supuși tratamentului cu vitamina D3+K2. În cele ce urmează, am fost interesați să urmărim dinamica titrului 1,25 (OH)-vitaminei D totale după administrarea orală a vitaminei D3+K2 în doza de 1500 UI la acești copii, timp de 3 luni (T1) în toate loturile de studiu, tratamentul cu GCS nefiind suspendat. Pe fundal de monitorizare s-a atestat creșterea valorilor 1,25 (OH)-vitaminei D totale în toate loturile de studiu, atingând nivelul suboptimal.

Astfel, dinamică pozitivă vădită au prezentat copiii cu AJI forma oligoarticulară, valorile vitaminei D totale cărora au sporit de la 15,34 la 19,25 ng/ml, copiii cu AJI forma poliarticulară, unde valorile au crescut de la 13,47 la 17,60 ng/ml și copiii cu alte maladii reumatice care au prezentat valori progresive de la 12,44 la 17,25 ng/ml (fig. 6).

Distribuția copiilor la T1 de aprecierea a 1,25 (OH)-vitaminei D totale în dependență de intervalul de referință a relevat faptul că 75% din copii care au fost testați s-au încadrat în intervalul de deficit moderat al vitaminei D, iar 25 % din copiii au obținut nivele optime după administrarea orală a vitaminei D3+K2, $p > 0,05$ (tab. 5).

Tabelul 5. Repartiția copiilor din loturile de studiu în dependență de intervalul de referință al 1,25 (OH) -vitaminei D totale la T1

Loturile de studiu, nr. copii, %	Deficit sever <10 ng/ml	Deficit moderat 10-19 ng/ml	Nivel optimal 20-50 ng/ml
AJI sistemică	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
AJI poliarticulară	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)
AJI oligoarticulară	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Alte maladii reumatice	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
Lotul general	0 (0%)	9 (75%)	3 (25%)

Concluzii. Analiza multilaterală a materialului obținut a determinat valori scăzute a 1,25 (OH) vitaminei D la copii cu maladii cronice reumatice supuși tratamentului cronic cu glucocorticosteroizi. Valorile serice ale 1,25 (OH) vitaminei D totale au prezentat sensibilitate la suplimentarea orală cu vitamina D3+K2.

Din cauza bolii inflamatorii cronice și a efectelor medicamentoase (glucocorticosteroizi), copiii cu boli reumatice au nevoie de suplimentare cu vitamina D3+K2 per os în doza de 1500 UI pentru a obține efectul imunomodulator și beneficiul epigenetic, minimalizând fragilitatea osoasă și atenuând procesul de hiperactivare imună.

BIBLIOGRAFIE

- All Nobel Prizes in Physiology or Medicine - Nobelprize.org [http:// www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/].
- Casimir Funk. The etiology of the deficiency diseases. Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. J State Med. 1912; 20:341-68.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2011;11:84-7.
- Hammes SR. The further redefining of steroid-mediated signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):21680-2170.
- Haussler MR et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the „Fountain of Youth” to mediate healthful aging. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121:88-97.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity new etiological and therapeutical considerations. Ann Rheum Dis. 2007;66:1137-42.
- De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80:1689S-96.
- Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. Ann N Y Acad Sci. 2014;1317:47-56.
- Arkema EV, Hart JE, Bertrand KA, Laden F, Grodstein F, Rosner BA, Karlson EW, Costenbader KH. Exposure to Ultraviolet-B and risk of developing rheumatoid arthritis among women in the Nurses' Health Study. Ann Rheum Dis. 2013;72:506-11.
- Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Östörhave AJK. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. Clin Rheumatol. 2013;32(6):729-34.
- Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Schanberg LE, McComsey GA, APPLE Investigators. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive protein in children and young adults with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. Lupus Sci Med. 2014;1(1):e000011. doi:10.1136/lupus-2014-000011.
- Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. J Parent Enter Nutr. 2012;36 Suppl 1:9S-19.

13. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):471–8
14. Mora R, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685–98.
15. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Seriola B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:39–46.
16. Sundar KS, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases; role of epigenetics. *Frontiers in Pharmacology.* 2011;2(50):1–10.
17. Prue HH, Shelley G, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nature Rev.* 2011;11:584–96.
18. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:80–90.
19. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Vojinovic and Cimaz Pediatric Rheumatology (2015) 13:18 Page 7 of 9 Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3.
20. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. *Immunology.* 2011;134(2):123–39. doi:10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
21. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:327–51.
22. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502–21.
23. Cimaz R, Stagi S. Managing pediatric osteoporosis. *Int J Clin Rheumatol.* 2013;8(5):1–4.
24. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319–28.
25. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–99.
26. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):77–98
27. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, Scuccimarrì R, Miettunen PM, Roth J, Atkinson SA, Couch R, Cummings EA, Dent PB, Ellsworth J, Hay J, Houghton K, Jurencak R, Larché M, LeBlanc C, Oen K, Saint-Cyr C, Stein R, Stephure D, Taback S, Lentle B, Matzinger M, Shenouda N, Moher D, Rauch F, Siminoski K, Ward LM; Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(1):122–31.
28. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):411–25.
29. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: is there an association with disease activity? *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3923–9.
30. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1884–92.
31. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3255–63.
32. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, Henderson CJ, Huang B, Kramer S, Ranz J, Heubi J, Glass D. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo controlled intervention trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3932–40.
33. Khamiseh G, Vaziri ND, Oveisi F, Ahmadnia MR, Ahmadnia L. Vitamin D absorption, plasma concentration and urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1991;196:210–3.
34. Robinson AB, Rabinovich CE. Hypovitaminosis D is prevalent despite vitamin D supplementation in pediatric systemic lupus erythematosus. Abstract in: 72nd Annual Meeting of the American College of Rheumatology; 2008; San Francisco, CA.
35. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Schanberg LE, McComsey GA, APPLE Investigators. Vitamin D status is a determinant of atorvastatin effect on carotid intima medial thickening progression rate in children with lupus: an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) substudy. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000037.

OXANA MUNTEANU

FIBROZA CHISTICĂ LA ADULT: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie*

SUMMARY

CYSTIC FIBROSIS IN ADULTS: ACHIEVEMENTS AND EXPECTATION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Key words: cystic fibrosis, adult, CFTR modulators, bronchiectasis, comorbidities.

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disorder, due to mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, with the highest prevalence in Europe. The purpose of this review is to highlight the comorbidities caused by epithelial cell dysfunction occur in the adults with cystic fibrosis and the new therapies that have been developed to restore CFTR function. Once considered a pediatric disease with a poor prognosis, nowadays the patients with cystic fibrosis can expect to live well into adulthood. The increasing number of adult patients with cystic fibrosis and co-morbidities requires a multidisciplinary approach to optimize the management of these patients.

РЕЗЮМЕ

МУКОВИСЦИДОЗ У ВЗРОСЛЫХ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: муковисцидоз, взрослые, модуляторы МВТР, бронхоэктазы, сопутствующие заболевания.

Муковисцидоз – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), с самой высокой распространенностью в Европе. Цель этого обзора выделить сопутствующие заболевания, вызванные дисфункцией эпителиальных клеток, у взрослых с муковисцидозом, а также новые методы лечения, которые были разработаны для восстановления функции МВТР. Когда-то считавшееся детским заболеванием с плохим прогнозом, в настоящее время пациенты с муковисцидозом могут рассчитывать на благополучную жизнь во взрослой жизни. Увеличение числа взрослых пациентов с муковисцидозом и сопутствующими заболеваниями требуют мультидисциплинарного подхода для оптимизации ведения этих больных.

Introducere. Fibroza chistică este o boală monogenică cu transmitere autozomal recesivă, datorată mutației genei ce codifică proteina CFTR (reglatorul transmembranar al fibrozei chistice). Actualmente, la nivel mondial sunt înregistrați aproximativ 70 000 de pacienți cu fibroză chistică [1], boala fiind mai frecventă în țările europene, cu o incidență de 1 caz la 2000-3000 populație. În Republica Moldova, conform datelor registrului european al pacienților cu fibroză chistică (ECFR) din 2017, sunt înregistrați 49 de pacienți cu vârsta sub 18 ani și 11 pacienți adulți [2].

Scopul studiului a fost analiza și sistematizarea practicilor naționale și internaționale referitoare la abordarea unui pacient adult cu fibroză chistică.

Rezultate și discuții. Ameliorarea managementului fibrozei chistice în țările dezvoltate (prin *screening* neonatal, crearea centrelor specializate de mucoviscidoză, apariția noilor molecule pentru tratamentul țintit „modulatori CFTR”) a influențat semnificativ creșterea speranței de viață și a numărului de pacienți adulți. Tranziția bolnavilor cu fibroză chistică de la copil la adult este o problemă ce necesită soluții și în Republica Moldova pentru asigurarea îngrijirilor optime la această categorie de pacienți. Severitatea leziunilor la nivelul sistemului respirator și pancreasului influențează prognosticul bolii. Dacă 60 de ani în urmă speranța de viață a pacienților cu fibroză chistică (FC) nu depășea 1 an, cauza principală de mortalitate fiind malnutriția, actualmente durata medie de viață depășește 45 de ani. Mai mult de jumătate dintre

pacienții diagnosticați cu FC în țările dezvoltate depășesc vârsta de 18 ani, astfel că FC nu mai este o boală exclusiv pediatrică [1]. Se estimează că în Europa din 2010 până în 2025 numărul total de pacienți cu FC se va dubla, adulții constituind mai mult de 75% [3, 4]. Dacă în anul 2000 grupul pacienților adulți cu vârsta peste 40 de ani era în minoritate [5], până în anul 2016 numărul acestora s-a triplat, iar avansarea în vârstă a ridicat un șir de alte probleme, dar în special cele legate de comorbiditățile asociate acestui grup de vârstă [6].

Testul sudorii rămâne a fi cea mai utilizată metodă de investigație biologică la pacienții suspecți de fibroză chistică atât la copii, cât și la adulți. Tehnica constă în evaluarea concentrației de ioni de clor și sodiu în secreția sudorală prin iontoforeză cu pilocarpină pe o suprafață limitată a pielii antebrațului.

- valori normale ale clorului în secreția sudorală: $<30 \text{ mmol/l}$ adolescenți și adulți.
- valori echivoce: între $30\text{-}59 \text{ mmol/l}$ – se repetă obliga-

Structura proteinei CFTR este constituită din cinci domenii (figura 1): două domenii transmembranare (MSD1 și MSD2), două domenii de asamblare nucleotidică (NBD1 și NBD2) și domeniul reglator (R). Domeniul R face conexiunea dintre domeniile MSDs și cel NBDs și are multiple *site-uri* de fosforilare de către proteinkinaza c-AMP-dependență sau de către proteinkinaza c-GMP-dependență. Fiecare domeniu transmembranar (MSD) are șase segmente transmembranare helicale (TM1-TM6 și TM7-TM12), care contribuie la formarea canalelor CFTR, iar segmentul TM6 și TM12 au interacțiune directă cu anionii circulanți. Anionii se deplasează pasiv prin canalul CFTR, respectiv intensitatea și direcția fluxului sunt determinate de diferența dintre concentrația de anioni pe cele două părți ale membranei și de potențialul electric transmembranar. Astfel că deschiderea canalului CFTR are loc atunci când domeniul reglator R a fost fosforilat și au avut loc legarea și hidroliza ATP-ului la interfața dintre cele

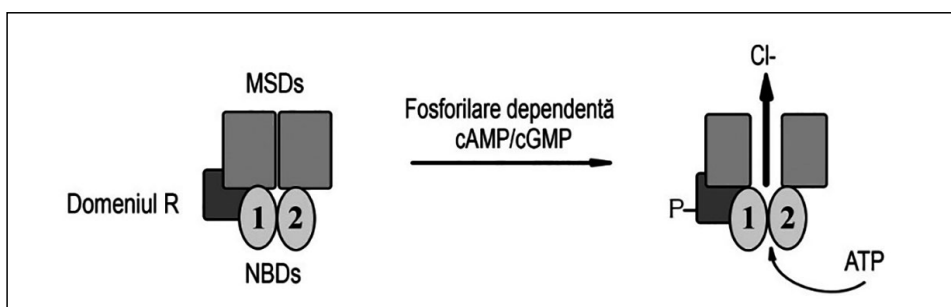


Fig. 1. Structura proteinei CFTR

toriu și impune evaluare prin secvențierea CFTR, sau prin metode mai vechi de evaluare a funcției canalelor CFTR (măsurarea diferenței de potențial nazal).

- valori peste 60 mmol/l – test pozitiv.

Măsurarea diferenței de potențial nazal reprezintă o alternativă a testului sudorii, dar se efectuează doar în centre specializate, nefiind practică în Republica Moldova. Testul evaluează activitatea canalelor CFTR transportatoare de Cl⁻ la nivelul mucoasei nazale prin aprecierea diferențelor de potențial între mediul intra-și extracelular [7]. Testul se efectuează după perfuzia nazală cu amilorid și cu soluție de Cl⁻. Valorile normale la acest test, precum și valorile identificate la pacienții cu FC, sunt standardizate, fiind disponibile pentru toate componentele testului: măsurători bazale, valori la blocarea secreției de sodiu și la stimularea secreției de cloruri [7, 8].

Gena CFTR, care codifică proteina transmembranară CFTR, conține aproximativ 250-280 kilobaze, este situată pe brațul lung al cromozomului 7 (7q31). Proteina CFTR este o glicoproteină (din familia proteinelor cu activitate ATP-azică) cu o secvență de 1480 de aminoacizi, a cărei sinteză începe în reticulul endoplasmatic și necesită plierea coordonată a domeniilor în 3 compartimente distincte, în membrana reticulului, în lumenul acestuia și în citosol [9].

două domenii de legare a nucleotidelor (NBD1/NBD2) [7, 9, 10].

Diagnosticul molecular (testul genetic) în prezența testului sudorii pozitiv nu este obligatoriu pentru confirmarea diagnosticului, dar în ultimii ani este recomandat la toți pacienții. Sunt cunoscute peste 2000 de mutații, grupate în 6 clase. În cazul mutațiilor de clasă I (ex: Gly542X, Trp1282X), proteina CFTR nu este sintetizată. Mutațiile din clasă II (ex: Phe508del, Ile507del) determină sinteza unei proteine defecte care este distrusă de proteaze. În cazul mutațiilor de clasă III (ex: Gly551Asp), proteina CFTR nu este funcțională. Mutațiile de clasă IV (ex: Arg117His), proteina care ajunge la suprafața celulară e de dimensiune normală, însă există defecte ale activității canalului ionic. Mutațiile de clasă V (ex: 3849+10kbC-T) prezintă un defect parțial de sinteză. Mutațiile de clasă VI (ex: Gln1412X) determină o stabilitate redusă a proteinei CFTR, cu degradare mai rapidă a acesteia [9].

Cea mai frecventă mutație Phe508del ($\Delta 508$), care face parte din clasă II, este responsabilă de multiple defecte la nivelul proteinei CFTR. Lipsa de fenilalanină 508 determină instabilitatea intrinsecă a NBD1 și afectarea domeniului MSD2 în partea citosolică a acestuia. Celulele au o multitudine de sisteme de control al calității pentru a detecta proteinele membranare instabile și/sau pliate greșit. Sistemele de control al calității din reticulul endoplas-

matic (RE) detectează Phe508del-CFTR ca o proteină defectă, chiar înainte de finalizarea transcripției sale, iar proteina CFTR este marcată pentru a fi distrusă de către sistemul de proteaze. O mică parte din Phe508del-CFTR evadează din RE și ajunge la membrană plasmatică. Cu toate acestea, punctele de control suplimentare de la periferia celulară identifică CFTR-ul mutant din membrana plasmatică și determină eliminarea acestuia în lizozom [10].

La moment în Republica Moldova există posibilitatea testării a 25 de mutații în unele laboratoare private, Centrul de Sănătate, Reproducere și Genetică medicală având posibilitatea identificării doar a mutației Phe508del ($\Delta 508$). Ponderea mutației Phe508del în rândul pacienților testați cu fibroză chistică din Republica Moldova este de 57% [11]. Conform datelor publicate în ECFR, dintre cei 50 copii identificați cu FC 6, copii au o singură mutație identificată, iar 44 au două și mai multe (testarea genetică fiind realizată prin parteneriate cu centrele europene). Printre pacienții diagnosticați la vârsta de adult (2 pacienți) la fel au fost identificate două mutații rare [2].

Identificarea genotipului CFTR a demonstrat aplicabilitate practică pentru decizia tratamentului și pentru prognostic. Molecule noi, numite „modulatori CFTR” (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor), au fost introduse în tratamentul țintit al pacienților cu FC, funcție de mutația identificată, având ca și efect ameliorarea procesării intracelulare (corectori) și a funcției (potențiatori) proteinei CFTR defecte. Ivacaftor crește fluxul de ioni prin canalul de clor activat de la suprafața celulară și este considerat un potențator CFTR. Elexacaftor și tezacaftor sunt molecule care „corectează” proteina CFTR astfel încât aceasta să poată ajunge la locul corespunzător de la suprafața celulei [12].

Republica Moldova fiind printre țările în care nu este practicat *screening*-ul neonatal pentru fibroza chistică [13, 14], există riscul diagnosticării tardive, la vârsta de adolescent sau adult tânăr, a „formelor atenuate” de FC. Fibroza chistică va fi suspectată la toți copiii și adulții sub 40 de ani care prezintă bronșiectazii [15], în special la cei cu o distribuție preferențială în lobii superiori (figura 2), colonizate cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, asociate manifestărilor extrapulmonare (malabsorbție, pancreatită sau obstrucție intestinală).

La ora actuală, atingerea pulmonară este o manifestare predominantă și, în pofida progreselor înregistrate rămâne a fi principala cauză de mortalitate la pacienții cu FC [1, 4, 8, 16]. Controlul infecțiilor pulmonare (reducerea numărului de exacerbări, monitorizarea sensibilității bacteriilor la antibiotice) și kinetoterapia (practicarea zilnică a tehnicilor de *clearance* al căilor aeriene) sunt printre factorii ce vor asigura una din țintele terapeutice – un declin mai lent al funcției pulmonare [8].

Pe lângă infecțiile bacteriene, controlul infecțiilor fungice rămâne a fi o problemă pentru pacienții cu FC, inclusiv cei adulți. Cu excepția cazurilor care au criterii certe pentru ABPA, pentru celelalte forme de aspergiloză pulmonară încă nu sunt elaborate criterii certe de diagnostic și tratament în grupul pacienților cu FC, fiind prezentate studii ce demonstrează că *A. fumigatus* poate fi considerat ca agent patogen cu impact asupra progresării leziunilor pulmonare și deteriorării funcției pulmonare doar la un sublot mic de pacienți cu FC [17].

Adultul cu FC va prezenta mai multe comorbidități extratoraxice, care trebuie identificate și tratate (tabelul 1). Prevalența și prognosticul acestora sunt influențate de severitatea bolii, de apariția efectelor adverse la medicația utilizată, dar nu în ultimul rând și de accesul la medica-

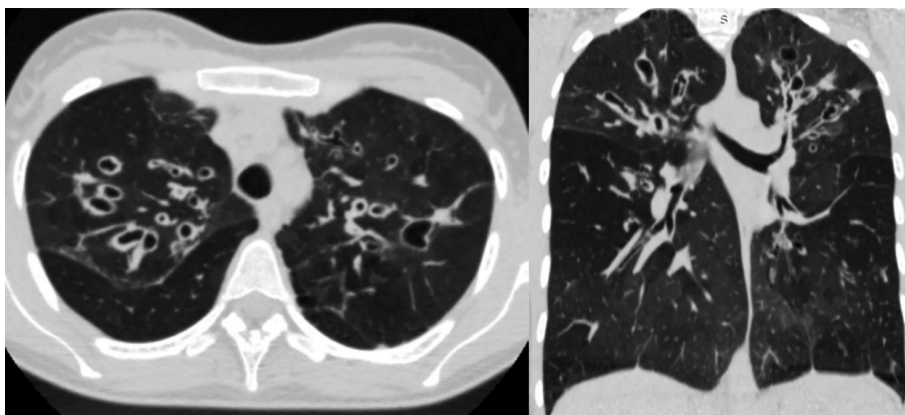


Fig. 2. HRCT a toracelui efectuată unei paciente de 26 de ani (spitalizată în mod urgent în secția terapie intensivă pentru exacerbare severă din bronșiectazii) prezintă multiple bronșiectazii (cilindrice, varicoase, chistice) cu o distribuție predominant în lobii superiori bilateral. Este cunoscută cu infecții respiratorii recurente (inclusiv pneumonii) de la 6 luni. La vârsta de 19 ani a fost diagnosticată cu tuberculoză pulmonară prin cultură pozitivă pe mediu solid. Modificările imagistice identificate la radiografia toracelui și tomografia computerizată au fost interpretate în cadrul infecției cu *M. tuberculosis*. Suspiciunea de fibroză chistică era argumentată de aspectul imagistic și localizarea bronșiectaziilor, colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*, sindrom de malabsorbție (masa - 45 kg, talia - 170 cm, IMC 15,5 kg/m²). Diagnosticul de fibroză chistică a fost confirmat prin testul sudorii pozitiv în două măsurări (94 mmol/l și 114 mmol/l). Testul genetic a identificat două mutații rare – N1303K și S945L.

mentele noi „modulatori CFTR” (la moment inaccesibile pentru mai multe țări în curs de dezvoltare).

Odată cu creșterea speranței de viață sunt înregistrate un număr mai mare de iatrogenii la pacienții cu FC, fapt mai frecvent determinat de necesitatea administrării unui număr mare de medicamente timp îndelungat [18-20]. Iatrogeniile necesită a fi cunoscute și prevenite atunci când este posibil. Printre iatrogeniile mai frecvent identificate menționăm nefrotoxicitatea, insuficiența suprarenaliană, ototoxicitatea. Insuficiența suprarenaliană indusă de corticosteroizi (inclusiv cei inhalatori) poate fi agravată mai ales de administrarea concomitentă a azolilor (itraconazol, voriconazol, posaconazol) pentru infecțiile fungice [21], ceea ce dictează necesitatea monitorizării funcției suprarenalelor la acest grup de pacienți [8].

Insuficiența pancreatică exocrină este cea mai frecventă complicație extrapulmonară, fiind prezentă la peste 90% dintre pacienții adulți cu FC [6, 24]. Pierderea în greutate, steatoreea, diareea, durerile abdominale și balonările sunt printre simptomele frecvente la adultul cu FC și traduc insuficiența pancreatică exocrină, care determină malabsorbția grăsimilor și proteinelor. Este recomandată dozarea vitaminelor liposolubile (A, D, E) nu mai puțin de 1 dată pe an sau la 3-6 luni în caz de modificare a schemelor de tratament. Timpul de protrombină fiind utilizat ca marker de saturare a organismului cu vitamina K. La pacienții la care diagnosticul de FC a fost stabilit la vârsta de adult, se va doza și elastaza în masele fecale [8, 24]. Se estimează că utilizarea „modulatorilor CFTR” la copii ar putea modifica severitatea leziunilor pancreatice la adul-

Tablul 1. Comorbidități extrarespiratorii la pacientul adult cu fibroză chistică

Comorbidități	Depistare și/sau evaluare	Recomandări
Diabet	Evaluare anuală în caz de insuficiență pancreatică exocrină sau după transplant pulmonar Testul de toleranță la glucoză Glicemia măsurată mai frecvent	Repaglinid sau insulinoaterapie Depistarea anuală a micro și macroangiopatiilor Supravegere regulată în comun cu un diabetolog
Atingere hepatică	Evaluare anuală Consult gastroenterolog Teste: ASAT, ALAT, GGTP, Protrombina, trombocite Ecografie abdominală	Tratament cu acid ursodezoxicolic dacă atingerea hepatică este documentată Doze inițiale recomandate 20 mg/kg
Ototoxicitate	Audiometrie și evaluarea tulburărilor vestibulare 1 dată pe an, la pacienții care au avut cure repetate de aminoglicozide intravenos	Limitarea administrării aminoglicozidelor
Osteopenie/osteoporoză	Evaluarea anuală prin osteodensitometrie, dozarea calcemiei, fosfatemiei, hormonului paratiroidian, vitaminei D serice.	Optimizarea statutului nutrițional Activitate fizică Suplimentarea cu preparate de calciu și vitamina D Bifosonați ca medicamente de rezervă
Cancer colorectal	Depistare după vârsta de 40 ani, sau după 30 la pacienții cu transplant pulmonar Colonoscopie la fiecare 5 ani Colonoscopie la fiecare 3 ani în caz de polipi	Ablația polipilor
Insuficiență renală cronică	Depistare anuală Dozarea creatininei serice Evaluarea microalbuniuriei la pacienții cu diabet Dozarea serică a medicamentelor cu efect nefrototoxic	Tratamentul diabetului Limitarea administrării medicamentelor nefrot toxice
Factori de risc cardiovascular	Monitorizarea IMC Depistarea anuală a diabetului Monitorizarea TA la pacienții cu transplant Bilanțul lipidic evaluat anual	Tratamentul diabetului Tratamentul hipertensiunii arteriale Reducerea aportului de sare
Anxietate/depresie	Depistarea anuală a depresiei și a anxietății folosind chestionare	Evaluarea de către un psiholog și/sau psihiatru Inhibitori de serotonină ca și primă intenție la pacienții ce necesită tratament medicamentos

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

Insuficiența renală acută este printre iatrogeniile induse de curele repetate de aminoglicozide administrate intravenos, în special gentamicina [22], deseori fiind identificați și alți factori ce ar spori riscul de a dezvolta insuficiență renală acută (diabetul zaharat, insuficiența renală cronică, deshidratarea, utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu efect nefrototoxic). Aminoglicozidele pot cauza și ototoxicitate, problemele auditive și vestibulare fiind înregistrate la peste 20% dintre pacienții ce administrează aminoglicozide intravenos sau inhalator [23].

cipal în dezvoltarea diabetului este insulinorezistența și nu reducerea producerii de insulină, cum se întâmplă la copii și la adolescenți [27]. Diabetul se asociază cu o rată mai mare de mortalitate, cu o deteriorare mai rapidă a funcției pulmonare și un număr mai mare de exacerbări la pacienții adulți cu FC [13]. Este recomandată efectuarea testului de toleranță la glucoză cel puțin o dată pe an, la pacienții cu vârsta peste 10 ani, în grupul cu risc sporit fiind incluși pacienții cu FC care au administrat cure lungi de corticosteroizi, pacienții supraponderali și femeile cu FC pe parcursul sarcinii [8]. Rolul hemoglobinei glicate în diagnosticarea diabetului la pacienții cu FC este discutabil, fiind recomandată utilizarea acestui test pentru evaluarea controlului glicemic la pacienții aflați la tratament. Creșterea speranței de viață la pacienții cu FC a determinat și creșterea ratei complicațiilor legate de diabet (nefropatie retinopatie, neuropatie), în special la persoanele cu un control insuficient al glicemiilor.

Transplantul pulmonar (considerat ca una din posibilitățile de creștere a speranței de viață, precum și a calității vieții la pacienții cu FC), amplifică riscul de a dezvolta diabet indiferent de patologia pulmonară subiacentă. Tratamentul imunosupresor (tacrolimus, corticosteroizii) poate induce insulinorezistența și va necesita un control glicemic mai riguros la acești pacienți.

Consilierea genetică a pacienților adulți cu FC este necesară înainte de a lua decizia de a avea un copil. Partenerii pacienților cu FC trebuie supuși unui *screening* pentru gena CFTR mutantă. Dacă sunt purtători, se va recomanda testarea prenatală pe celule fetale obținute prin biopsia vilozităților coriale prelevate la sfârșitul primului trimestru, considerând posibilitatea întreruperii sarcinii la această perioadă cu riscuri minore. Modificările din timpul sarcinii pot influența negativ starea femeilor cu boală pulmonară severă, iar cele cu o funcție pulmonară sever afectată vor fi informate despre posibilitatea de a deceda prematur lăsând un copil orfan. Pacientele cu un VEMS sub 60% din prezis au un risc major de a naște prematur, de a avea un declin mai rapid al funcției pulmonare și de a dezvolta complicații pulmonare severe (inclusiv cu riscul major de deces). Bărbații cu FC sunt sterili (98%) ca urmare a absenței congenitale bilaterale a ductelor deferente și mai rar prin azoospermie obstructivă (corpul, coada epididimului și veziculele seminale pot fi anormal dilatate sau chiar absente). La pacientele cu FC poate fi o reducere a fertilității datorită carențelor nutritive sau din mucus vâscos la nivelul colului uterin care împiedică mișcarea spermatozoidelor. Au fost descrise cazuri de ameliorare a fertilității la pacientele aflate în tratament cu ivacaftor [28].

Concluzii. Succesele obținute în ultimele decenii în diagnosticul și tratamentul pacienților cu fibroză chistică au determinat creșterea speranței de viață și creșterea numărului de pacienți adulți cu fibroză chistică. Pacientul adult, pe lângă manifestările clasice, va asocia un șir de comorbidități și complicații evolutive, fiind necesară o concluzare multidisciplinară (pneumolog, gastroentero-

log, nefrolog). În Republica Moldova, conduita pacienților adulți cu fibroză chistică este gestionată spontan, fiind argumentată necesitatea implementării unui program de sănătate pentru pacientul adult și organizarea unei echipe multidisciplinare ce ar asigura monitorizarea și tranziția bolnavilor cu fibroză chistică de la copil la adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, et al. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med*, 2017; 46(6 Pt 2): p. e87-e95.
2. <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>. 2017.
3. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*, 2015; 46(1): p. 133-41.
4. Burgel PR, Bellis G, and Elborn JS. Modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry: update and sensitivity analysis. *Eur Respir J*, 2017; 50(2).
5. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros*, 2008; 7(6): p. 537-42.
6. Regard L, Lafoeste H, Martin C, et al. Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin*, 2018; 74(5): p. 279-291.
7. Floto RA and Haworth CS, Bronchiectasis. *ERS Monograph*. 2011. 270.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*, 2018; 17(2): p. 153-178.
9. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*, 2016; 388(10059): p. 2519-2531.
10. Marcus A and Elborn J, Cystic Fibrosis. *ERS Monograph*. 2014. 332.
11. Sciuca S, Turcu O, Posselt H, et al. Mutațiile CFTR la pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova *MJHS*, 2015; 3: p. 27-30.
12. Rafeeq MM and Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*, 2017; 15(1): p. 84.
13. Sciuca S, Chiriac A, Covantev S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes in adolescents. *Pneumologia*, 2017; 66(3): p. 152-154.
14. Sciuca S and Turcu O. Cystic fibrosis in Republic of Moldova. *Journal of Cystic Fibrosis. Abstracts of the 33rd European Cystic Fibrosis Conference.*, 2010; 9(Suppl. 1): p. S114.
15. Munteanu O., Chesov D., Onea L., et al. Pictorial essay in bronchiectasis: diagnosis and beyond. *Pneumologia*, 2018; 67(3): p. 108-118.
16. Martin C, Hamard C, Kanaan R, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros*, 2016; 15(2): p. 204-12.

17. Warris A, Bercusson A, and Armstrong-James D. *Aspergillus* colonization and antifungal immunity in cystic fibrosis patients. *Med Mycol*, 2019; 57(Supplement_2): p. S118-s126.
18. Skov M, Main KM, Sillesen IB, et al. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J*, 2002; 20(1): p. 127-33.
19. Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis and colonic strictures. A new „iatrogenic” disease. *J Clin Gastroenterol*, 1995; 21(1): p. 2-5.
20. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, et al. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol*, 2005; 39(1): p. 15-20.
21. Burgel PR, Paugam A, Hubert D, et al. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist*, 2016; 9: p. 229-238.
22. Prayle A, Watson A, Fortnum H, et al. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax*, 2010; 65(7): p. 654-8.
23. Handelsman JA, Nasr SZ, Pitts C, et al. Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol*, 2017; 52(9): p. 1157-1162.
24. Singh VK and Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2017; 16 Suppl 2: p. S70-s78.
25. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*, 2018; 6(7): p. 545-553.
26. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 2009; 32(9): p. 1626-31.
27. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 191(2): p. 194-200.
28. Jones GH and Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2015; 16 Suppl 1: p. 25-7.

INA PALII^{1,2}, LUCIA PÎRȚU^{1,2}, IULIA RODOMAN^{1,2}

MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII: REVIU DE LITERATURĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN COVID-19 INFECTION IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW.

Key words: COVID-19 Infections, cardiovascular manifestations, children.

Introduction: The new nosological entity –COVID-19, is a real challenge for the health system around the whole world. In terms of viral tropism, the heart and vessels are also involved in the pathological process.

Purpose: to elucidate the peculiarities of the cardiovascular damage in coronavirus infection on the one hand and the evolution of the infection in patients with pre-existing cardiovascular disease on the other hand.

Material and methods: 35 scientific articles on the selected topic from the PubMed and WHO databases were studied.

Results: Children are susceptible to SARS-CoV-2 infection mainly due to the immaturity of their immune system. Although the percentage of severe cases was much lower among the adults in special in the group with preexisting diseases (heart or lung disease, neoplasms, malnutrition) when the progression to severe disease can be fulminantly. The pathogenetic mechanisms of myocardial injury caused by SARS-CoV-2 are not definitively known, but the main working hypotheses remain direct myocardial injury, hypoxia, inflammation. Cardiovascular complications can develop both at the onset of the disease and as a the consequences of an increased inflammatory activity and include: microangiopathy with thrombosis, myocarditis, coronary heart disease, pericarditis, coronary artery aneurysms, heart failure, arrhythmia, acute coronary syndrome, sudden death. But cardiovascular inquiries in SARS-CoV-2 infection can be myocardial disorders (acute myocardial infarction, myocarditis, acute coronary syndrome, cardiomyopathy), cardiac dysrhythmias; cardiotoxicity of antiviral medication; hypercoagulability with a predisposition to venous and arterial thrombosis, heart failure, cardiogenic shock.

Conclusion: Although COVID-19 infection is less common and milder in children than in adults, it does not rule out the risk of cardiac involvement, especially in patients with an anamnesis of CHD and other comorbidities.

РЕЗЮМЕ

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистые проявления, дети.

Введение: Новая нозология - COVID-19 - представляет собой настоящий вызов для системы здравоохранения во всем мире. С точки зрения вирусного тропизма в патологический процесс также вовлечены сердце и сосуды.

Цель: выявить особенности поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции, а также эволюции инфекции у пациентов с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы: изучено 35 научных статей по указанной теме из баз данных PubMed и ВОЗ.

Результаты: Дети восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 в основном из-за незрелости их иммунной системы. Хотя процент тяжелых случаев среди детей был намного ниже, чем у взрослых, следует также учитывать паци-

entov с ранее существовавшими заболеваниями (болезни сердца, легких, наличие новообразований), когда прогрессирование до тяжелого состояния может быть молниеносным. Патогенетические механизмы повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, окончательно не известны, но основными рабочими гипотезами остаются: прямое повреждение миокарда, гипоксия, воспаление. Сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться как в начале заболевания, так и как вследствие повышенной воспалительной активности и включают: микроангиопатию с тромбозом, миокардит, ишемическую болезнь сердца, перикардит, аневризмы коронарных артерий, сердечную недостаточность, аритмию, острый коронарный синдром, внезапная смерть. Сердечнососудистые последствия инфекции SARS-CoV-2 могут включать: острый инфаркт миокарда, миокардит, острый коронарный синдром, кардиомиопатию, сердечные аритмии; последствия кардиотоксичности противовирусных препаратов; гиперкоагуляция с венозным и артериальным тромбозом, сердечную недостаточность, кардиогенный шок.

Заклучение: хотя инфекция COVID-19 у детей встречается реже и течение её мягче, чем у взрослых, это не исключает риска поражения сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентов с ВПС и другими сопутствующими заболеваниями в анамнезе.

Noua entitate nozologică – Covid-19, reprezintă o adevărată provocare pentru sistemul de sănătate din întreaga lume. În ceea ce privește tropismul viral, plămâni nu reprezintă unica țintă a noului tip de coronavirus, inima și vasele fiind și ele implicate într-un procent deloc neglijabil [2, 4, 5].

Informațiile din China, țara în care a apărut boala, indică faptul că o proporție semnificativă a celor care au decedat sau au dezvoltat o formă severă a bolii aveau comorbidități cum ar fi diabet zaharat și hipertensiune arterială [3]. Motivul exact al acestei situații rămâne neclar. A fost publicat un articol care a asociat această observație cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și a blocanților receptorilor de angiotensină II (A2RB/ARB), clase de medicamente utilizate în mod obișnuit în tratamentul hipertensiunii arteriale [3, 7, 11]. Este important de subliniat că aceasta este o teorie ce rămâne a fi susținută prin dovezi. Organizații de sănătate importante, ca Societatea Europeană de Cardiologie, Societatea Britanică de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii, recomandă continuarea acestor tratamente [8, 9, 11, 12].

Copiii sunt susceptibili infectării cu SARS-CoV-2 mai ales din cauza imaturității sistemului lor imunitar [6, 7, 11]. Cu toate că procentul de cazuri severe a fost mult mai mic în cazul lor față de adulți, trebuie luate în considerare și cazurile speciale, cu boli preexistente (boli cardiace sau pulmonare, neoplasme, malnutriție), când progresia către boală severă poate fi rapidă [1, 7]. Analiza repartiției cazurilor pe grupe de vârstă prezintă afectarea în 20% din cazuri a sugarilor și peste 60% a copiilor peste 10 ani, vârsta medie fiind 11 ani. Doar un procent scăzut a necesitat internare (în general sugari sau având alte comorbidități), majoritatea au fost tratați la domiciliu. De asemenea tot în rândul sugarilor au fost înregistrate cel mai mare număr de cazuri care au necesitat terapie intensivă (2%) [6]. Copiii prezintă un răspuns imun mai puțin viguros față de adulți; un rol important poate fi reprezentat și de interferența virală în tractul respirator la copiii mici, care duce la o încărcare virală mai mică la copii. Așa cum știm, receptorul pentru virusul SARS-CoV-2 este receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2, care poate fi ex-

primat diferit în tractul respirator al copiilor, comparativ cu adulții [7, 12]. Cazurile severe de COVID-19 au fost legate de niveluri crescute de procalcitonină, interleukină la copil [4, 12]. Factorii de risc implicați în evoluția severă a infecției cu SARS-CoV-2 la copil sunt reprezentați de următoarele afecțiuni:

- bolile pulmonare cronice (în special astmul moderat până la sever și fibroza chistică);
- bolile cardiovasculare (mai ales reprezentate de malformații cardiace);
- imunosupresia (cancer, chimioterapie, radioterapie, transplant);
- anomalii hematologice (siclemia, asplenia);
- boala renală cronică fie că necesită sau nu dializă;
- boala cronică a ficatului (hepatită cronică);
- sarcina la adolescente;
- diabet zaharat tip II;
- obezitate [12].

În ultima perioadă au apărut tot mai multe publicații, rapoarte de caz cu descrierea implicării cardiace pe fondal de Covid-19, malformațiile cardiace congenitale fiind cei mai frecvenți factori predispozanți la copii. Iar printre MCC, cele mai importante sunt transpoziția vaselor magistrale (33%), atrezia pulmonară (22%), defectul septal ventricular (22%) [9].

Mecanisme patogenetice. Deși au fost postulate câteva ipoteze, mecanismele patogenetice ale leziunii miocardice cauzate de SARS-CoV-2 rămâne a fi necunoscută [4]. Principalele ipoteze rămân a fi:

- leziunea miocardică directă;
- hipoxia;
- inflamația.

Leziunea miocardică directă este similară cu cea documentată anterior, în 2005, la pacienții cu SARS, un alt tip de coronavirus, când ARN viral era detectat în cardiomiocite la 35% din pacienții infectați. Recent, s-a emis ipoteza conform căreia SARS-Cov-2 pătrunde în cardiomiocite prin prin legarea de zinc peptidaza ACE-2, care se exprimă atât în plămâni (în cantități mari), cât și în alte organe, cum ar fi inima, epiteliul intestinal, endoteliul vascular și rinichi,

ceea ce explică dezvoltarea disfuncției multiple de organe. Există o ipoteză că IECA și blocanții receptorilor angiotensinei II pot crește susceptibilitatea la virus și, prin urmare, pot provoca un curs sever de infecție virală. În comparație cu adulții, copiii ar putea fi mai puțin sensibili la infecția cu COVID-19 din cauza unei funcții reduse a acestui tip de receptori. În plus, pacienții pediatrici iau rareori IECA II sau BRA II, ceea ce poate explica de ce copiii sunt afectați mai ușor decât adulții [4, 7].

Hipoxia. Pneumonia provocată de SARS-CoV-2 poate influența negativ schimbul de gaze la nivel alveolar, având ca consecință hipoxia. Aceasta duce la activarea metabolismului anaerob și dezvoltarea acidozei metabolice cu producție de radicali liberi de O_2 . Totodată, hipoxia poate provoca influxul intracelular al ionilor de Ca, care sunt responsabili de procesul de apoptoză al cardiomiocitelor. Distrugerea fosfolipidelor membranei cardiomiocitelor induce leziuni miocardice din cauza dezechilibrului substanțial dintre necesarul și aportul de O_2 . Toate acestea apar în mod natural ca răspuns la încărcătura virală și pot afecta negativ funcția inimii, determinând vasospasm, perfuzie miocardică afectată, precum și aritmii cu potențial fatal care pun viața în pericol și pot duce la moarte subită cardiacă [4].

Inflamația poate juca un rol crucial în lezarea miocardului. După invazia SARS-CoV-2 și a replicării acesteia, apare deteriorarea directă a celulelor corpului care eliberează o cantitate mare de citokine proinflamatorii: interleukine 1-6, factor de adeziune endotelială, factor de necroză tumorală, factor de stimulare a coloniilor de granulocite, interferoni. Toate acestea duc la hiperactivarea sistemului imunitar și la dezvoltarea unei „furtuni de citokine”, care, la rândul său, duc la deteriorarea (cu apoptoză ulterioară) a cardiomiocitelor, instabilitatea plăcii aterosclerotice și, prin urmare, predispune la evenimente cardiovasculare [4].

nale (5%); imunodeficiențe de diferite geneze; coinfectarea cu virusul sincițial respirator, gripa și al. [10]. În ceea ce privește grupul pediatric, Asociația Britanică de Cardiologie Pediatrică a emis o recomandare conform căreia următoarele grupuri de pacienți prezintă un risc deosebit și trebuie să fie supuși măsurilor epidemiologice severe:

- Pacienți cu ventricul unic sau cu circulație Fontan (conexiune cavopulmonară totală);
- Sugarii sub 1 an cu MCC care necesită intervenție chirurgicală/intervențională (DSV, DSA sau Tetralogia Fallot);
- Cianoză cronică ($SaO_2 < 85\%$ persistent);
- Pacienții cu hipertensiune pulmonară la terapie medicamentoasă;
- Pacienții cu transplant de cord;
- Pacienți cu MCC și comorbidități, de ex. boli renale cronice sau boli pulmonare cronice, ciroza hepatică [12].

Manifestările clinice. Infecția cu SARS-CoV-2 la copii este, în majoritatea cazurilor, ușoară sau asimptomatică. Cazuri severe sunt rare și se pot manifesta uneori sub forma unui sindrom inflamator multisistemic, caracterizat prin febră, inflamație și disfuncția unuia sau multor organe, asemănător bolii Kawasaki. Manifestările clinice sunt mai frecvent prezente la copii cu vârsta peste 5 ani și la adolescenți, comparativ cu sugarii și copiii mici. Simptomele COVID-19 pot imita sau mima agravarea afecțiunilor cardiace la populația cu MCC. Așa semne ca dispneea, palpitațiile și febra sunt frecvent observate în endocardită, care este o complicație la pacienții cu MCC. Aceleași simptome pot fi observate și în decompensarea insuficienței cardiace din cauza unei boli virale și aceste considerații trebuie reținute în timpul pandemiei COVID-19 [5, 9].

Afectarea cardiacă o putem suspecta dacă copilul va prezenta:

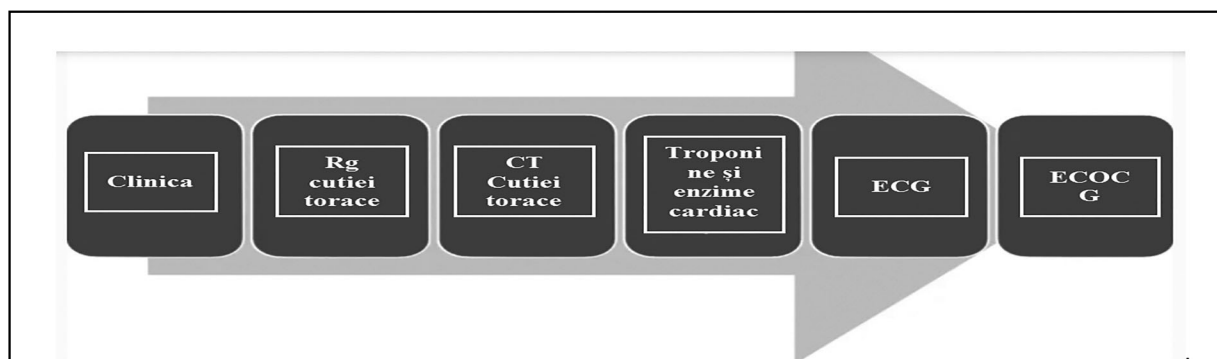


Fig. 1. Algoritmul de diagnostic specific sugerat pentru copiii cu COVID-19, cu implicare cardiovasculară suspectată

Risc înalt de a avea o evoluție severă în infecția COVID-19 este mai mare pentru pacienții cu boli cardiovasculare preexistente (16%), asociate cu diabet zaharat (10%), obezitate, hipertensiune arterială (17%), boli re-

- cardialgii, inclusiv cele retrosternale radiante spre spate, umăr stâng, gât;
- dureri în epigastru;
- tuse;

- dispnee agravată în poziția orizontală;
- cianoză;
- edeme.

Examen obiectiv și de laborator:

- murmur de frecare pericardic sau distensie a venelor jugulare;
- tahicardie sau aritmii, ritm de galop;
- suspexție la: șoc cardiogen sau hipertensiune pulmonară;
- cardiomegalie pe radiografia toracică.

Toți copiii cu COVID-19 confirmat sau suspectat ar trebui să fie supuși testelor de laborator de bază efectuate în conformitate cu protocolul instituției lor, dar ar trebui să includă cel puțin: hemoleucograma completă, electroliți, teste renale și hepatice, rata de sedimentare a eritrocitelor și proteina C-reactivă. O radiografie toracică este utilă pentru evaluarea dimensiunii inimii, confirmarea pneumoniei suspectate clinic și evaluarea insuficienței respiratorii. Ecocardiografia de rutină nu este recomandată copiilor cu manifestări respiratorii acute de COVID-19 fără boli cardiace suspectate, având în vedere impactul suplimentar asupra personalului. Cu toate acestea, este necesară o electrocardiogramă pentru pacienții care necesită internare în unitatea de terapie intensivă și înainte de inițierea terapiei cu medicamente care prelungesc intervalul QT (QT), cum ar fi hidroxichlorochina, azitromicina și lopinavir/ritonavir, indiferent de boala cardiacă suspectată. Deoarece QTc pare să atingă un vârf de prelungire între 3 și 4 zile de tratament, iar hidroxichlorochina are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare, acești pacienți ar trebui să continue monitorizarea QT după finalizarea tratamentului. Datorită cercetărilor recente care arată rate crescute de aritmie și mortalitate cu hidroxichlorochină, rolul său în tratarea copiilor cu COVID-19 sever este neclar. Cu toate acestea, deoarece impactul altor tratamente experimentale precum remdesivir nu este încă cunoscut, se recomandă monitorizarea atentă a QTc chiar și în absența hidroxichlorochinei [9, 10, 11].

Toți pacienții cu sindrom inflamator multisistem, sindrom Kawasaki-like, este recomandat să fie supuși ecocardiografiei pentru a evalua starea funcției cardiace, a exclude miocardita, cardiomiopatia, tamponada cardiacă, pericardita, coronarita, anevrismele arterelor coronare [2, 3].

Sechelele cardiovasculare în cadrul infecției SARS-CoV-2 [5, 6, 9]:

- alterări miocardice (leziune miocardică acută, miocardită, sindrom coronarian acut, cardiomiopatie);
- disritmii cardiace;
- cardiotoxicitatea medicației antivirale;
- dezvoltarea unui statut de hipercoagulabilitate cu predispoziție către tromboze venoase și arteriale;
- insuficiență cardiacă;
- șoc cardiogen.

Complicațiile

Complicațiile cardiovasculare se pot dezvolta atât la debutul bolii, cât și pe fondul unei creșteri a activității inflamatorii și includ [1, 5, 11]:

- microangiopatie cu tromboză;
- miocardită;
- coronarită;
- pericardită;
- anevrisme ale arterelor coronare;
- insuficiență cardiacă;
- aritmie;
- sindrom coronarian acut;
- moarte subită.

Aritmiile cardiace și COVID-19. Aritmia este frecvent observată la pacienții cu COVID-19 (circa 7%) manifestată clinic prin palpații cardiace. Ar putea fi legată de stres, inflamație și anomalii metabolice, însă dezvoltarea unei noi aritmii maligne ar trebui să ridice suspiciunea pentru o miocardită acută. Incidența și tipul aritmiilor cardiace asociate în mod direct infecției cu COVID-19 sunt la moment necunoscute. Comparativ cu adulții, a căror implicare miocardică este uneori corelată cu apariția aritmiilor care pot pune viața în pericol, copiii cu COVID-19 prezintă probleme de ritm mai puțin periculoase precum: tahicardia supraventriculară, extrasistole atriale și ventriculare, blocuri atrioventriculare de gradul I și bloc de ram drept, incomplet sau complet, al fascicului His. Într-o declarație comună recentă a Societății de Aritmologie și Electrocardiografie s-a subliniat că în faza acută a bolilor severe - hipoxia și dezechilibrul electrolic sunt frecvente și pot declanșa aritmii cardiace [12]. În general, tratamentul acut al aritmiilor nu trebuie să fie diferit de managementul acestora la pacienții non-COVID-19, ar trebui să se respecte recomandările ghidurilor actuale ale SEC, Asociației Europene de Ritm Cardiac, totodată se vor considera unele aspecte specifice situației de pandemie [12]. În caz de tahicardie supraventriculară, terapia de întreținere cu beta-blocante (sau blocanți ai canalelor de calciu dacă beta-blocantele sunt contraindicate) trebuie inițiată cu doze mici. Se impune prudență în evaluarea interacțiunii agenților antiaritmici cu medicamentele antivirale, inclusiv evitarea bradicardiei și prelungirea excesivă a intervalului QT. Febra, hipoxia, tonusul adrenergic sporit, asociate infecției cu COVID-19, ar putea contribui la declanșarea fibrilației atriale, atât primare, cât și a recurențelor. Torsada vârfulilor necesită suspendarea tuturor medicamentelor ce prelungesc intervalul QT, se impune normalizarea nivelului de potasiu și magneziu; creșterea frecvenței ritmului cardiac prin suspendarea agenților cu efect bradycardic. Unele medicamente utilizate pentru COVID-19, precum cloroquina (mai puțin hidroxichloroquina), ar putea crește probabilitatea de apariție a blocului de ram sau blocului atrioventricular. Unele dintre aceste efecte ar putea deveni evidente numai după mai multe săptămâni. Prin urmare, pacienții recuperați cu COVID-19 trebuie avertizați

asupra simptomelor de amețeli, presincope sau sincope și trebuie să fie instruiți să contacteze medicul dacă acestea apar. Pentru a evita bradicardia, ca urmare a interacțiunilor medicamentoase, pot fi necesare monitorizarea nivelului de medicamente și ajustarea dozei. În caz de bradicardie simptomatică persistentă datorată blocului atrioventricular sau disfuncției recurente a nodului sinusal cu pauze, toate medicamentele care provoacă bradicardie trebuie oprite. Se va administra izoprenalină și atropină cu estimarea necesității de implantare temporară a pacemakerului cardiac, iar după recuperarea din infecția cu COVID-19, necesitatea implantării permanente de pacemaker ar trebui reevaluată [6, 10].

Miocardita. Experiența clinică limitată indică faptul că SARS-CoV-2 poate duce la miocardită fulminantă. Miocardita contribuie semnificativ la mortalitate în până la o treime din cazurile cu COVID-19 sever și a fost principala cauză de deces la 7% dintre pacienți. Autopsia a găsit dovezi ale miocarditei fulminante cu infiltrate mononucleare inflamatorii în țesutul miocardic în unele cazuri, deși prevalența și factorii de risc pentru miocardită nu sunt încă descriși. Leziunea miocardică evidențiată de creșterea troponinei este frecventă la COVID-19, în special la pacienții cu boală severă (20-30% dintre pacienți spitalizați). Miocardita trebuie suspectată la pacienții cu COVID-19 și dureri toracice cu debut acut, modificări ECG ale segmentului ST, aritmie cardiacă și instabilitate hemodinamică. În plus, ar putea fi prezente dilatarea ventriculului stâng, hipokinezia globală sau multisegmentară a miocardului ventriculului stâng și creșterea semnificativă a nivelului seric al troponinei cardiace și a proteinelor natriuretice (BNP sau NT-proBNP) fără o afectare coronariană semnificativă, insuficiență cardiacă acută/șoc cardiogen fără afectare cardiacă în antecedente. Pentru excluderea patologiei coronariene concomitente este recomandată angiografia coronariană prin tomografie computerizată. Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (dacă este disponibilă) poate fi utilizată pentru concretizarea diagnosticului. Biopsia endomiocardică nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 cu suspiciune la miocardită [4, 7].

Malformațiile cardiace congenitale. Rata mortalității este mai mare pentru pacienții cu leziuni cardiace precedente (50-60% față de 4-9%). Următoarele strategii ar trebui să minimizeze riscul de intervenție chirurgicală cardiacă în timpul pandemiei COVID-19 [1]:

- Prioritizarea și evitarea întârzierii procedurilor cardiace urgente;
- Pacienții cu MCC planificați pentru o intervenție chirurgicală cardiacă, dacă nu sunt emergenți, trebuie să fie testați pentru SARS-Cov-2. Ulterior, separarea pacienților cu COVID-19 testați pozitiv de pacienții non-COVID-19, indiferent de simptome;
- La pacienții cu MCC pozitivi pentru SARS-Cov-2 (test/simptome), intervenția chirurgicală se amână

până când testul este negativ sau simptomele se ameliorează (de obicei 14 zile).

Transmiterea fetală COVID-19 și impactul testării și tratamentului postnatal în contextul bolii cardiovasculare critice. Se recomandă ca nou-născuții de mame cu COVID-19 pozitivi la momentul nașterii să fie considerați suspectați de COVID-19 și ar trebui să fie testați și izolați de alți sugari sănătoși. La fel de important, de estimat dacă o malformație critică pentru un nou-născut al unei mame cu COVID-19 este gestionată în timp util și că testarea COVID-19 nu ar prelungi sau întârzia transferul către centrul terțiar cu unitatea de terapie intensivă neonatală MCC [1].

Medicamente care trebuie evitate la copiii cu MCC, care ar putea agrava infecția COVID-19. Afectarea cardiacă poate fi condiționată și de unele medicamente antivirale și a preparatelor cu acțiune imunodepresivă. Terapiile experimentale potențiale pentru COVID-19 au efecte secundare și toxicități cardiovasculare importante, precum și condiții comorbide, care necesită precauție sau evitarea acestor medicamente. Datele pentru aceste reacții adverse sunt extrapolate de la pacienții tratați pentru boli autoimune (clorochină/hidroxiclorochină, rocilizumab), hepatită (ribavirină, IFN-a) sau infecție cu HIV lopinavir/ritonavir). Azitromicina, hidroxiclorochina și lopinavir/ritonavir pot provoca tulburări de conducere, în special prelungirea intervalului QT. Alte evenimente cardiace adverse legate de aceste medicamente sunt mai puțin frecvente, acestea includ următoarele: hipertrofie ventriculară, hipokinezie, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială pulmonară și disfuncție valvulară. Leziunile ireversibile se observă în 12,9% din cazuri, decesul la 30,8% de pacienți, cu toate acestea funcția cardiacă se normalizează la majoritatea pacienților la suspendarea clorochinei și a hidroxiclorochinei. Lopinavir/ritonavir poate interacționa cu medicamente antiplachetare, anticoagulante orale, digoxină, statine și multe altele, deoarece este un inhibitor puternic al enzimei hepatice (CYP3A4). S-a demonstrat că tocilizumab influențează metabolismul lipidic la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Cu toate acestea, recent, studiul clinic ENTRACE a susținut siguranța cardiovasculară a tocilizumabului la acești pacienți [12]. Direcționarea IL-6 nu a fost testată pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare. Remdesivir este un medicament experimental utilizat în tratamentul Ebola, efectele asupra sistemului cardiovascular și toxicitățile sale sunt necunoscute. Infecția cu COVID-19 nu este o indicație pentru a opri IECA sau acid acetilsalicilic cu doze mici, întrucât oprirea acestor medicamente poate cauza agravarea stării lor cardiace. Pacienții cu COVID-19 nu trebuie să oprească administrarea acestor preparate, decât dacă apare hipotensiune sau șoc simptomatic, leziuni renale acute sau hiperkaliemie. Acest lucru se aplică copiilor, adolescenților și adulților [3, 9].

Limitări în diagnostic și tratamentul MCC în infecția COVID-19 simptomatică. Nu numai procedurile de diagnostic cardiologic neinvaziv sunt limitate pentru situații urgente și emergente, dar și laboratoarele de cateterism pediatric/congenital au redus dramatic numărul de cazuri în urma procedurilor electivă amânate. Prin urmare, disponibilitatea cateterismului este limitată în majoritatea centrelor. Decizia cu privire la intervenția chirurgicală cardiacă urgentă trebuie să se bazeze pe o decizie multidisciplinară și, dacă este posibil, intervenția chirurgicală trebuie amânată până când simptomele pacientului s-au îmbunătățit sau are un test negativ repetat [9].

Boli inflamatorii cardiace asociate cu COVID-19. Sistemul cardiovascular este afectat de o vasculită și, în unele cazuri, de o disfuncție miocardică. Prezentarea clinică arată caracteristici suprapuse ale sindromului șocului toxic și sindromului Kawasaki-like, dar criteriile pentru boala Kawasaki nu se aplică pe deplin pentru diagnostic. Ambele sindroame inflamatorii par să se bazeze pe o reacție inflamatorie crescută cu vasculită asociată. Unii pacienți sunt descriși că au prezentat un sindrom de șoc vasodilatator refractar cu funcție cardiacă normală. În cazuri rare, copiii pot prezenta un șoc septic sau cardiogen cu funcție cardiacă afectată (în principal VS). Primul raport al sindromului inflamator multisistemic pediatric: a fost analizat un lot de opt copii examinați într-un centru terțiar din Anglia de Sud-Est [12]. Aproximativ 80% din copii diagnosticați cu sindromul inflamator multisistemic asociat infecției cu SARS-CoV-2 nu au avut comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități prezente la copiii care au dezvoltat sindromul inflamator multisistemic au fost reprezentate de obezitate și astm. Vârsta medie a fost între 9 și 11 ani, mai mare decât vârsta medie a sindromului Kawasaki (sub 5 ani). A fost analizat și criteriul etnic: copiii cu ascendență în rasa neagră sau hispanică par să fie mai afectați decât cei caucazieni sau asiatici [10]. Pe baza modelelor observate în Marea Britanie, New York și Italia, a fost identificat un decalaj de câteva săptămâni între vârful cazurilor COVID-19 din cadrul comunităților până la apariția cazurilor de sindrom inflamator multisistemic la copil [10]. Acest decalaj de la trei până la patru săptămâni coincide cu momentul dobândirii imunității și sugerează că sindromul inflamator multisistemic pediatric poate reprezenta o complicație postinfecțioasă a virusului, mai degrabă decât o infecție acută, cel puțin la unii copii.

Concluzii. Chiar dacă infecția cu COVID-19 este mai puțin frecventă și cu manifestări clinice mai ușoare în copilărie decât la vârsta de adult, aceasta nu exclude riscul de implicare cardiacă, îndeosebi la pacienții cu antecedente de MCC. La nou-născuți și copii, chirurgia cardiacă anterioară este asociată cu riscul unei forme mai severe a bolii, fiind necesară internarea în unitatea de terapie intensivă și, uneori, chiar intubație și ventilație mecanică. Deoarece cazurile și vizitele pacientului sunt amânate sau limitate, echipa de îngrijire cardiacă trebuie să evalueze planurile de îngrijire a pacientului și să ia în considerare consecința neintenționată a accesului întârziat la îngrijire la acești pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Balasubramanian S. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children – What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr*, 2020. 57(5): p. 435-442.
2. Cai J., et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*, 2020.
3. Chen J., et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*, 2020. 80(5): p. e1-e6.
4. Dhochak N., et al. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr*, 2020. 87(7): p. 537-546.
5. Fang F, Luo X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua ErKeZaZhi*, 2020. 58(2): p. 81-85.
6. Lu X., et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 2020. 382(17): p. 1663-1665.
7. Ludvigsson J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020.109:1088-1095.
8. Ludvigsson J. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic – A systematic review. *Acta Paediatr*, 2020.
9. She J., Liu L., Liu W., COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*, 2020. 92(7): p. 747-754.
10. Team C. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(14): p. 422-426.
11. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169.
12. Xiaoxia Lu et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665.

NINEL REVENCO^{1,2}, ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, OLESEA GRIN²,
ADELA HORODIȘTEANU-BANUH^{1,2}, DORINA SAVOSCHIN^{1,2}

IMPACTUL VACCINĂRII PNEUMOCOCICE LA COPII

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE IMPACT OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN CHILDREN

Key words: conjugated pneumococcal vaccine, children, effectiveness, invasive pneumococcal disease, vaccine prophylaxis.

Estimating the effectiveness of the vaccine helps to shape a true overview of the benefits of immunization, thus facilitating the global promotion of vaccine prophylaxis. Streptococcus pneumoniae is the most common pathogen in the etiology of bacterial respiratory infections, causing diseases that can range from acute otitis media, sinusitis, and pneumonia to severe invasive infections. This paperwork aims to focus on the general aspects and to show a complex perspective of the impact of pneumococcal vaccination.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: пневмококковая конъюгированная вакцина, дети, эффективность, инвазивная пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Изучение эффективности вакцины способствует формированию общего обзора преимуществ иммунизации, тем самым облегчая глобальное продвижение вакцинопрофилактики. Пневмококк - наиболее распространенный патоген в этиологии бактериальных респираторных инфекций, вызывающий заболевания, которые могут варьировать от острого среднего отита, синусита и пневмонии до тяжелых инвазивных инфекций. Эта статья анализирует ключевые аспекты воздействия пневмококковой вакцинации на уровень и распространенность респираторных инфекций у детей.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: vaccin pneumococic conjugat, copii, eficacitate, boală pneumococică invazivă, vaccinoprofilaxie.

Estimarea eficacității vaccinului favorizează conturarea unei imagini de ansamblu veritabile privind beneficiile imunizării, facilitând astfel promovarea mondială a vaccinoprofilaxiei. Streptococcus pneumoniae este agentul patogen întâlnit cel mai frecvent în etiologia infecțiilor respiratorii bacteriene la copii, el cauzând boli ce pot varia de la otită medie acută, sinusită, pneumonie până la infecții invazive severe. Lucrarea de față își propune să examineze aspectele generale și să contureze o perspectivă complexă a impactului vaccinării pneumococice asupra incidenței și prevalenței infecției cu S.pneumoniae, la copii.

Introducere. Puține măsuri în sănătatea publică se pot compara cu impactul prevenirii bolilor. Vaccinarea este una dintre realizările cele mai de succes la nivel mondial în domeniul științelor biomedicale și sănătății publice. Vaccinurile nu asigură doar protecție individuală pentru persoanele care sunt vaccinate, ci oferă și protecție comunitară prin reducerea răspândirii bolii în cadrul unei populații [1]. S. pneumoniae este bacteria care se identifică a fi, istoric, cel mai frecvent agent patogen cauzal al pneumoni-

ei comunitare la nivel mondial [1]. S. pneumoniae a fost izolat pentru prima dată din saliva unui pacient cu rabie în 1881 de către Louis Pasteur, ulterior în 1883, fiindu-i elucidată și raportată asocierea cu pneumonia lobară de către Friedlander și Talamon. În epoca anterioară antibioticelor și vaccinării, S. pneumoniae a fost estimată a fi cauza a 95% din toate cazurile de pneumonie [1, 2]. Eforturile pentru dezvoltarea vaccinurilor pneumococice eficiente au început încă din 1911[3]. Cu toate acestea,

odată cu apariția penicilinei în anii '40, interesul pentru vaccinarea pneumococică a scăzut, până când s-a observat că o pondere considerabilă de pacienți decedază în pofida antibioterapiei. Până la sfârșitul anilor '60, s-au făcut din nou eforturi pentru dezvoltarea unui vaccin pneumococic polivalent. Primul vaccin pneumococic a fost autorizat în Statele Unite în 1977, iar primul vaccin pneumococic conjugat a fost autorizat abia în 2000 [4, 5]. Imunizarea de rutină cu un vaccin pneumococic conjugat (VPC) este eficientă și recomandată de OMS în prevenirea bolii pneumococice invazive la copiii vaccinați și în furnizarea imunității comunitare. Diverse domenii științifice cercetează și testează randamentul de funcționare al vaccinurilor. Acest aspect prezintă o conotație particulară pentru o gamă largă de profesioniști: clinicienii ce consiliază pacienții, epidemiologi și experți în sănătate publică, cercetători științifici care proiectează propriu-zis aceste vaccinuri [1, 4].

Varietatea de vaccinuri pneumococice. În 2007, OMS a recomandat utilizarea vaccinurilor pneumococice conjugate în toate țările. Până la sfârșitul anului 2018, vaccinul

actuale sunt serotipurile izolate cel mai frecvent la pacienții cu boală invazivă pneumococică [7].

Vaccinul pneumococic conjugat. Vaccinurile pneumococice polizaharidice conjugate (de obicei numite vaccinuri pneumococice conjugate [VPC]) sunt vaccinuri inactivate care constau din polizaharide pneumococice specifice tipului, conjugate cu o proteină purtătoare sau proteine. Proteina purtătoare produce un răspuns de memorie dependentă de celulele T, ceea ce crește eficacitatea vaccinului în primii doi ani de viață [6, 7, 8]. Au fost elaborate VPC-uri care includ 7, 10, 13 și 15 serotipuri. Primul vaccin pneumococic polizaharidic conjugat cu 7 valențe (VPC7), dezvoltat în 2002, a redus mult rata infecțiilor la copiii sub 2 ani și la persoanele neimunizate din aceeași comunitate prin efect direct. În deceniul de după introducerea VPC7, spitalizările din cauza pneumoniei au scăzut semnificativ atât la copii, cât și în rândul vârstnicilor [8]. Datele unui studiu retrospectiv din Shanghai a decelat serotipurile 19F, 6A, 19A, 23F, 14,6B și 34 drept cele mai frecvente, iar acoperirea cu VPC 13 a fost de 80,5% [9].

Vaccinul 7 valent nu mai este disponibil în prezent; vaci-

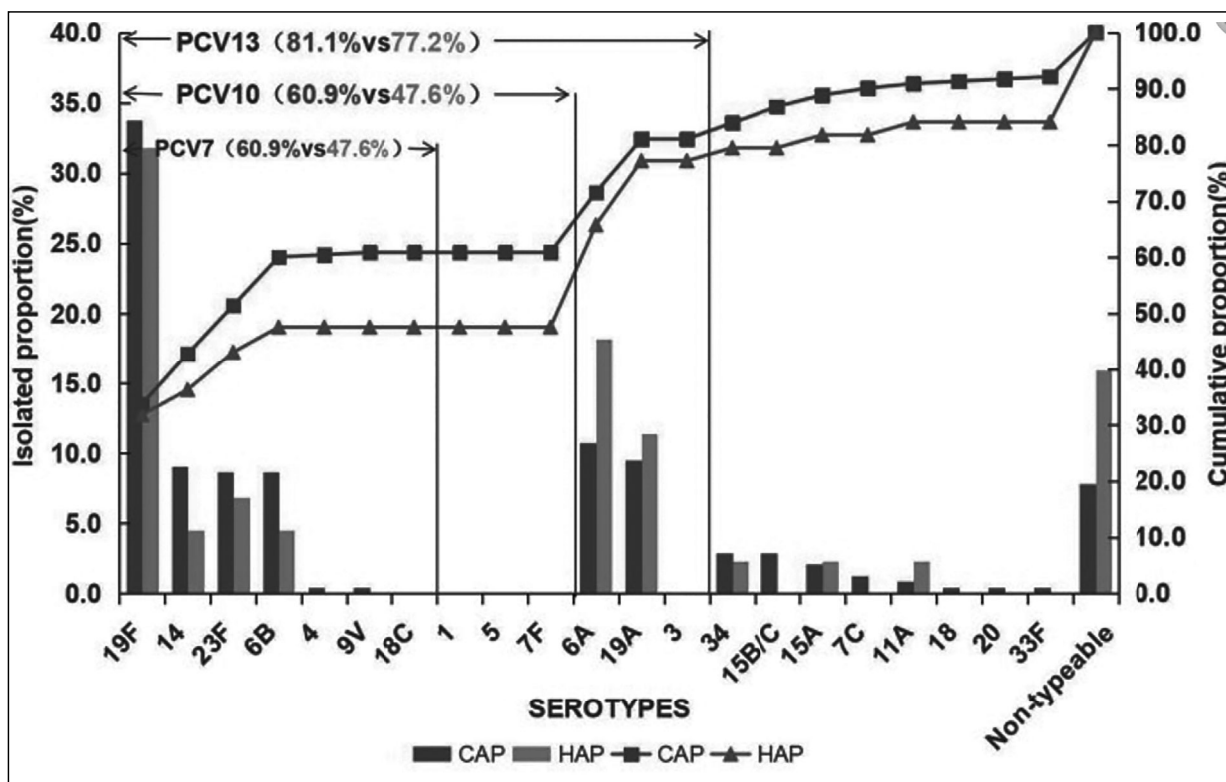


Fig. 1. Distribuția după serotip a tulpinilor pneumococice izolate - datele studiului retrospectiv, Shanghai, 2018 [9]

pneumococic a fost introdus în 145 de țări, iar acoperirea globală a celei de-a treia doze a constituit 47% [6]. Capsula polizaharidică de suprafață a *S. pneumoniae* este structura dominantă de suprafață a organismului și joacă un rol crucial în virulență, provoacă un răspuns imun protector specific tipului, aceasta determină serotipul. Au fost identificate peste 90 de serotipuri pneumococice. Din cauza imposibilității introducerii tuturor celor 90 de serotipuri într-un vaccin pneumococic, ținta vaccinurilor

nul cu 15 valențe nu a fost autorizat. Vaccinurile cu 10 și 13 valențe sunt utilizate în întreaga lume și par a fi la fel de eficiente în reducerea incidenței bolii pneumococice invazive (BIP) [10].

Vaccinul pneumococic polizaharidic. Vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) este un vaccin inactivat care conține antigeni polizaharidici capsulari purificați cu 23 de serotipuri [7].

Primele vaccinuri dezvoltate conțineau 14 serotipuri

polizaharidice capsulare. Mai târziu, în anul 1983, a fost elaborat vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) pentru a oferi protecție împotriva a 80% până la 90% din serotipurile capsulare responsabile de boală. Formularea PPSV23 conține următoarele serotipuri capsulare: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F și 33F. Eficacitatea acestui vaccin împotriva infecțiilor pneumococice la persoanele imunocompetente a fost de 65% [7]. Deși rata maladiilor invazive pneumococice a fost redusă în rândul adulților imunizați cu PSV23, s-a dovedit că vaccinul nu generează un răspuns imun în grupul-țintă - copiii mai mici de 2 ani. Vaccinurile polizaharidice sunt slab imunogene la copiii mai mici de doi ani [6, 7].

Imunizarea de rutină pentru copii <5 ani. Copiii cu vârsta mai mică de 5 ani, în special cei < 2 ani, prezintă un risc crescut pentru boala pneumococică invazivă (BIP), cum ar fi meningita și bacteremia. Imunizarea de rutină cu un vaccin pneumococic conjugat (VPC) este eficientă în prevenirea BIP la copiii vaccinați și în furnizarea imunității comunitare pentru persoanele care nu sunt vaccinate. Comitetul consultativ al Statelor Unite privind practicile de imunizare (ACIP) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă imunizarea cu VPC pentru toți sugarii [11, 12]. Vaccinarea contra infecției pneumococice în Republica Moldova se efectuează cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (VPC13). Cursul integral de vaccinare constă în aplicarea a trei doze de vaccin. Prima și a doua doze de vaccin se administrează copiilor la vârstele de 2 și 4 luni, concomitent cu vaccinurile poliomielitice, rotaviral și pentavalent DTP-HepB-Hib. Doza a treia (de rapel) se administrează, de regulă, copiilor la vârsta de 12 luni, concomitent cu vaccinul contra rujeolei, oreionului, rubeolei [13]. În Statele Unite, programul de ru-

tină pentru VPC cu 13 valențe (VPC13) include o serie primară cu trei doze și o doză de rapel. Doza de rapel la vârsta de 12 luni este recomandată pentru a preveni apariția bolii din cauza imunității în scădere [14]. Într-un studiu observațional din Australia, care a utilizat un program constând din trei doze administrate la vârsta de 2, 4 și 6 luni, fără o doză de rapel, s-a constatat că eficacitatea vaccinului a scăzut cu timpul de la a treia doză, în special după 24 de luni. OMS recomandă ca VPC să fie inclus în programele de imunizare a copiilor la nivel mondial [11]. OMS consideră necesar ca VPC să fie administrat ca trei doze primare, fără rapel sau două doze primare cu un rapel la vârsta mai mare de 9 luni. O revizuire sistematică din 2017 a studiilor randomizate și observaționale a concluzionat că ambele scheme sunt imunogene și extrem de eficiente în prevenirea BIP cauzate de serotipurile vaccinului [15]. Schema optimă poate varia geografic cu epidemiologia BIP (de exemplu, incidența specifică vârstei și imunitatea comunității) [15].

Interpretarea eficacității vaccinului VPC în funcție de valență. După ce a fost introdus un vaccin la o populație, studiile suplimentare ajută la evaluarea impactului programului de imunizare. „Impactul” se referă la reducerea incidenței bolii datorate vaccinării. Impactul programelor de vaccinare este de obicei evaluat folosind programe de supraveghere activă care compară incidența bolii înainte și după implementarea programului. Aceste studii aplică metode în serii dependente de timp ce pot evidenția corelația dintre momentul introducerii vaccinului și reducerea incidenței bolii [16].

Boala invazivă pneumococică (BIP). Deși afecțiunile invazive pot apărea la orice grup de vârstă, BIP se atestă predominant în copilăria timpurie. Rar apare la sugari sub trei luni (OMS) sau după vârsta de șase ani, ponderea

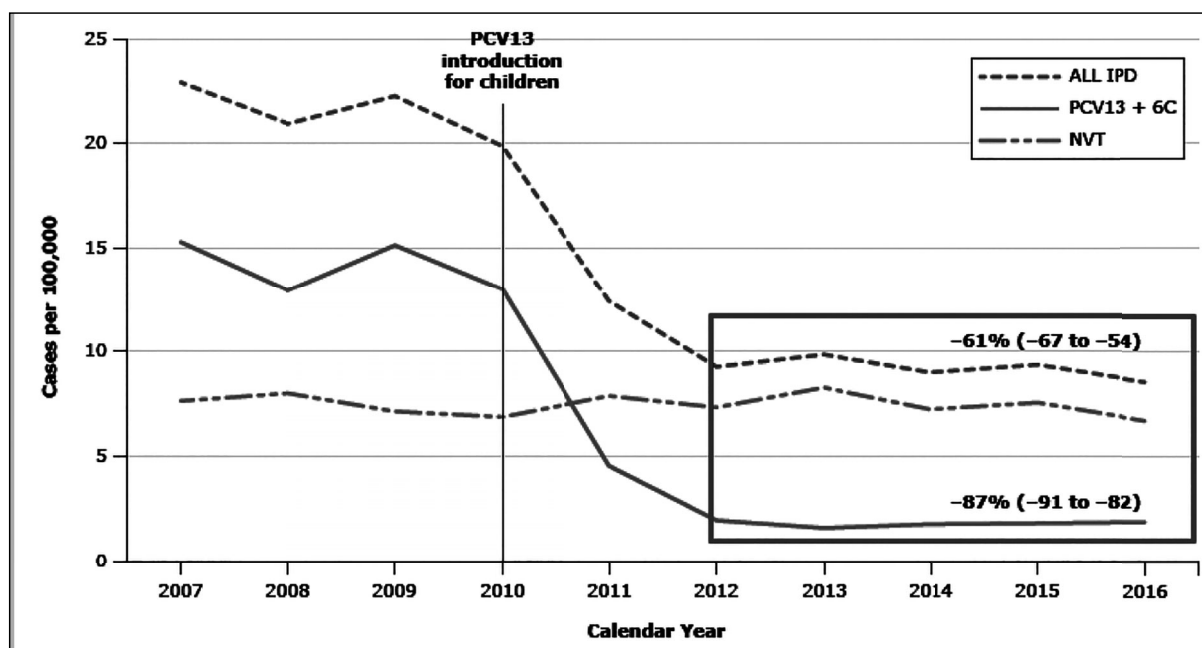


Fig. 2. Ratele BIP la copii <5 ani, în SUA, în perioada anilor 2007-2019 (VPC13: vaccin pneumococic conjugat cu 13 valențe; BIP: boală invazivă pneumococică; NVT: serotipuri nonvaccinale) [18]

majoră a bolii se atestă în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 4 și 18 luni. Copiii mai mari, nevaccinați sau vaccinați incomplet, și persoanele cu un sistem imunitar deficitar prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea BIP [17]. BIP este de obicei definită prin izolarea pneumococului dintr-un fluid corporal normal steril (de exemplu sânge, lichid cefalorahidian). Pneumonia pneumococică este considerată a fi invazivă dacă este complicată de empiem sau asociată cu bacteriemie. O decadentă favorabilă se observă analizând ratele BIP la copiii < 5 ani, în SUA, în perioada anilor 2007-2019 (fig. 2). După introducerea VPC13 în 2010, rata BIP la copii cu vârsta mai mică de 5 ani s-a redus, în principal datorită scăderilor BIP induse de serotipurile VPC13 și 6C (efectul protecției încrucișate) [18].

Studiul observațional CDC Active Bacterial Core ilustrează incidența și rata mortalității cauzate de BIP, la copii (fig. 3). Astfel, rezultatele indică o scădere a incidenței și ratei mortalității din momentul introducerii VPC7 în anul 2000 și o altă denumire a acestor indicatori începând cu 2010, când a fost înlocuit cu VPC13 [19].

meningită pneumococică depistate în perioada 2014-2017 erau cauzate de serotipuri non-VPC13. Acest lucru evidențiază importanța unei vigilențe continue pentru BIP din cauza serotipurilor fără vaccin, chiar și la copiii imunizați [23].

Reducerea bolii în cadrul populației adulte nevaccinate a fost estimată în analizele de durată din momentul înlocuirii VPC cu VPC13 (termen de până la 4 ani, în diferite țări), constatându-se, astfel, la adulții mai mari de 65 de ani, o rată redusă cu 18 % a BIP determinată de serotipurile suplimentare incluse, în Canada [24], 58% în SUA [25], 64% în Anglia și Țara Galilor [26] și 53% în Israel [27]. Date congruente cu cele de specialitate au fost obținute și în studiul de intervenție, populațional, elaborat în Austria. El a subliniat amploarea efectului direct și indirect al VPC10 atât pentru copii, cât și pentru bătrâni, cei din urmă părand să beneficieze cel mai mult [28].

Ca urmare a implementării VPC7 în 2009 și a comutării la VPC13 până în 2011, proporția cazurilor de meningită pneumococică a scăzut, în Turcia, de la 31,8% până la 9,6%. Incidența anuală în această țară a meningitei

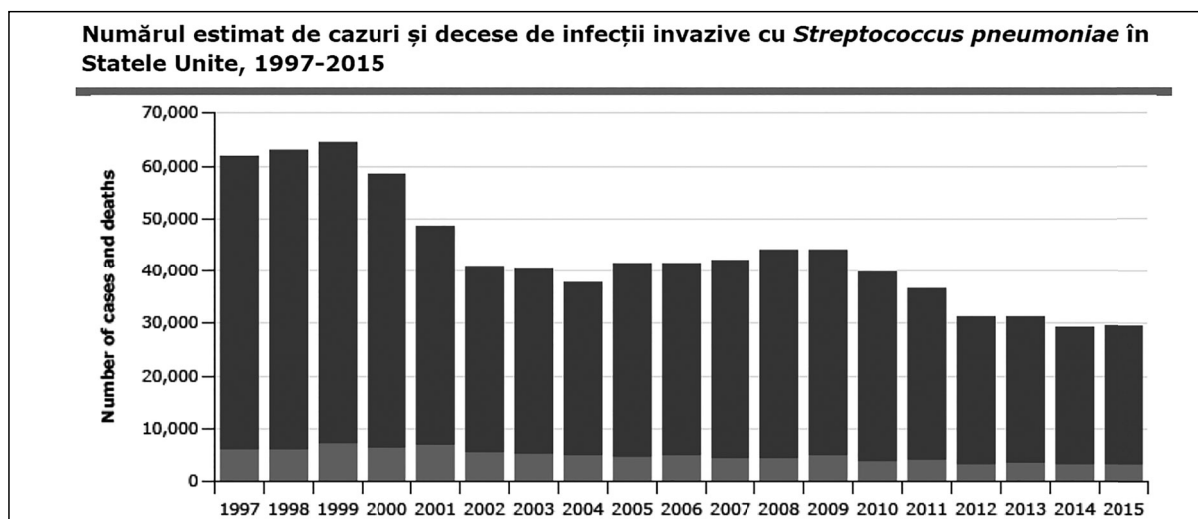


Fig. 3. Reprezentare grafică reprodusă din studiul observațional CDC Active Bacterial Core [19]

Într-o metaanaliză a șase studii randomizate ce au inclus peste 113.000 de copii din mai multe țări imunizați cu VPC având diverse valențe, eficacitatea VPC pentru prevenirea BIP la copiii cu vârstă < 2 ani a fost de 80% [20]. Eficacitatea pentru prevenirea BIP cauzată de toate serotipurile a constituit 58%. Rezultatele erau similare la copiii cu și fără HIV. Eficiența VPC în prevenirea BIP la copii cu vârsta mai mică de 5 ani este confirmată de supravegherea care demonstrează scăderi considerabile ale incidenței BIP după introducerea imunizării de rutină la sugari [21]. Într-un studiu efectuat în opt spitale pentru copii din Statele Unite, proporția cazurilor de meningită pneumococică cauzată de serotipurile vaccinului a scăzut de la 54 la 27 la sută între anii 2007-2009 și între 2011-2013; cu toate acestea, numărul total de cazuri de meningită pneumococică a rămas neschimbat [22]. În cadrul aceluiași studiu s-a stabilit că 85 la sută din cazurile de

pneumococice a fost de 0,7 / 100 000 la începutul supravegherii în perioada 2005-2006 și a scăzut la 0,08 în 2014. În perioada anilor 2017-2018, incidența meningitei pneumococice a fost de 0,18 la 100.000, ceea ce reprezintă un nivel incremental. El se explică prin modificarea programului de vaccinare 3+1 în programul 2+1, această tranziție transpunându-se în incidența statistică menționată mai sus [29].

Efectele indirecte ale vaccinării VPC 10 sunt stipulate în studiul observațional finlandez publicat în 2015 [30]. Cohorta de copii eligibili pentru vaccin a inclus copiii de la vârsta de 3 luni, aceștia fiind urmăriți până la sfârșitul anului 2013. Pentru efectul indirect, a fost monitorizată o altă cohortă de copii mai mari, neeligibili pentru vaccinarea împotriva VPC10. Ambele cohorte au fost comparate cu loturi de control de referință potrivite sezonului și vârstei înainte de introducerea VPC în programul na-

ţional de vaccinări. Pentru a compara ratele de incidenţă ale BIP specifice serotipului confirmat pentru cultură în lotul-ţintă vaccinat și loturile de referinţă, au fost folosite modele de regresie Poisson. Rata totală a BIP în rândul copiilor eligibili pentru vaccin a fost redusă cu 80% (95% CI 72 – 85). În perioada 2012-2013, a fost observată, de asemenea, o reducere a BIP cu 48% (95% 18-1869) la copiii finlandezi nevaccinaţi cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Acest studiu deţine o conotaţie deosebită investigând impactul introducerii VPC 10 fără utilizarea prealabilă a PCV7 [30].

Otită medie acută. Până la vârsta de 3 ani, cca două treimi dintre copii prezintă mai mult de 1 episod de otită medie acută (OMA) și aproximativ jumătate au suportat ≥3 episoade [31,32]. OMA este o cauză frecventă a vizitelor medicului și a necesităţii antibioterapiei. În cca 70 % din cazuri, din lichidul urechii medii sunt izolate bacterii patogene, dintre care principalii germeni incriminaţi se nominalizează: *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, reprezentând 60%-80% din totalul etiologiei bacteriene [32]. O metaanaliză Cochrane a studiilor caz-control, vizând aproximativ 48 000 de copii <12 ani din Statele Unite, Europa și Israel, a ajuns la concluzia că efectul VPC7 până la VPC10 în prevenirea OMA a fost de la modest până la nesemnificativ [33]. Există puţine dovezi privind reducerea incidenţei OMA pediatrice la folosirea VPC13, [34], precum și privind diminuarea complicaţiilor cauzate de *Pneumococcus*, inclusiv mastoidita acută, tromboza sinusală cavernoasă [33]. Un studiu observaţional din Coreea publicat recent (Sangho Sohn. et al., 2020) a constatat că programul VPC cu patru doze defineşte o protecţie împotriva spitalizărilor relaţionate cu diagnosticul de pneumonie și de cel de pneumonie pneumococică în particular și, totodată, reduce numărul de vizite în ambulatoriu relaţionate cu otită medie acută [29].

Colonizarea nazofaringiană. Majoritatea studiilor care evaluează efectele imunizării universale cu VPC versus colonizarea nazofaringiană au arătat că vaccinarea nu modifică rata generală a purtătorilor. Cu toate acestea, reduce achiziţia de serotipuri relaţionate cu vaccinul impletat [10, 15].

Concluzii. Datele de supraveghere din întreaga lume indică un efect direct puternic al VPC în reducerea ratelor de BIP la copiii vaccinaţi. Vaccinurile pneumococice din cadrul programelor naţionale de vaccinări pentru copii mici pot scădea incidenţa bolii pneumococice la adulţi. Utilizarea vaccinurilor pneumococice conjugate la copii a redus incidenţa BIP. Cu toate acestea, problema eradicării acesteia rămâne crucială. Diversitatea serotipurilor, modalitatea facilă a pneumococilor de a transforma ADN-ul și creşterea rezistenţei la antibiotice - toţi aceşti factori conturează o serie de provocări experţilor medicali. Singura soluţie pe termen lung a acestei probleme ar fi dezvoltarea unui vaccin care ar conţine unul sau mai mulţi antigeni proteici din pneumococ în schimbul antigenilor polizaharidici specifici serogrupului.

BIBLIOGRAFIE

1. Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Dec;24(6):531-539.
2. Shoji H, Vázquez-Sánchez DA, Gonzalez-Diaz A, Cubero M, Tubau F, Santos S, García-Somoza D, Liñares J, Yuste J, Martí S, Ardanuy C. Overview of pneumococcal serotypes and genotypes causing diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish hospital between 2013 and 2016. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1387-1400
3. Regev-Yochay G, Chowers M, Chazan B, Gonzalez E, Gray S, Zhang Z, Pride M. Distribution of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine serotype streptococcus pneumoniae in adults 50 Years and Older presenting with community-acquired pneumonia in Israel. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2527-2532.
4. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis*. 2018 Sep 04;18(1):451.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed., Supplement. Washington D.C. Public Health Foundation, 2017.
6. Megan Peck et al. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR/October 25, 2019/Vol. 68/No. 42*
7. Paton J, Trappetti C. 2019. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectrum* 7(2):GPP3-0019-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018.
8. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/IVB/18.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Zhao, Wantong et al. „Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study.” *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 9 258. 18 Jul. 2019, doi:10.3389/fcimb.2019.00258
10. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Gap analysis of VPC impact evaluations in settings of routine use. February 2017. Available at: <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/index.html>
11. World Health Organization. (2012). Measuring impact of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b conjugate vaccination. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75835>
12. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations

- of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1
13. Hotărâre de Guvern cu privire la aprobarea nr. 1113/2016 cu privire la aprobarea Programului național de imunizări pentru anii 2016-2020 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2016, nr. 353-354, art. 1205).
 14. Zimmermann P, Perrett KP, Berbers G, Curtis N. Persistence of pneumococcal antibodies after primary immunisation with a polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2019; 104:680
 15. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Executive Summary SAGE October 2017, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/ (Accessed on August 23, 2018).
 16. Nabel G. J. Designing tomorrow's vaccines. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):551–560. doi: 10.1056/nejmra120.
 17. Wantong Zhao, Fen Pan et al. Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2 July 2019. Vol. 9. Article 258. <https://www.n.cdc.gov/BactFacts/index.html>
 18. <https://www.n.cdc.gov/BactFacts/index.html>
 19. Matanock A. Invasive pneumococcal disease in the U.S. – 2008-2016. ACIP meeting slides, October 2017. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/57593>
 20. O'Brien KL. Optimizing the use of pneumococcal conjugate vaccine globally. *JAMA* 2013; 310:911.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease surveillance and reporting. *Tr ends*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> (Accessed on August 20, 2018).
 22. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis* 2015; 61:767.
 23. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. *Pediatrics* 2019; 144
 24. Deceuninck G. et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015; 33(23):2684–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.005 PMID: 25887086.
 25. Moore M. Et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: Analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet. Infectious diseases*. Cynthia. (2015). 15. 10.1016/S1473-3099(14)71081-3.
 26. Andrews N et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One*. 2011; 6(12):e28435. Epub 2011/12/14. doi: 10.1371/journal.pone.0028435 PONE-D-11-17839 [pii]. PMID: 22164292.
 27. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (VPC7 and VPC13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161257. Published 2016 Aug 15. doi:10.1371/journal.pone.0161257
 28. Sangho Sohn et al. Evaluation of the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine for children in Korea with high vaccine coverage using a propensity score matched national population cohort. *Int J Infect Dis*. 2020;93:146-150. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.034
 29. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program [published correction appears in *PLoS One*. 2019 Feb 21;14(2):e0212957]. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210081. Published 2019 Jan 10. doi:10.1371/journal.pone.0210081
 30. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, et al. (2015) Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *PLOS ONE* 10(3): e0120290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120290>
 31. Regev-Yochay G. Et al. Early impact of VPC7/VPC13 sequential introduction to the national pediatric immunization plan, on adult invasive pneumococcal disease: A nationwide surveillance study. *Vaccine*. 2015 Feb 25; 33(9):1135-42.
 32. Monasta L. Et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012; 7(4):e36226.
 33. Bergenfelz, Caroline, and Anders P Hakansson. "Streptococcus pneumoniae Otitis Media Pathogenesis and How It Informs Our Understanding of Vaccine Strategies." *Current otorhinolaryngology reports* vol. 5,2 (2017): 115-124. doi:10.1007/s40136-017-0152-6
 34. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD001480. Published 2014 Apr 2. doi:10.1002/14651858.CD001480.pub4

NINEL REVENCO^{1,2}, ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, OLESEĂ GRIN²,
ADELA HORODIȘTEANU-BANUH^{1,2}, DORINA SAVOSCHIN^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE VACCINĂRII PNEUMOCOCICE LA COPIII IMUNOCOMPROMIȘI

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PECULIARITIES OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

Key words: conjugated pneumococcal vaccine, children, high risk group, immunodeficiency, invasive pneumococcal disease, vaccine prophylaxis.

Children with certain medical conditions have an increased risk of invasive pneumococcal disease and pneumonia, with disease rates up to 20 times higher than healthy children. While resistance to antibiotic therapy is an additional obstacle to obtained successful treatment of pneumococcal infections, for optimal protection of „high risk” groups against *S. pneumoniae* infection vaccination still remains priority. In an effort to maximize protection against pneumococcus for high-risk individuals, a combined program that includes VPC13 followed by PPV23 is recommended. VPC13 / PPV23 immunization programs have the benefit of combining immunological memory with maximum serotype coverage.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОКОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Ключевые слова: пневмококковая конъюгированная вакцина, дети, группы высокого риска, иммунодефицит, инвазивная пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Дети с определенными заболеваниями имеют повышенный риск инвазивной пневмококковой инфекции и пневмонии, показатели заболеваемости до 20 раз выше, чем у здоровых детей. В связи с тем, что устойчивость к антибиотикам представляет собой глобальную проблему, для успешного лечения пневмококковых инфекций и оптимальной защиты групп «высокого риска» от инвазивных инфекций приоритетным остаётся вакцинация. В целях максимальной защиты от пневмококка для лиц с высоким риском рекомендуется комбинированная программа, которая включает ПКВ13, а затем 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина. Программы комбинированной иммунизации имеют преимущество сочетания иммунологической памяти с максимальным охватом серотипов.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: vaccin pneumococic conjugat, copii, grup de risc, imunodeficiență, boala pneumococică invazivă, vaccinoprofilaxie.

Copiii, cu anumite afecțiuni medicale, prezintă un risc crescut de boală pneumococică invazivă și pneumonie, înregistrând rate ale bolii de 20 de ori mai mari decât în rândul copiilor sănătoși. În timp ce rezistența la antibiotice reprezintă un obstacol suplimentar pentru tratamentul cu succes al infecțiilor pneumococice, protecția optimă a acestor grupuri cu risc crescut, împotriva infecției cu *S. pneumoniae* prin vaccinare, continuă să fie o prioritate. În efortul de a maximiza protecția împotriva pneumococului pentru acești copii, se recomandă un program combinat care include VPC13, urmată de PPV23. Programele de imunizare VPC13/PPV23 prezintă beneficiul de a combina stabilirea memoriei imunologice cu acoperirea serotipului maxim.

Introducere. Un răspuns imun eficient la *S. pneumoniae* se bazează atât pe componentele celulare înăscute, cât și pe cele adaptative ale sistemului imunitar. În populația nevaccinată și în absența anticorpilor preexistenți specifici serotipului, gazda infectată se bazează pe mecanismele imunității nespecifice care stimulează recrutarea celulelor polimorfonucleare [1]. Acest răspuns implică inițial fagocitoza și activarea macrofagelor alveolare rezidente, procese urmate de infiltrarea neutrofilelor la nivelul țesutului pulmonar afectat. Studiile privind imunitatea nespecifică au elucidat importanța complementului, a proteinelor surfactante, a peptidelor antimicrobiene și a mai multor clase de receptori implicați în recunoașterea tiparelor moleculare asociate patogenilor și factorii de virulență bacteriană de pe pneumococi, care includ capsula polizaharidică antifagocitară. Alți factori determinanți bacterieni importanți includ pilii, diferite toxine, inclusiv pneumolizina și autolizina [2]. Răspunsul imun nespecific ajută la declanșarea răspunsurilor umorale și celulare dobândite ulterior.

Persoanele imunocompromise beneficiază într-o pondere mai mică de efectele vaccinării, în comparație cu persoanele imunocompetente, moment reflectat în studiile observaționale asupra eficacității vaccinării pneumococice [2]. Copiii cu anumite afecțiuni au un risc crescut de dezvoltare a bolii invazive pneumococice (BIP). Ei au nevoie de doze suplimentare de vaccinuri pentru a optimiza protecția imună. Astfel, beneficiul principal al programelor de imunizare VPC13/PPV23 constă în combinarea stabilirii memoriei imunologice cu acoperirea serotipului maxim.

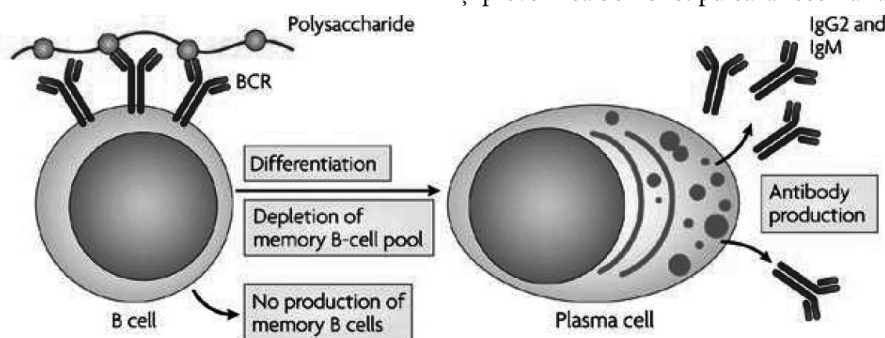


Fig. 1. Mecanismul imun protectiv al vaccinului PPV23 [13]

Condițiile medicale ale copiilor din grupul de risc pentru dezvoltarea BIP includ episodul anterior de boală pneumococică invazivă, imunodeficiența, asplenia, scurgerea LCR, bolile respiratorii cronice, afecțiunile renale cronice, bolile hepatice cronice, bolile cardiace, nașterea extrem de prematură, trisomia 21, diabetul, fumatul și consumul nociv de alcool. Abordarea individuală a vaccinării pneumococice în rândul copiilor presupune câteva scenarii speciale, conturate în funcție de vârstă, de statutul vaccinării și condiția medicală ce presupune un risc elevat de dezvoltare a BIP [3]. Orice copil cu vârsta peste 12 luni care este diagnosticat cu o maladie din grupul de risc, ar trebui să primească o doză unică de VPC13 la diagnosticare, plus 1 doză de PPV23 la 12 luni după VPC13 sau la vârsta de 4 ani, urmată de a doua doză de PPV23 la cel puțin 5 ani distanțată de la prima doză de PPV23.

Argumentarea vaccinării copiilor din grupul de risc. O gazdă imunocompromisă este un pacient care deține capacitatea de a oferi un răspuns protector în cadrul unei infecții din cauza unui sistem imunitar afectat sau deficitar. Această incapacitate de a combate infecțiile poate fi cauzată de o serie de afecțiuni. Conform Ghidului clinic practic elaborat de Societatea de Boli Infecțioase din America (IDSA), majoritatea pacienților imunocompromiși ar trebui vaccinați, aceștia constituind principalul grup de risc pentru dezvoltarea maladiilor infecțioase. Același ghid a formulat principalele definiții ale nivelurilor de imunosupresie la copii. Astfel, se delimitează două nivele de imunosupresie: nivelul înalt de imunosupresie (imunodeficiențe severe combinate, chimioterapia în maladii oncologice, perioada de două luni după transplantul de organe, persoanele HIV pozitive cu un nivel de CD4 mai mic de 15%, terapia cu doze mari cu glucocorticoizi orali este definită ca ≥ 20 mg pe zi (sau > 2 mg/kg pe zi pentru pacienții care cântăresc < 10 kg) de prednisolon sau echivalent timp de ≥ 14 zile, tratament cu TNF), cea de-a doua clasă cuprinde nivelul scăzut de imunosupresie (persoanele HIV pozitive cu nivel de CD4 mai mare de 15%, cele care urmează corticoterapie în doze mici, care utilizează metotrexatul în doză $- 0.4$ mg/kg/săptămâna, azatioprina $- 3$ mg/kg/zi, 6-mercaptopurin $- 1.5$ mg/kg/zi) [13].

O serie de studii recente au demonstrat că, deși vaccinarea pneumococică a redus semnificativ incidența BIP în toate grupurile de risc, persoanele cu imunodeficiență sau cu afecțiuni cronice continuă să înregistreze o pondere disproporționată a BIP [2, 4]. Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor stipulează recomandări personalizate

te pentru vaccinarea pneumococică la copiii cu afecțiuni medicale subiacente [3, 4].

Asplenia funcțională sau anatomică conferă un risc foarte ridicat, în special la pacienții mai tineri cu anemie falciformă; mortalitatea cauzată de BIP la pacienții asplenicici este mai ridicată cu cca 50% [2]. Pacienții tratați pentru afecțiuni oncologice sau hematologice subiacente au rate ridicate de boală pneumococică invazivă, deși, în mod curios, mai puțin de o cincime dintre aceste infecții apar în perioadele de neutropenie [2]. Terapia antiretrovirală a redus semnificativ povara generală a bolii pneumococice invazive în rândul copiilor cu HIV; cu toate acestea, riscul rămâne de 35 de ori mai mare la persoanele infectate cu HIV decât la copiii care nu sunt infectați cu HIV [6]. Indiferent de vârstă, prezența altor afecțiuni cronice comorbide, cum ar fi bolile cardiovasculare, astmul bronșic, boala cronică renală și diabetul zaharat, crește riscul

Tabelul 1. Recomandările Comitetului consultativ privind practicile de imunizare pentru copiii cu risc de dezvoltare a BIP care necesită o strategie de vaccinare individuală [3,5]

Grupul de risc	Condiția patologică
Copii imunocompromiși	<ul style="list-style-type: none"> • Asplenie funcțională sau anatomică (siclemia și alte hemoglobinopatii, asplenie congenitală/dobândită sau disfuncție splenică) • Imunodeficiențe congenitale sau dobândite - inclusiv deficiențe de limfocite B sau T, deficiențe de complement (în special deficiențe C1, C2, C3 și C4) și tulburări fagocitice (cu excepția bolii granulomatoase cronice) • Infecție cu HIV • Boală cronică renală • Sindrom nefrotic • Malignitate generalizată (de exemplu, boală metastatică tratată cu chimioterapie) • Malignitate hematologică (de exemplu, leucemie, limfom, boala Hodgkin, mielom multiplu) • Imunosupresie iatrogenică (de exemplu, transplant de organe solide, glucocorticoizisistemic pe termen lung, inhibitori TNF - etanercept, infliximab, radioterapie)
Copii imunocompetenți, dar cu un defect al unei bariere anatomice protective	<ul style="list-style-type: none"> • Scurgeri de lichid cefalorahidian • Implant cohlear (sau candidat pentru implant cohlear)
Copii imunocompetenți, dar cu afecțiuni cronice	<ul style="list-style-type: none"> • Boli cardiace cronice, în special boli cardiace congenitale cianotice, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie • Boli pulmonare cronice (inclusiv astmul dacă sunt tratați cu doze mari de glucocorticoizi administrate per os) • Diabet zaharat • Alcoolism • Boala cronică a ficatului

N.B. Terapia cu doză mare cu glucocorticoizi orali este definită ca ≥ 20 mg pe zi (sau > 2 mg / kg pe zi pentru pacienții care cântăresc < 10 kg) de prednison sau echivalent timp de ≥ 14 zile.

aparitiei BIP [2]. Pacienții cu afecțiuni pulmonare au un risc de două până la șase ori mai mare pentru boala pneumococică invazivă, în comparație cu populația pediatrică generală. Totodată, acești pacienți sunt predispuși la rate mai mari de complicații și mortalitate și au o recuperare prelungită [2, 7]. Motivele acestui fenomen includ imunitatea înăscută redusă în căile respiratorii bolnave, inflamația sistemică, exacerbările acute și utilizarea intermitentă a corticosteroizilor sistemici.

Scenarii speciale de vaccinare la copiii din grupul de risc. Copiii cu vârsta mai mare de 2 ani care prezintă un risc crescut de BIP ar trebui să primească PPSV23 la 2 ani și la o distanță de 8 săptămâni după ce au finalizat imunizarea

cu VPC13 [8]. PPSV23 oferă protecție împotriva serotipurilor care nu sunt incluse în VPC13. De asemenea, copiii cu risc ridicat ar putea avea nevoie să primească mai mult de o doză de VPC13, dacă nu au fost supuși imunizării de rutină împotriva VPC13 înainte de vârsta de doi ani [8,9]. Programul recomandat variază în funcție de vârsta și istoricul vaccinării pneumococice [3, 8, 9]. Este recomandată completarea VPC13 înainte de administrarea PPSV23 [8]. Datele studiilor observaționale relevă că la copiii din grupul de risc, care au dezvoltat BIP, au fost decelate serotipuri non-VPC13, ceea ce accentuează importanța imunizării cu PPSV23 pentru copiii cu condiții subiacente [3, 5, 8].

Tabelul 2. Recomandări pentru imunizarea cu VPC13 și PPSV23 pentru copiii cu risc crescut de BIP, cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani [3, 5, 8]

Istoricul vaccinării pneumococice efectuate înainte de vârsta de 2 ani	Vaccinurile pneumococice necesare de efectuat până la vârsta de 5 ani
Fără doze de PPSV23 și:	
• 4 doze de VPC13	• 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13
• 3 doze de VPC13	<ul style="list-style-type: none"> • 1 doză de VPC13 ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13 • 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni mai târziu
• < 3 doze de VPC13	<ul style="list-style-type: none"> • 2 doze de VPC13 ≥ 8 săptămâni între ele, începând cu ≥ 8 săptămâni după ultima doză de VPC13 • 1 doză de PPSV23 ≥ 8 săptămâni mai târziu
O doză de PPSV23 după vârsta de 2 ani și:	
4 doze de VPC13	• Imunizarea pneumococică până la vârsta de 5 ani este completă
3 doze de VPC13	• 1 doză de VPC13 ≥ 8 săptămâni după ultimul vaccin pneumococic (VPC13 sau PPSV23)
< 3 doze de VPC13	• 2 doze de VPC13 ≥ 8 săptămâni între ele, începând cu ≥ 8 săptămâni după ultimul vaccin pneumococic (VPC13 sau PPSV23)

N.B. Din datele istoricului vaccinării pneumococice, nu trebuie luate în considerare dozele necunoscute sau incerte.

Tabelul 3. Recomandări privind imunizarea cu VPC13 și PPSV23 pentru copiii cu risc crescut de BIP cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani [3, 5, 8]

Condiții medicale cu risc crescut	Istoricul vaccinării pneumococice	Vaccinurile pneumococice necesare pentru finalizarea imunizării
Imunocompromiși <ul style="list-style-type: none"> Asplenie funcțională sau anatomică Imunodeficiență congenitală sau dobândită Infecție cu HIV Insuficiență renală cronică Sindrom nefrotic Malignitate generalizată Malignitate hematologică Imunosupresie iatrogenică 	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 1 doză de PPSV23 	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după PPSV23 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 2 doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după ultima doză de PPSV23
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 Fără doze de PPSV23 	Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13 A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după prima
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 1 doză de PPSV23 	A doua doză de PPSV23 ≥5 ani după
	<ul style="list-style-type: none"> ≥1 doză de VPC13 2 doze de PPSV23 	Nu este necesară imunizarea suplimentară
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de VPC13 1 doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13
Imunocompetenți <ul style="list-style-type: none"> Scurgeri de lichid cefalorahidian Implant cohlear (sau candidat pentru implant cohlear) 	Prima doză de VPC13 Fără doze de PPSV23	Prima doză de PPSV23 ≥8 săptămâni după VPC13
	Fără doze de VPC13 ≥1 doză de PPSV23	1 doză de VPC13 ≥8 săptămâni după ultimul PPSV23
Imunocompetenți cu afecțiuni cronice, inclusiv: Boli cronice de inimă Boala pulmonară cronică Diabetul zaharat Boala cronică a ficatului Alcoolismul	<ul style="list-style-type: none"> Fără doze de VPC13 Fără doze de PPSV23 	1 doză de PPSV23
	<ul style="list-style-type: none"> Fără doză de VPC13 ≥1 doză de PPSV23 	Nu este necesară imunizarea suplimentară

Provocările vaccinării pneumococice la copiii din grupul de risc: Copiii cu statut de imunizare pneumococică necunoscută sau incertă trebuie considerați neimunizați [10]. Copiii care dezvoltă BIP ar trebui să urmeze seria completă de imunizare cu VPC13 și/sau PPSV23, în funcție de vârstă și de statutul lor patologic [5, 10].

Evaluarea funcției imune și a statusului HIV poate fi justificată pentru copiii care dezvoltă boala BIP cu un serotip VPC13, în ciuda vaccinării cu cel puțin două doze de VPC13 [11]. Cu toate acestea, într-un studiu multicentric, a fost detectată imunodeficiența la numai 1 din 28 de copii care au fost evaluați pentru imunodeficiență după dezvoltarea BIP cu un serotip VPC13, în pofida imunizării cu mai mult de două doze de VPC13 [3]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica necesitatea evaluării funcției imune la copiii care dezvoltă BIP cu un serotip VPC13, deși au fost imunizați cu VPC13. Evaluarea funcției imunitare poate fi, de asemenea, justificată pentru copiii selectați care dezvoltă BIP cu serotipuri nonvaccin. În populațiile cu acoperire mare a vaccinului pneumococic, identificarea imunodeficienței primare poate fi mai probabilă la copiii cu BIP recurentă și la copiii cu vârsta peste 2 ani, care dezvoltă BIP cu un serotip non-vaccin și nu au alți factori de risc pentru BIP decât în copii care dezvoltă

BIP în ciuda imunizării împotriva *S.pneumoniae* [5,8,10]. Într-o revizuire sistematică a 17 studii retrospective, care au inclus 6022 de pacienți cu BIP, a fost identificată imunodeficiența primară de la 11 până la 67 la sută dintre copiii cu BIP recurentă, până la 10,4 la sută dintre copiii de toate vârstele și la 26 la sută dintre copiii mai mari de 2 ani [12]. Imunodeficiențele primare au inclus deficiență de imunoglobulină, deficiență de anticorp pneumococic, deficit de complement, splenie/hiposplenie și defecte în semnalizarea receptorilor similari. Studii prospective suplimentare sunt necesare pentru a clarifica necesitatea evaluării funcției imunitare.

Concluzie. Ratele incidenței BIP în rândul copiilor din grupul de risc, au justificat implementarea unor strategii individuale de imunizare, dependente de vârstă, de statutul imun și condiția medicală particulară. Abordarea multidisciplinară incluzând medicul pediatru, medicul de familie și medicul specialist nemijlocit ar favoriza completarea corectă a programelor de imunizare în conformitate cu ultimele recomandări. Beneficierea de doze finanțate de VPC13 și PPSV23 în cadrul Programului Național de Vaccinări se traduce drept o nouă provocare ce urmează a fi soluționată în viitorul apropiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol.* 2012; 14:460–466.
2. Berical, Andrew C et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Annals of the American Thoracic Society* vol. 13,6 (2016): 933-44. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-778FR
3. Elaine I Tuomanen. et.al. Pneumococcal vaccination in children. published by UpToDate in Waltham,2020.
4. Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AL, Pelton SI. Members of the Massachusetts Department of Public H. Vaccination, underlying comorbidities, and risk of invasive pneumococcal disease. *Pediatrics.* 2015; 135:495–503
5. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:130.
6. Jallow S, Madhi SA. Pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-exposed, uninfected children. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(5):453-465. doi:10.1080/14760584.2017.1307740
7. Butters C, Phuong LK, Cole T, Gwee A. Prevalence of Immunodeficiency in Children With Invasive Pneumococcal Disease in the Pneumococcal Vaccine Era: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2019.
8. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
9. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:944.
10. Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html> (Accessed on May 16, 2019).
11. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.639.
12. Butters C, Phuong LK, Cole T, Gwee A. Prevalence of Immunodeficiency in Children With Invasive Pneumococcal Disease in the Pneumococcal Vaccine Era: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2019.
13. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):144]. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3):309-318. doi:10.1093/cid/cit816

CAZ CLINIC

© Ninel Revenco, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Anna Coeva

NINEL REVENCO^{1,2}, SVETLANA HADJIU¹, CORNELIA CALCII^{1,3}, RODICA EREMCIUC^{1,2},
OLGA GAIDARJI¹, ANNA COEVA⁴

BIOLOGICAL INACTIVE LEPTINE IN A CASE OF EARLY-ONSET SEVERE OBESITY

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*

³*Neurology unit, Mother and Child Health care Hospital, Chisinau, Republic of Moldova*

⁴*Pediatric unit for children with metabolic disorders and malnutrition, Mother and Child Health care Hospital,
Chisinau, Republic of Moldova*

REZUMAT

LEPTINA BIOLOGIC INACTIVĂ ÎNTR-UN CAZ DE OBEZITATE SEVERĂ CU DEBUT PRECOCE

Cuvinte-cheie: obezitate la sugari, retard motor, metabolismul leptinei, sugar.

Introducere: Obezitatea la copii debutează în copilăria timpurie, crescând dramatic costurile calității vieții aferente obezității. Obezitatea severă cu debut precoce la sugari este o trăsătură specifică obezității monogenice.

Scopul acestui studiu a fost de a descrie tabloul clinic, testele de laborator și imagistice la o fetiță de nouă luni cu obezitate monogenică.

Material și metode: Prezentăm cazul clinic al unui sugar de sex feminin în vârstă de nouă luni cu obezitate extremă și întârzierea severă a dezvoltării motorii.

Rezultate și discuții: O fetiță de nouă luni a fost prezentată în ambulatoriu cu acuze pentru întârzierea dezvoltării motorii. Evaluarea curentă a creșterii a evidențiat indici ai greutateii și raportului greutate/ lungime mai mari decât percentila 99 și scorul Z > 3 SD. Evaluarea în dinamică la două luni a prezentat un Δ SD +0.5. Testele de laborator și imagistică nu au evidențiat anomalii. Cu toate acestea, nivelul seric al leptinei la acest pacient s-a constatat a fi ridicat - 17,11 ng/ml (interval de referință normal pentru această vârstă 0,54-5,18 ng/ml). Rezultatele obținute indică faptul că nivelurile circulante ale hormonului, ce par a fi normale în raport cu indicele de masă corporală și masa de grăsime, nu exclud mutațiile cauzatoare de boli ale genei care codifică leptina și ar putea să obstrucționeze procesul unui diagnostic corect. De aceea, un diagnostic genetic mai precis este fundamental într-o astfel de situație clinică.

Concluzii: Se impune diferențierea clinică a afecțiunii nutriționale cronice, precum este obezitatea care își are originea în copilărie.

РЕЗЮМЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ НЕАКТИВНЫЙ ЛЕПТИН В СЛУЧАЕ РАННЕГО ТЯЖЕЛОГО ОЖИРЕНИЯ

Ключевые слова: детское ожирение, задержка моторики, метаболизм лептина, младенцы.

Введение: Детское ожирение начинается в раннем детстве, что резко увеличивает затраты на ожирение в течение жизни. Тяжелое раннее начало ожирения у младенцев - частый признак моногенного ожирения.

Цель исследования: Целью этого исследования было описание клинических проявлений, лабораторных и визуализирующих тестов у 9-месячной девочки с моногенным ожирением.

Материал и методы: Мы сообщаем о клиническом случае девятимесячного ребенка с крайним ожирением и серьезной задержкой моторики. Результаты и обсуждения: В поликлинику поступила девочка 9 месяцев с жалобами на задержку двигательного развития. Текущая оценка роста показала, что вес и вес/рост превышают 99 перцентилей, а показатель $Z > 3$ SD. Последующее наблюдение через 2 месяца представило $\Delta SD + 0,5$. Лабораторные и визуальные тесты отклонений не выявили. Однако уровень лептина в сыворотке у нашей пациентки оказался высоким 17,11 нг/мл (нормальный диапазон значений для возраста 0,54-5,18 нг/мл). Учитывая наши результаты, уровни циркулирующего гормона, которые кажутся нормальными по отношению к индексу массы тела и массе жира, не исключают вызывающие заболевание мутации в гене, кодирующем лептин, и могут затруднить постановку правильного диагноза. Таким образом, более точная генетическая диагностика является фундаментальной в такой клинической ситуации.

Заключение: Клинически важно отличать хронические нарушения питания как ожирение, возникающей в младенчестве.

SUMMARY

Key words: infant obesity, motor delay, leptin metabolism, infants

Background: Childhood obesity begins in early life, dramatically increasing lifespan costs of obesity. Severe early-onset obesity in infants is a common feature of monogenic obesity.

Aim: The aim of this study was to describe the clinical presentation, laboratory and imaging tests in a 9-months-old girl with monogenic obesity.

Material and methods: We report a clinical case of a 9-months-old female infant presenting with extreme obesity and severe motor delay.

Results and discussion: A 9-months-old girl was presented to the outpatient clinic complaining for a motor development delay. Current growth assessment revealed weight and weight/length higher than 99 percentile and Z score > 3 SD. Follow up after 2 months presented a $\Delta SD +0.5$. Laboratory and imaging tests didn't reveal any abnormalities. However, the serum level of leptin in our patient appeared to be high 17.11 ng/ml (normal reference range for the age 0.54-5.18 ng/ml). Given our findings, circulating levels of the hormone that appear to be normal in relation to body-mass index and fat mass do not rule out disease-causing mutations in the gene encoding leptin and might obscure the correct diagnosis. Thus, a more precise genetic diagnostic is fundamental in such a clinical situation.

Conclusion: Distinguishing a chronic nutritional disorders as the obesity pattern that originates during infancy is clinically important.

Background. Childhood obesity is a growing global health problem. Childhood obesity begins in early life, dramatically increasing lifespan costs of obesity. [1,7] Systematic reviews reveal that rapid growth in infancy is associated with school age and later obesity. [2]

Physicians often have difficulties to find guidance on managing the approximately one third of their population who present for medical care regarding the variety of medical problems due to obesity or because of obesity itself. [1, 7]

Severe early-onset obesity in infants is considered one of the common feature of monogenic obesity. One of its cause could be various leptin biology dysregulation, such as: leptin deficiency or biologically inactive leptin. [4, 9]

Leptin plays an important role in regulating energy homeostasis, neuroendocrine and immune functions, and glucose, lipid and bone metabolism. [3, 5] During early infancy, leptin does not appear to play an anorexigenic role; leptin maintains an increased appetite in infants to promote their survival during the period

in which they lack feeding independence. [6] However, further research on molecular mediators of leptin resistance is needed for the development of targeted leptin sensitizing therapies for obesity and related metabolic diseases. [3, 4, 5]

Obese individuals exhibit high levels of leptin expression in adipose tissue and have elevated circulating leptin levels, and these high leptin levels fail to reduce excess adiposity, indicating leptin resistance. Mechanisms underlying leptin resistance may include disruption of leptin signaling in hypothalamic and other CNS neurons, impaired leptin transport across blood-brain barrier, hypothalamic inflammation, endoplasmic reticulum stress, and autophagy. [4, 5]

The commonest cause of monogenic obesity results from mutations in the leptin-melanocortin pathway encoding the MC4R receptor. However, these mutations account for less than 10% extreme obesity cases. [4, 9]

It is conceivable that serum leptin concentrations in breastfed infants are related to adipose tissue production during the first months of life and to the leptin content

of human milk. However, reference values of leptin concentrations are missing for infants in the first months of life. [6]

Aim. The aim of this study was to describe the clinical presentation and imaging appearance in a 9-months-old girl with monogenic obesity.

Material and methods. We report a clinical case of a 9-months-old female infant presenting with extreme obesity and severe motor delay. The patient was admitted into the Neurology clinic from a tertiary level hospital providing pediatric services. We will emphasize its peculiarities in correlation with available literature data from PubMed/NCBI, based on analyzing published case

breastfeeding up to 8-months-old. Since the age of 2-months-old, her mother noticed periodic subfebrility for no revealed reason. From the age of 3-months-old, our patient added about 1 kg in weight each month. Due to the developmental delay she was directed to the neurology unit for diagnosis and treatment. On clinical examination, the patient hardly holds her head, does not roll, does not sit, hardly fixes her eyes and follows objects. Also, she presented muscular hypertonus, hyperreflexia. Current growth assessment revealed the length of 71 cm (26th percentile, Z score +0.35 SD), weight 12.2 kg (>99th percentile, Z score +3.14 SD), Weight/Length higher than 99 percentile, Z score +3.32 SD, head circumference 45 cm (81st percentile, Z score +0.87 SD) (Figure 1).

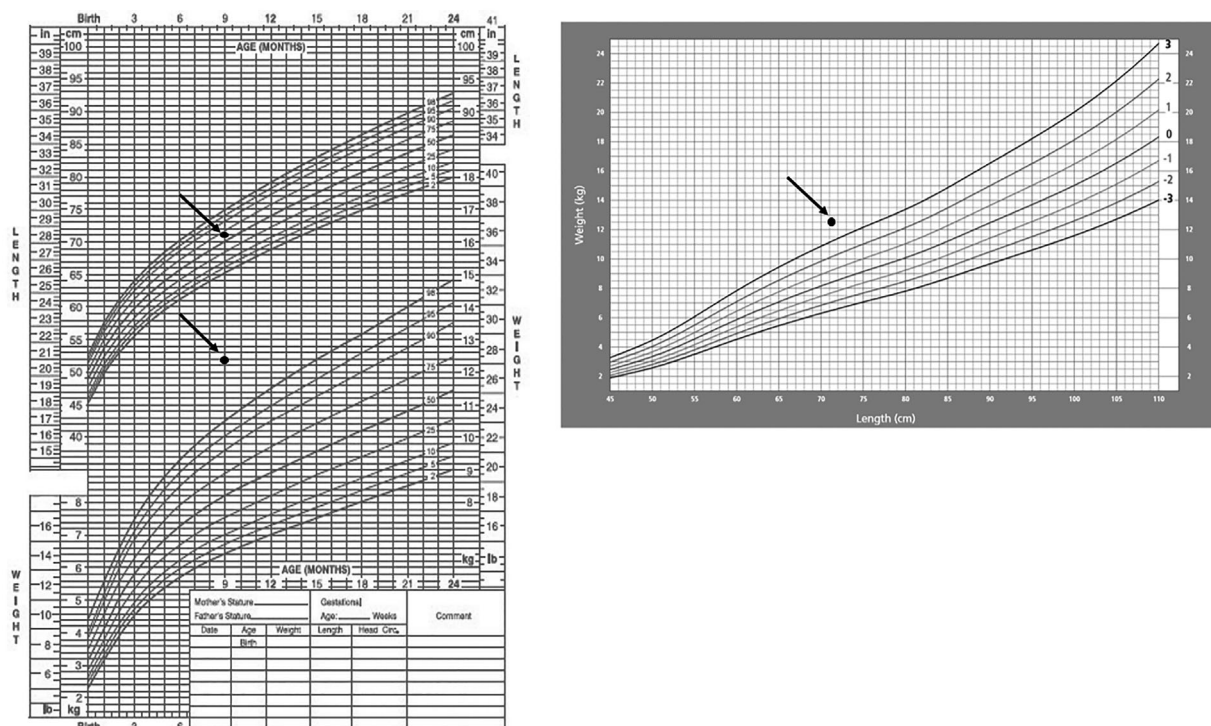


Fig. 1. Patients growth chart. On the left – current values at the age of 9-months-old. Upper – weight for length parameter in our case.

presentations, synthesis and reviews on the following key-words: monogenic obesity, leptin resistance, leptin deficiency, infants.

Results and discussion. The patient is the first child, second pregnancy, of two healthy, normal-weight parents with unrevealed chronic conditions. The obstetrical anamnesis was complicated by a previous miscarriage in the first trimester. Further, the history was complicated by a 4-years duration of infertility. The current pregnancy was with associated risks, due to what it was under *Progesteronum* treatment. At birth, normal antropometric data were assessed (weight 3600g, height 52 cm, weight for height on the 25th percentile, -0,67 Z score). Our female patient was on exclusively

breastfeeding up to 8-months-old. Since the age of 2-months-old, her mother noticed periodic subfebrility for no revealed reason. From the age of 3-months-old, our patient added about 1 kg in weight each month. Due to the developmental delay she was directed to the neurology unit for diagnosis and treatment. On clinical examination, the patient hardly holds her head, does not roll, does not sit, hardly fixes her eyes and follows objects. Also, she presented muscular hypertonus, hyperreflexia. Current growth assessment revealed the length of 71 cm (26th percentile, Z score +0.35 SD), weight 12.2 kg (>99th percentile, Z score +3.14 SD), Weight/Length higher than 99 percentile, Z score +3.32 SD, head circumference 45 cm (81st percentile, Z score +0.87 SD) (Figure 1).

On laboratory examination, no abnormalities of the fasting glucose level, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and lipid panel were not detected. Thyroid hormones level (TSH, fT4, T3) were within normal range for age, as well as prolactin level and insulin growth factor 1. As the patient was presenting severe early-onset obesity, we suspected a monogenic cause, as leptin dysregulation. The serum level of leptin in our patient appeared to be high - 17.11 ng/ml (normal reference range for the age of 0.54-5.18 ng/ml) (Figure 2).

On follow up, after 2 months, was detected a worsening of her nutritional status: her weight remained >99 percentile, Z score +3.20 SD, with a ΔSD +0.06. Regarding her weight/length indicator, it became +3.82 SD, ΔSD +0.5. Imagistic studies, such as ultrasound examination

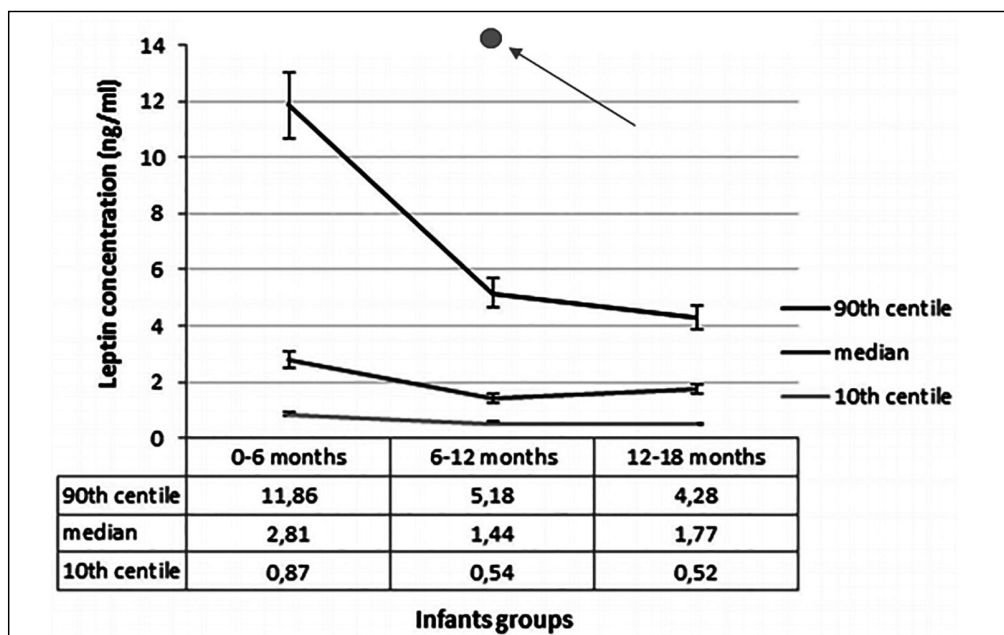


Figure 2. Reference serum leptin concentrations in healthy infants: median and 10th-90th centile (Error Bars 10%) (Savino F., 2014) Red dot and array indicating our patients value at the baseline examination.

of the thyroid and adrenal gland did not reveal any abnormalities. The eye exam and electroencephalography was normal as well. The brain CT suggest moderate-grade atrophic intracerebral changes, with the presence of multiple subcortical, cortical, periventricular calcifications distributed bilaterally diffusely and at the level of the basal nuclei (more likely in the CMV infection), moderate enlargement of the intra-extra-axial CSF spaces.

Genetic examination was conducted through karyotyping. Any chromosomal disorders were not detected. Unfortunately, other genetic tests were not possible to be done at the moment.

Discussions. We describe a case of early-onset, extreme obesity caused by a biologically inactive leptin that was present at high levels in the circulation. The clear clinical phenotype of our patient, led us to the hypothesis that the serum leptin probably is not functional and therefore is unable to mediate a satiety signal in the central nervous system. Taking in count our laboratory findings, circulating levels of the hormone that appear to be normal in relation to weight/length index and fat mass do not rule out disease-causing mutations in the gene encoding leptin and determine difficulties in the correct diagnosis work-up. Thus, a more precise genetic diagnostic is fundamental in such a clinical situation.

Severe early-onset obesity (SEOO) is associated with a high risk of persistence of obesity into adulthood. In contrast to later-onset obesity SEOO is more likely to be caused by genetic factors, by both monogenic mutations as well as syndromes associated with early rapid weight gain. [9] Epigenetics is thought to play a large role in the precipitous rise in obesity over the past 30 years. [1]

Genetic causes of obesity should be considered in children with severe obesity before the age of 5 years. [1] The most common form of monogenic obesity is due to mutations in the melanocortin-4 receptor (MC4R) gene. Mutations in genes involved in leptin pathway (leptin gene, leptin receptor gene) are very rare and only a couple of patients have been described so far in European populations. [3,9] Seven additional mutations have been reported. [8]

Leptin has been proposed to be responsible for some of the beneficial effects of breastfeeding and is thought to be involved in preventing infants to obesity. Leptin concentrations in breast milk positively correlate with maternal circulating leptin levels, BMI, and adiposity. [6]

It has been suggested that leptin deficiency or leptin receptor defects, inherited in an autosomal recessive pattern, could be found in up to 3% of patients with SEOO. In 2015, it was first described that there are also patients in whom leptin is measurable in high concentrations in the blood, but it is biologically inactive. In these individuals mutated leptin is not able to bind to its receptor. [9]

Current clinical recommendations advise that leptin serum concentrations be measured in children who have rapid weight gain in the first months of life, to identify patients with congenital leptin deficiency. [8] Reference intervals are essential for the interpretation of clinical laboratory tests and for the care of patients with signs or a family history of endocrine disorders or metabolic diseases. [6]

Leptin levels have been shown to be consistently higher in females than in males later in life. Probably, these differences are related to differences in body composition or hormone levels in males and females. [6]

The differential diagnosis of children with obesity starts with an assessment of linear growth. Weight assessment of a child with obesity is accomplished by considering both the age of the child and the severity of the obesity. For infants up to the age of 2, BMI is not assessed. Instead, the infants' weight percentile is compared to length percentile. [1] A child < 2 years of age should be diagnosed as obese if the sex-specific weight for recumbent length is >95th percentile on the World Health Organization (WHO) charts. [7]

Managing a child with obesity is age dependent. The prevention of pediatric obesity by promoting healthful diet, activity, and environment should be a primary goal, as achieving effective, long-lasting results with lifestyle modification once obesity occurs is difficult. [7] In the first 6 months of life, exclusive breast feeding is the nutrition of choice. Complementary foods should ideally be delayed until 6 months of age. Infants with obesity should not be given any sugar sweetened beverages, nor any fast food or desserts. Infants should not be watching TV or any screen of any kind for the first two years of life. Normal infants may need to sleep up to 18 h a day, and should sleep at least 12 h a day. Infants should be allowed to be as active as possible, either on the floor or in a playpen and the parents should be encouraged to have as much direct interaction with them as possible. [1]

Conclusion. Obesity is a chronic disease which when originating in childhood can lead to medical and psychological complications and premature comorbidity and mortality. Distinguishing a chronic nutritional disorder as the obesity pattern that originates during infancy is clinically important. Further studies are needed to better understand the mechanisms underlying leptin resistance in common forms of obesity, and how these could be targeted specifically to treat obesity, diabetes and related metabolic diseases.

BIBLIOGRAPHY

1. Cuda S.E., Censani M., Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management, *Front. Pediatr.* (2019) 6:431, doi: 10.3389/fped.2018.00431
2. Gittner L.S., Ludington-Hoe S.M., Haller H.S., Infant Obesity and Severe Obesity Growth Patterns in the First Two Years of Life, *Matern Child Health J*, 2014;18(3):613-624, DOI:10.1007/s10995-013-1285-y
3. Jung C.H., Kim M.S., Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity, *Arch Pharm Res* 2013;36(2):201-207. doi:10.1007/s12272-013-0020-y
4. Papanthanasou A.E., Nolen-Doerr E., Farr O.M., et al., GEOFFREY HARRIS PRIZE LECTURE 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans, *Eur J Endocrinol.* 2019;180(2):R59-R71. doi:10.1530/EJE-18-0847
5. Park H.K., Ahima R.S., Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism, *Metabolism.* 2015; 64(1):24-34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004
6. Savino F, Rossi L., Benetti S., et al., Serum Reference Values for Leptin in Healthy Infants. *PLoS ONE* (2014) 9(11): e113024. doi:10.1371/journal.pone.0113024
7. Styne D. M., Arslanian S.A., Connor E.L., et al., Pediatric Obesity – Assessment, Treatment and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, March 2017, 102(3):709-757, doi:10.1210/jc.2016-2573
8. Wabitsch M., Funcke J-B., Lennerz B., et al., Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity, *N Engl J Med* 2015;372:48-54, DOI: 10.1056/NEJMoa1406653
9. Zachurzok A., Ranke M. B., Flehmig B., et al., Relative leptin deficiency in children with severe early-onset obesity (SEOO) – results of the Early-onset Obesity and Leptin – German-Polish Study (EOL-GPS), *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, (2020) 33(2), 255-263. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0469>

ANGELA CIUNTU^{1,3}, JANA BERNIC^{2,3}, ANA MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

NEFROCALCINOZA LA UN COPIL CU RINICHI SPONGIOS MEDULAR ȘI ARTERĂ RENALĂ DUBLĂ BILATERAL (PREZENTARE DE CAZ CLINIC)

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

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie,
ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

NEPHROCALCINOSIS IN A CHILD WITH MEDULLARY SPONGIOUS KIDNEY AND BILATERAL DOUBLE KIDNEY ARTERY (CLINICAL CASE PRESENTATION)

Key words: medullary sponge kidney, nephrocalcinosis.

Medullary spongy kidney (MSM), also called Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease, is a rare congenital anomaly characterized by cystic dilation of the medullary collecting ducts, manifested by nephrocalcinosis, urolithiasis, distal renal tubular acidosis, recurrent urinary tract infections and reduction of bone mineralization. Complications such as nephrocalcinosis and recurrent urinary tract infections associated with MSM can sometimes lead to the development of chronic kidney disease. In this article, the authors present the clinical case of a 7-year-old boy, admitted to the Nephrology Clinic of the Mother and Child Institute with complaints of dull pain in the bilateral lumbar region and recurrent urinary tract infections. As a result of imaging investigations by intravenous urography and computed tomography of the kidneys in angiographic regime, signs of bilateral medullary nephrocalcinosis were detected, characteristic for medullary spongy kidney and bilateral renal artery. Therapy with potassium citrate and thiazide diuretics has been shown to be effective in stabilizing nephrocalcinosis and preventing the formation of kidney stones, having an important role in regulating calcium homeostasis and bone mineralization.

РЕЗЮМЕ

НЕФРОКАЛЬЦИНОЗ У РЕБЕНКА С МЕДУЛЯРНОЙ ГУБЧАТОЙ ПОЧКОЙ И ДВУСТОРОННЕЙ ДВОЙНОЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЕЙ (ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Ключевые слова: медулярная губчатая почка, нефрокальциноз.

Медулярная губчатая почка (МГП), ранее называемая болезнью Ленардуцци-Какки-Риччи, представляет собой редкую врожденную аномалию, характеризующуюся кистозным расширением медулярных собирательных канальцев, проявляющаяся нефрокальцинозом, мочекаменной болезнью, дистальным почечным канальцевым ацидозом, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и пониженным содержанием минералов в костях. Такие осложнения, как нефрокальциноз и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, связанные с МГП, в некоторых случаях могут привести к развитию хронической болезни почек. В этой статье авторы представляют клинический случай 7-летнего пациента мужского пола, поступившего в клинику Нефрологии Центра матери и ребенка с жалобами на двухстороннюю боль в поясничной области и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. В результате исследований с помощью внутривенной урографии и компьютерной томографии почек в ангиографическом режиме были выявлены признаки двустороннего медулярного нефрокальциноза, характерные для медулярной губчатой почки и двусторонняя двойная почечная артерия. Курс лечения с цитратом калия и тиазидными диуретиками оказался эффективным для стабилизации нефрокальциноза и предотвращения образования камней в почках, играя важную роль в регулировании гомеостаза кальция и минерализации костей.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: rinichi spongios medular, nefrocalcinoză.

Rinichiul spongios medular (RSM), denumit anterior și boala Lenarduzzi-Cacchi-Ricci, este o anomalie congenitală rară, caracterizată prin dilatarea chistică a tubilor colector medulari, manifestată prin nefrocalcinoză, urolitiază, acidoză tubulară renală distală, infecții urinare recurente și reducerea mineralizării osoase. Complicații precum nefrocalcinoza și infecțiile recurente ale tractului urinar asociate RSM, uneori pot duce la dezvoltarea bolii renale cronice. În acest articol, autorii prezintă cazul clinic al unui pacient de sex masculin cu vârsta de 7 ani, internat în Clinica de Nefrologie a IMSP IM și C cu acuze la dureri surde în regiunea lombară bilateral și infecții urinare recurente. În urma investigațiilor imagistice prin urografie intravenoasă și tomografie computerizată a rinichilor în regim angiografic, au fost decelate semne de nefrocalcinoză medulară bilaterală, caracteristică pentru rinichiul spongios medular și artera renală dublă bilateral. Terapia cu citrat de potasiu și diuretice tiazidice s-a dovedit a fi eficientă în stabilizarea nefrocalcinozei și prevenirea formării de calculi renali, având și un rol important în reglarea homeostaziei calciului și normalizarea mineralizării osoase.

Introducere. Rinichiul spongios medular (RSM), denumit anterior și boala Lenarduzzi-Cacchi-Ricci, este o anomalie congenitală rară caracterizată prin dilatarea chistică a tubilor colector medulari, manifestată prin nefrocalcinoză, urolitiază, acidoză tubulară renală distală, infecții urinare recurente și reducerea mineralizării osoase [1, 15]. Prevalența RSM a fost raportată ca fiind de 0,0002-0,0005%, cu o frecvență de 2 ori mai mare la sexul feminin [18]. Afecțiunea poate interesa unul sau ambii rinichi sau doar o porțiune a unui singur rinichi [17], deseori fiind asociată cu alte anomalii renale de dezvoltare sau tumori [16]. De asemenea, RSM poate coexista în cadrul altor sindroame rare precum sindromul Beckwith-Wiedemann (BWS), hemihipertrofia, boala Caroli, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan și stenoza pilorică [1, 14, 18]. Deși sunt considerate benigne, complicațiile asociate RSM (de exemplu, nefrolitiază și infecții ale tractului urinar), în unele cazuri pot duce la dezvoltarea bolii renale cornice sau chiar la insuficiență renală.

Material și metode. Lucrarea dată conține o prezentare de caz clinic al unui pacient de sex masculin în vârstă de 7 ani, internat în Clinica de Nefrologie a IMSP IM și C pentru precizarea diagnosticului și stabilirea tacticii terapeutice ulterioare.

Rezultate. Un pacient în vârstă de 7 ani, de sex masculin, a fost admis în Clinica de Nefrologie a IMSP IM și C cu acuze la dureri în regiunea lombară bilateral. Durerile erau difuze, de intensitate moderată și nu iradiau în alte regiuni ale corpului. Anterior, pe parcursul ultimilor 2 ani, copilul a suportat infecții ale tractului urinar, responsive la tratamentul cu uroseptice. De aproximativ o lună au apărut simptomele enumerate. Potrivit datelor din anamneza vieții, copilul provine din a III-a sarcină, a III-a naștere. Sarcina a evoluat pe fundal de anemie fierodeficitară gradul I în trimestrul III. Din motivul anamnezei obstetricale materne agravate, nașterea a avut loc prin operație cezariană la termenul de 39 săptămâni de gestație, fiind extras un nou-născut cu greutatea de 3690 g, talia – 51 cm și pe-

rimetrul cranian de 35 cm. Adaptarea postnatală bună, cu un scor Apgar de 8 și 9 puncte la 1 și, respectiv, 5 minute. Copilul a fost alimentat la sân până la vârsta de 1 an. Curba staturo-ponderală cu evoluție pozitivă, dezvoltarea neuropsihică corespunzătoare vârstei.

La examenul clinic al pacientului s-a constatat dezvoltarea fizică armonioasă, eutrofă, cu parametrii somatometrici după cum urmează: greutatea – 25 kg, talia – 124 cm și IMC – 16,3 și constituție normostenică. Date clinice de afectare a organelor interne, a sistemului nervos central și periferic nu au fost decelate. Parametrii vitali corespunzători vârstei pacientului, cu valorile, după cum urmează: frecvența contracțiilor cardiace – 87 bătăi per minut, frecvența respirațiilor – 19 per minut, saturația cu oxigen a sângelui periferic – 99% și tensiunea arterială – 95/55 mm Hg. Rezultatele investigațiilor de laborator au evidențiat hipercalcemie, hipocitaturie, oxalaturie și pH-ul acid al urinei. Excreția urinară de acid uric, fosfați, cloruri, precum și nivelul seric al sodiului, potasiului, fosforului, calciului, creatininei, ureei și parathormonului, se încadrau în limita intervalului valorilor de referință. Rata filtrării glomerulare (eRFG) a constituit 120 ml/min./1,73 m². Hemoleucograma nu a decelat devieri de la normal, în timp ce sumarul urinei a evidențiat leucociturie (36-40 leucocite în câmpul de vedere) și hematurie cu eritrocite nemodificate (10-12 eritrocite în câmpul de vedere), urocultura fiind fără creștere microbiană sau fungică. În vederea excluderii unei anomalii de dezvoltare a sistemului renourinar, care ar putea servi drept cauză a infecțiilor urinare recurente, s-a indicat efectuarea examenului ultrasonografic al sistemului nefrourenar. Rezultatul a evidențiat: ectazie canaliculă pericaliceală bilaterală, caracteristică pentru rinichiul spongios medular, rinichii având dimensiunile de 70x28 mm pe dreapta și 71x29 mm pe stânga, stratul corticomedular simetric bilateral cu dimensiunile de 6 mm, arborele pelonic cu aspect de „burete” și multiple calcinate cu diametrul de 3-6 mm. În legătură cu cele detectate la examenul ecografic, adițional, s-a indicat efectuarea urografiei intravenoase și a tomografiei computerizate în regim angiografic a rinichi-

lor. Pe clișeul radiologic rezultat la urografia intravenoasă s-a evidențiat acumularea substanței de contrast la nivelul tubulilor renali medulari dilatați, dând aspectul de „bucet de flori” și nefrocalcinoza bilaterală, cu accent pe dreapta, semne patognomonice pentru rinichi spongios medular (RSM), în timp ce la tomografia computerizată (TC) renală în regim angiografic au fost decelate semne sugestive pentru nefrocalcinoză medulară bilaterală, caracteristică mai mult pentru RSM și arteră renală dublă bilateral (fig. 1).

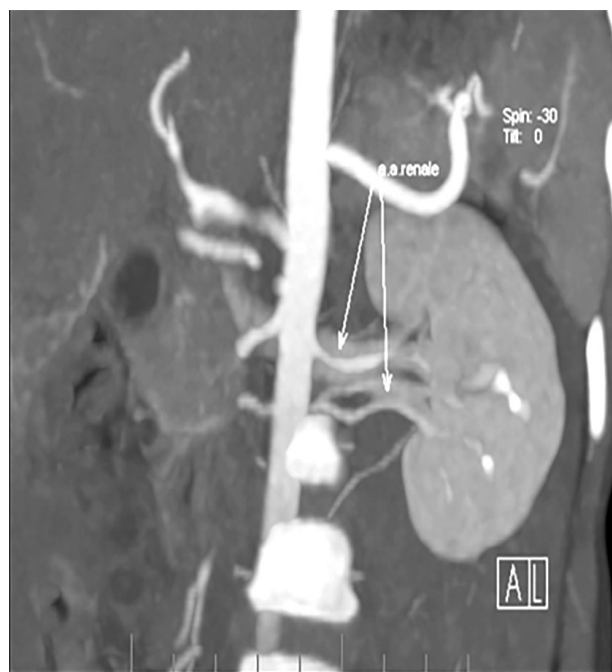


Fig. 1. Tomografie computerizată. Nefrocalcinoză medulară și arteră renală dublă bilateral

În baza datelor examenului obiectiv, a rezultatelor analizelor de laborator și imagistice a fost stabilit următorul diagnostic: Rinichi spongios medular bilateral. Nefrocalcinoză medulară bilaterală. Arteră dublă renală bilateral. Infecția tractului urinar cu funcția renală păstrată.

Pe parcursul spitalizării în clinica de Nefrologie, copilul a urmat tratament cu citrat de potasiu, uroseptice, antioxidante, asociat cu dietă hiposodată și aport redus de oxalați, precum și aport sporit de lichide. Cu ameliorare clinico-paraclinică, copilul a fost externat la domiciliu, cu indicația de a continua terapia orală cu citrat de potasiu, antioxidante sub monitorizarea trimestrială a pH-ului urinar, sedimentului urinar în decursul a 24 de ore, excreției urinare de oxalați, fosfați, Ca, a funcției renale și efectuarea ecografiei renale.

Discuții. Acest pacient reprezintă un caz rar de rinichi spongios medular complicat cu nefrocalcinoză și infecții recurente ale căilor urinare. Rinichiul spongios medular este definit ca dilatarea chistică a ducturilor colectoare distale din regiunea medulară și a porțiunii papilare, în timp ce cele din structurile corticale nu sunt afectate. Denumirea de rinichi spongios se datorează aspectului

de „burete” determinat de dilatării chistice numeroase, care au diametrul cuprins între 1 și 8 mm [16]. Dilatării chistice pot comunica între ele și deseori pot conține concremente sferice compuse din apatită [14, 18]. Modificările observate în cadrul RSM sunt considerate a fi o reflectare a unei anomalii de dezvoltare, deși defectul de bază nu este pe deplin înțeles. Asocierea RSM cu alte malformații renale, cum ar fi hemihipertrofia și sindromul Beckwith-Wiedemann, a contribuit la apariția teoriei conform căreia afecțiunea rezultă dintr-o perturbare a

interfeței dintre mugurele ureteric și blastema metanefritică în perioada dezvoltării embrionare [1, 14, 16]. Cu toate că mecanismele etiopatogenetice de dezvoltare ale acestei maladii nu sunt pe deplin cunoscute, Fabri și colab. susțin teoria implicării și interacțiunii a două gene: factorul neurotrofic derivat din celulele gliale (GDNF) și receptorul pentru tirozinkinază (RET). Pe lângă rolul său esențial în dezvoltarea neuronală, GDNF deține un rol major în inducerea și dezvoltarea mugurelui ureteric. În perioada nefrogenesei, blastema metanefritică sintetizează GDNF, care induce interacțiunea funcțională dintre RET și GDNF. În absența propriei inducții de GDNF de către blastema metanefritică, porțiunile distale ale nefronului nu reușesc să crească și să se diferențieze. Mutațiile și anomaliile genelor imperative pentru dezvoltarea corectă a rinichilor duc la dezvoltarea anormală a nefronului distal, unde sunt localizate ducturile colectoare și pericaliceale, cele mai afectate în RSM, fapt care determină formarea de chisturi provocând nefrocalcinoză și dezvoltarea acidozei tubulare renale distale cu consecințele ulterioare ale defectelor de concentrare a urinei [1, 2, 4, 14, 16]. Dezvoltarea acidozei tubulare renale distale se consideră a fi cauza inițială a unei serii de

evenimente, după cum urmează: hipercalciurie, hipocitraturie, formarea de calculi și mineralizare osoasă defectuoasă. Mutațiile genei RET în cadrul RSM rareori au fost observate în asociere cu neoplazia endocrină multiplă de tip 2A [1, 7, 14-17].

Deși este o maladie congenitală, datorită evoluției sale asimptomatice pe o perioadă îndelungată de timp, de cele mai multe ori, diagnosticul este stabilit începând cu a doua sau a treia decadă a vieții și mult mai rar în perioada copilăriei, deseori fiind diagnosticată în cadrul investigațiilor imagistice realizate cu ocazia altor indicații [1, 13, 15]. Acidoza tubulară renală distală la copiii cu RSM poate determina afectare osoasă severă, care se manifestă prin simptomatologie asemănătoare rahitismului, hipostatură și retenție în dezvoltare [7, 12, 16]. Aproximativ 70% din pacienții cu RSM vor dezvolta nefrocalcinoză medulară, cea din urmă fiind decelată la examenul ecografic ca hipercogenitate piramidală de intensitate diferită. Datorită dimensiunilor reduse ale depozitelor sărurilor de calciu, deseori nu vor fi prezente conurile de umbră. Calculii renali asociați cu RSM conțin cantități egale de fosfat de calciu și oxalat de calciu, ambele fiind radioopace la examinările radiologice [10, 11, 13]. Este important să distingem calculii renali de așa-numitele „dopuri” renale de la pacienții cu RSM, primii nu aderă la țesutul renal, în timp ce dopurile renale nu pot traversa căile urinare din cauza aspectului lor alungit și aderenței la epiteliul renal și membrana bazală, dând astfel aspectul de „rinichi în perie” sau „bucet de flori”. Mecanismele patogenetice ale NC și nefrolitiaziei din cadrul RSM includ retenția de urină în canalele colectoare dilatate, hipercalciurie și hipocitraturie [13, 17].

Precizarea diagnosticului poate fi posibilă doar cu ajutorul metodelor imagistice, precum sunt examenul ultrasonografic, urografia intravenoasă sau tomografia computerizată. Ultrasonografia renală permite detectarea anomaliilor parenchimului renal, inclusiv a rinichiului cu aspect de „burete”, pentru RSM fiind caracteristică dilatarea sau ectazierea tubilor colectori de la nivelul piramidelor renale [14]. La urografia intravenoasă se observă acumularea substanței de contrast la nivelul ducturilor colectoare ectatice, dând aspectul de „bucet de flori”, acesta reprezentând standardul de aur în diagnosticarea RSM [5,6,9]. Alte modalități imagistice, cum ar fi radiografia și tomografia computerizată oferă o precizie limitată a diagnosticului [9, 10, 16].

După cum am menționat anterior, prezența RSM nu exclude și prezența altor patologii, de aceea este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu hiperparatiroidismul, acidoza tubulară renală de tip I, hipervitaminaza D, sindromul laptelui alcalin și sarcoidoza, entități care de asemenea pot conduce la dezvoltarea nefrolitiaziei datorită nefrocalcinozei. Prezența hematuriei impune excluderea tumorilor maligne ale tractului urinar, inclusiv a carcinomului renal cu celule clare, tumorilor vezicale sau a tumorii Wilms [1, 12, 14, 16].

Complicațiile majore asociate RSM sunt nefrocalcinoza, care poate duce la nefrolitiază, acidoză renală tubulară distală și infecții ale tractului urinar secundare calculilor renali [7, 10, 11, 13]. Nefrolitiază se detectează la aproximativ 70% din pacienți, manifestările clinice tipice fiind hematuria macroscopică asociată cu infecția recurentă a tractului urinar și durerea lombară [3, 6, 10, 16]. În unele cazuri, nefrocalcinoza asociată RSM poate cauza pacientului durere lombară cronică insuportabilă, cu un impact negativ asupra calității vieții în activitatea de zi cu zi [3, 6, 10, 13, 16]. Deși sunt considerate benigne, complicațiile precum nefrocalcinoza și infecțiile recurente ale tractului urinar asociate RSM pot duce la dezvoltarea bolii renale cronice sau chiar a insuficienței renale [11,13]. Consultul medicului genetician poate fi necesar pacienților cu RSM, în cazul în care maladia este constatată și la alți membri ai familiei [8, 14].

Arterele renale accesorii sunt frecvente, fiind întâlnite la aproximativ 20-30% dintre indivizi. Acestea apar de obicei din aorta abdominală, fie superior sau inferior de artera renală și pot pătrunde în rinichi prin hilul acestuia sau prin lobul separat, irigând doar anumite secțiuni ale rinichiului. Variația numărului de artere renale se datorează persistenței arterei splanhnice laterale. Arterele renale duble pot coexista cu alte variații urovasculare, cum ar fi: vene renale duble pe aceeași parte sau pe partea opusă, ureter dublu pe aceeași parte sau pe partea opusă sau persistența lobulării renale fetale pe rinichiul adult [19]. Datorită incidenței sale rare și a informației insuficiente în literatura de specialitate, tratamentul RSM rămâne încă neclar, principalele direcții fiind centrate pe măsurile profilactice și terapia sindromală. Profilaxia formării calculilor renali prevede un regim alimentar echilibrat, bogat în fructe și legume, reducerea aportului de oxalați prin limitarea consumului de alimente bogate în urați și oxalați, cum ar fi ciocolata, nucile și peștele, precum și un aport adecvat de lichide. Terapia simptomatică este centrată pe normalizarea pH-ului urinei. La pacienții cu RSM, citratul de potasiu s-a dovedit a fi eficient în micșorarea acidozei tubulare renale distale și reducerea formării de calculi [2, 3, 16]. Ca măsuri terapeutice adjuvante vizând prevenirea formării calculilor la nivelul nefronilor distali, pot fi asociate diureticele tiazidice, acestea favorizează absorbția calciului la nivelul tubului contort distal, contribuind astfel la prevenirea formării de noi calculi. La pacienții cu recurențe frecvente și agresive ale calculilor renali este indicat tratamentul chirurgical sau litotriția [1, 16].

Concluzii. Rinichiul spongios medular ar trebui să fie considerat întotdeauna o cauză a nefrocalcinozei. Deoarece nefrocalcinoza și hipercalciuria pot fi întâlnite și în cadrul altor maladii cu evoluție mai gravă și prognostic mai rezervat, necesitatea precizării diagnosticului de RSM prin metode imagistice, cum ar fi ultrasonografia și urografia intravenoasă, este esențială în vederea inițierii managementului corect al pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Fabris A., Anglani F., Lupo A., Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*, 2013 May;28(5):1111 -1119.
2. Fabris A., Bernich P., Abaterusso C., et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am SocNephrol*. 2009 Dec;4(12):1974-1979.
3. Fabris A., Lupo A., Bernich P., et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am SocNephrol*. 2010 Sep;5(9):1663-8.
4. Fabris A., Lupo A., Ferraro PM., et al. Familial clustering of medullary sponge kidney is autosomal dominant with reduced penetrance and variable expressivity. *Kidney Int* 2013; 83:272-277.
5. Farrukh M. Koraiшы et al. CT Urography for the Diagnosis of Medullary Sponge Kidney, *American Journal of Nephrology*, 2014;39:165-170.
6. Gambaro G., Danza FM., Fabris A. Medullary sponge kidney. *CurrOpinNephrolHypertens*. 2013 Jul;22(4):421-6.
7. Jamshidian M., Coombs Rj., Ratnam S., Malhotra D. Medullary sponge kidney with Distal Renal Tubular Acidosis: A case report and Review of the Literature. *SAJ Case Reports* 5:204.
8. Goldfarb DS. Evidence for inheritance of medullary sponge kidney. *Kidney Int*. 2013 Feb;83(2):193-6.
9. KoraiшыFM., Ngo TT., Israel GM., et al. CT Urography for the Diagnosis of Medullary Sponge Kidney. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):165-70.
10. McPhail EF., Gettman MT., Patterson DE., et al. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. *Urology*. 2012, Feb;79(2):277-281.
11. Ludwig WW., Matlaga BR. Urinary Stone Disease: Diagnosis, Medical Therapy, and Surgical Management. *Med Clin North Am*. 2018 Mar. 102 (2):265-277.
12. Zhang Z., Liu Y., Dai M., et al. A rare case of congenital distal renal tubular acidosis combined with medullary sponge kidney. *UrolInt* 2014;92:246-9.
13. Stephen Johnson. Medullary Sponge Kidney and Medullary Nephrocalcinosis. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 2013, 29(4) 165 -167.
14. Torregrossa R., Anglani F., Fabris A., et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. *Clin J Am SocNephrol* 2010; 5:1205-1210.
15. Janjua M.U., Long X., Mo Z. et al. Association of medullary sponge kidney and hyperparathyroidism with *RET* G691S/S904S polymorphism: a case report. *J Med Case Reports*. 2018; 12: 197.
16. Imam TH., Patail H., Patail H. Medullary Sponge Kidney: Current Perspectives. *Int J NephrolRenovasc Dis*. 2019;12:213-218.
17. Kusz M., Bieniaś B., Wiczorkiewicz-Płaza A., et al. Nephrocalcinosis in adolescent girl with medullary sponge kidney and mild hemihypertrophy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7): e14529.
18. Harris AM., Hall B., Kriss VM., et al. Rabson-Mendenhall syndrome: medullary sponge kidney, a new component. *PediatrNephrol*. 2007 Dec. 22(12):2141-4.
19. Mir NS., Ul Hassan A., Rangrez R., et al. Bilateral Duplication of Renal Vessels: Anatomical, Medical and Surgical perspective. *Int J HealthSci (Qassim)*. 2008;2(2):179-185.

ANGELA CIUNTU^{1,3}, NINEL REVENCO^{1,3}, JANA BERNIC^{2,3},
ANA MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

DEREGLĂRI ALE METABOLISMULUI ELECTROLITIC LA UN COPIL CU SINDROM BARTTER: CAZ CLINIC ȘI REVIUL LITERATURII

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

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie,
ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

DISORDERS OF ELECTROLYTIC METABOLISM IN A CHILD WITH BARTTER SYNDROME: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Key words: hereditary tubulopathies, Bartter syndrome, hypokalemia, metabolic alkalosis.

Bartter syndrome is a rare primary hereditary tubulopathy with an autosomal recessive transmission mechanism affecting the absorption of salts in the ascending segment of the Henle loop, manifested by hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis, hyperreninemic hyperaldosteronism with normal or low blood pressure, hyperplasia of the juxtaglomerular system and increased urinary excretion of chlorides. The authors review data from the literature and present the clinical case of a 5-year-old female patient diagnosed with Bartter syndrome. The onset of the disease at the age of 3 months with repeated vomiting, severe dehydration, hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia, hypercalciuria, metabolic alkalosis, the diagnosis being established by the molecular-genetic method. The clinical diagnosis of Bartter syndrome by genetic testing is an essential condition for the early initiation of substitution therapy, which directly contributes to improving the patient's quality of life.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЭЛЕКТРОЛИТОВ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ БАРТТЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Ключевые слова: наследственные тубулопатии, синдром Барттера, гипокалиемия, метаболический алкалоз.

Синдром Барттера - редкая первичная наследственная тубулопатия с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, обусловленная дефектом реабсорбции солей в восходящем сегменте петли Генле, проявляющаяся гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, гиперренинемическим гиперальдостеронизмом при нормальном или пониженном артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата и усиленным выведением хлоридов с мочой. Авторы изучили данные из литературы и представляют клинический случай 5-летней пациентки с диагнозом синдрома Барттера. Дебют заболевания в возрасте 3 месяцев с повторной рвотой, сильным обезвоживанием, гипонатриемией, гипокалиемией, гипохлоремией, гиперкальциурией, метаболическим алкалозом, с постановкой диагноза посредством молекулярно-генетического метода. Подтверждение диагноза синдрома Барттера с помощью генетического тестирования является важным условием для раннего начала заместительной терапии, которая напрямую способствует улучшению качества жизни пациента.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: tubulopatii ereditare, sindromul Bartter, hipokaliemie, alcaloză metabolică.

Sindromul Bartter reprezintă o tubulopatie ereditară primară rară, cu mecanism de transmitere autozomal recesiv, cu afectarea absorbției de săruri la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle, manifestată prin hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză metabolică, hiperaldosteronism hiperreninemic cu tensiune arterială normală sau scăzută, hiperplazia

aparaturii juxtaglomerular și creșterea excreției urinare de cloruri. Autorii efectuează o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate și prezintă cazul clinic al unui pacient de sex feminin în vârstă de 5 ani, diagnosticat cu sindrom Bartter. Debutul bolii la vârsta de 3 luni cu vărsături repetate, deshidratare severă, hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie, hipercalemiurie, alcaloză metabolică, diagnosticul fiind stabilit prin metoda molecular-genetică. Diagnosticul clinic al sindromului Bartter prin testarea genetică reprezintă o condiție esențială pentru inițierea precoce a terapiei de substituție, fapt care contribuie nemijlocit la îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Introducere. Tubulopatiile ereditare reprezintă un grup de nefropatii la baza cărora se află dereglări funcționale ereditare ale epiteliului tubular renal, care determină dereglarea proceselor de reabsorbție și secreție [4]. Sindromul Bartter (SB) este un termen comun utilizat pentru definirea unui grup restrâns de tubulopatii ereditare cu transmitere autozomal recesivă, manifestate clinico-paraclinic prin alcaloză metabolică, hipokaliemie, hipocloremie, hiperaldosteronism hiperreninemic cu tensiune arterială normală sau scăzută și hiperplazia aparatului juxtaglomerular [2, 4, 5, 9]. O parte din pacienți mai pot prezenta hipomagneziemie și/sau un nivel crescut al prostaglandinei E_2 (PGE_2) [6]. Sindromul Bartter, clinic este clasificat în SB antenatal și SB clasic, iar în conformitate cu mutațiile genetice este împărțit în 5 subtipuri [12, 14]. Incidența acestuia nu este pe deplin cunoscută, dar a fost estimată ca fiind de 1:1000000. O incidență atât de mică ar putea fi explicată de decesele prenatale sau neonatale cauzate de dereglările metabolice înainte sau acestea să fie identificate [6,10]. Manifestările clinice caracteristice SB clasic sunt reprezentate de poliurie, polidipsie, vărsături, constipație, dorința imperioasă de a ingera sare, tendință spre hipovolemie și întârziere în dezvoltarea fizică [3-5, 9, 14].

Managementul terapeutic trebuie să fie orientat spre minimalizarea efectului reninei, aldosteronului și prostaglandinei E_2 , precum și spre corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice pe durata întregii vieți. Prognosticul depinde de gradul de disfuncție al receptorului afectat, fără tratament, morbiditatea și mortalitatea fiind semnificative [5, 6].

Material și metode. Această lucrare conține o prezentare de caz clinic al unui pacient de sex feminin, cu vârsta de 5 ani, cu sindromul Bartter, precum și o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia s-au utilizat bazele de date: Pub Med, Medscape, MedLine și UpToDate.

Scopul. Evidențierea dereglărilor metabolismului hidro-electrolitic și descrierea evoluției manifestărilor clinice la un pacient cu sindrom Bartter.

Rezultate. Pacienta în vârstă de 5 ani a fost internată în Clinica de Nefrologie a IMSP IM și C cu acuze la slăbiciune generală, hiporexie, nu adaugă în greutate, dureri la nivelul membrelor inferioare. Datele anamnestice relatează debutul bolii începând cu vârsta de 3 luni, cu vome repetate și adaos ponderal insuficient. Ionograma a evidențiat hiponatriemie, hipokaliemie și hipoclo-

remie, după cum urmează: Na^+ – 125,5 mmol/l, K^+ – 1,62 mmol/l, Cl^- – 65,8 mmol/l, în timp ce Ca^{2+} și Mg^{2+} se încadrau în limita intervalului de referință, cu valorile de 2,57 mmol/l și, respectiv, 1,22 mmol/l. Analiza gazelor sangvine a evidențiat prezența alcalozei metabolice cu pH – 7,8, HCO_3^- – 35,7 mmol/l și pCO_2 – 5,6 Kpa. Sedimentul urinar caracteristic pentru calciturie și pierderea sărurilor de Cl^- pe cale renală. Având în vedere modificările electrolitice (hipokaliemia, hiponatriemia, hipocloremia și alcaloza metabolică), a fost stabilit diagnosticul de Sindrom Bartter, care ulterior a fost confirmat prin metoda molecular-genetică. Copilul provine de la I-a sarcină, care a evoluat fiziologic pe tot parcursul. Nașterea spontană, *per vias naturalis*, în prezentație craniană, la vârsta gestațională de 39 de săptămâni, cu greutatea de 3700 g, lungimea de 50 cm. Alimentație exclusiv la sân până la vârsta de 3 luni. Episoade de vomă, hipokaliemie sau alcaloză metabolică nu au fost înregistrate la nici unul dintre părinți.

Evaluarea copilului în dinamică a evidențiat valori la limita inferioară a intervalului valorilor de referință ale potasiului și clorului seric, periodic fiind înregistrate episoade de hipokaliemie și alcaloză metabolică. În cadrul spitalizării curente, la examenul fizic s-a atestat dismorfism facial manifestat prin hipertelorismul ochilor, fruntea proeminentă, deformația pavilionului urechii drepte, hipostatură și deficit ponderal (înălțimea de 101cm, ceea ce corespunde -2,24 DS și greutatea de 14,7 kg, ceea ce corespunde -2,14 DS), tegumentele palide cu diminuarea umidității și elasticității, cearcăne suborbitale, țesutul adipos slab dezvoltat, tonusul muscular scăzut. Sistemul osteoarticular fără deformații vizibile. Tensiunea arterială a înregistrat valori de 85/60 mmHg, zgomotele cardiace – aritmice, ușor atenuate, cu o frecvență de 85 contracții per minut, iar la apexul cordului se percepe suflu sistolic. Abdomenul este mărit în volum, simetric, peretele anterior participă în actul de respirație. Tranzitul intestinal păstrat, micțiunile de 5-6 ori în 24 de ore. Edeme absente.

Rezultatele investigațiilor paraclinice au relevat hemo-leucograma, urograma, proba Niciporenko nu prezentau devieri de la intervalul valorilor de referință, urocultura fără creștere microbiană sau fungică. Sedimentul urinei nictemerale a indicat calciturie (Ca -4,27 mmol/24 h) și pierderea sărurilor de Cl^- pe cale renală (Cl^- – 84,14 mmol/24h). Modificările echilibrului acido-bazic depistate erau caracteristice pentru alcaloză metabolică compensată, iar ionograma a înregistrat hipokaliemie și hipocloremie cu valori ale K^+ seric de 2,2 mmol/L și

85,6 mmol/l ale Cl^- seric, în timp ce Na^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} se mențineau la valori normale. Ureea și creatinina sugerează pentru funcția renală intactă.

Profilul hormonal al glandei tiroide caracteristic pentru eutiroidie, iar raportul aldosteron-renină a constituit 0,045mmol/l, valoare caracteristică pentru hiperaldosteronismul secundar (renina serică >5000 $\mu\text{UI/mL}$ și aldosteronul seric – 226 pg/ml).

În vederea identificării altor cauze ale retardului staturoponderal, în cadrul examinărilor paraclinice au fost excluse fibroza chistică, boala celiacă, infestarea cu paraziți, precum lambliaza, giardiaza și toxocaroză. Examenul radiologic al regiunii radiocarpale a relevat că vârsta osoasă corespundea vârstei de 4 ani și 6 luni, ceea ce indică o întârziere în creștere de aproximativ 6 luni. Examenul ecografic al organelor cavității abdominale a decelat ecogenitate medie a organelor parenchimoase, la nivelul celor retroperitoneale s-a atestat pieloectazie bilaterală de cca 6 mm, iar cistografia micțională nu prezenta substrat urologic.

La ECG s-a determinat un ritm sinusal, neregulat, cu dereglarea proceselor de repolarizare, iar la examenul ecocardiografic – cavitățile cordului nu erau dilatate, funcția de pompă a miocardului păstrată cu o fracție de ejeție a VS de 75%. Fibroesofagogastroduodenoscopia a relevat modificări caracteristice pentru esofagita de reflux de gradul I, gastropatie eritematoasă și duodenopatie granulară. În baza semnelor clinice depistate, a datelor anamnestice, rezultatelor examenului clinicoparaclinic și a analizei molecular-genetice a fost stabilit diagnosticul: Sindrom Bartter. Boală de reflux gastroesofagian, complicată cu esofagită de reflux de gradul I. Gastropatie eritematoasă. Duodenopatie granulară. Retard staturoponderal gradul I.

În serviciul de nefrologie copilul a urmat tratament cu suplimente de potasiu, antioxidante, gastroprotectoare. Cu ameliorare clinicoparaclinică, copilul a fost externat la domiciliu cu indicațiile: continuarea terapiei orale cu suplimente de potasiu, antioxidante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA), administrarea de diuretice economisitoare de K^+ , gastroprotectoare și inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sub monitorizarea strictă a ionogramei, gazelor sangvine, sedimentului urinar în decursul a 24 de ore, funcției renale, ecografie renală, ECG și controlul tensiunii arteriale.

Discuții. Acest pacient reprezintă un caz rar de sindrom Bartter (SB), care a prezentat hipokaliemie, hiper calciurie și pierdere urinară a ionilor de Cl^- asociate cu hiperaldosteronism hiperreninemic și valori ale tensiunii arteriale în limitele intervalului de referință caracteristic vârstei. Sindromul Bartter se caracterizează prin dezechilibre electrolitice, cauzate de afectarea transportorilor implicați în absorbția clorurii de sodiu de la nivelul segmentului gros ascendent al AH, locul acțiunii diureticelor de ansă. Manifestările clinice atestate la acești pacienți sunt similare cu cele observate la pacienții care urmează tratamentul cu diuretice de ansă pe o perioadă mai îndelun-

gată de timp [6]. Datorită heterogenității SB, pacienții cu simptomatologie minimă pot fi descoperiți relativ târziu, majoritatea dintre ei fiind, totuși, diagnosticați în perioada copilăriei timpurii. SB poate fi diagnosticat prenatal, atunci când apare polihidramnios și se constată retard de creștere intrauterină a fătului, mulți dintre care se nasc prematur. Copiii diagnosticați precoce, de obicei, prezintă manifestări clinice și dezechilibre hidroelectrolitice mai severe [11].

Retardul staturoponderal constituie o manifestare clinică frecventă la copiii cu sindrom Bartter. Mecanismele patogenetice care se află la baza acestei manifestări nu sunt încă pe deplin înțelese, dar există studii experimentale care au demonstrat că hipokaliemia poate fi un factor causal al deficitului hormonului de creștere [12]. Tensiunea arterială normală sau joasă asociată cu secreția crescută de aldosteron este sugestivă pentru hiperaldosteronism secundar unor anomalii primare nediagnosticate. În cazul pacientei prezentate, hiperaldosteronismul asociat este o formă rezultată dintr-o hipersecreție a reninei, secundară afectării tubului renal proximal și hipovolemiei [2, 5, 6].

Din punct de vedere patogenetic, sindromul Bartter reprezintă rezultatul transportului defectuos transepitelial al Cl^- la nivelul segmentului gros ascendent al ansei Henle (AH) sau la nivelul tubului contort distal (TCD). Transportul transepitelial al Cl^- la nivelul acestei regiuni a nefronului este un proces complex, care presupune o interacțiune coordonată între cotransportorul $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ bumetanid-sensibil (NKCC2), canalele de K^+ de pe membrana luminală a nefrocitelor – ROMK (*renal outer medullary potassium channel*), canalele de Cl^- localizate pe membrana bazolaterală a nefrocitelor (ClC-Kb), precum și a altor cotransportori și canale [2]. Tot la acest nivel al nefronului, în mecanismele de transport ale electroliților și sărurilor minerale, se pare că este implicat și receptorul de sensibilitate $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (CaSR), un receptor cuplat cu o proteină G expresat pe membrana bazolaterală a nefrocitelor segmentului gros ascendent al AH. Hiper calciemia sau hiper magneziemia activează CaSR, declanșând o serie de evenimente de semnalizare intracelulară care au menirea să inhibe activitatea NKCC2 și ROMK, ceea ce determină încetinirea reabsorbției de Cl^- , micșorând astfel încărcătura electrică pozitivă intraluminală și secundară acesteia, blocarea transportului paracelular al Ca^{2+} și Mg^{2+} din lumen în circuitul sangvin. Tot acest șir de modificări electrochimice determină pierderea urinară a acestor cationi bivalenți. La nivelul TCD, transportul clorului din lumen în nefrocit are loc preponderent prin intermediul cotransportorului NaCl-tiazid-sensibil, iar transportul din sânge în lumen este mediat de canalele de Cl^- de pe membrana bazolaterală a nefrocitelor [2].

Cea mai recentă clasificare a sindromului Bartter, propusă de către Seyberth, include 5 tipuri de tubulopatii și are la bază principalele modificări anatomofiziopatologice care conduc la pierderea de săruri cu urina [5].

Tipul I (Sindromul Bartter prenatal) – este determinat de mutația în gena NKCC2(SLC12A1), localizată pe cromozomul 15q15-21. Această genă face parte din familia genelor care codifică cotransportorul $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, localizată pe porțiunea ascendentă a ansei Henle, locul de acțiune al furosemidului, motiv pentru care clinica acestei forme este similară cu cea din administrarea cronică a diureticelor de ansă. Este cea mai gravă formă clinică și se caracterizează prin polihidramnios și/sau naștere prematură, episoade de poliurie cu urină hiperosmolară și alcaloză metabolică hipokaliemică, care pot pune viața în pericol, retard staturoponderal, osteopenie, hipercalcemie și nefrocalcinoză cu debut precoce [2, 5].

Tipul II (Sindromul Bartter prenatal/neonatal) – este cauzat de mutația la nivelul genei ROMK (KCNJ1), localizată pe cromozomul 11q24-25. Proteina codificată de această genă este o proteină membranară integrală care asigură transportul activ intracelular al ionilor de K^+ , având un rol important în reglarea homeostaziei potasiului. În cadrul sindromului Bartter tip I și II, din cauza activității defecte a cotransportorului $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ și ROMK, au loc modificări ale gradientului electric intraluminal, care secundar conduc la dereglarea transportului paracelular al Mg^{2+} și Ca^{2+} , iar pacienții, deseori, prezintă hipercalcemie, hipermagneziurie și nefrocalcinoză [2, 3, 7].

Tipul III (Sindromul Bartter clasic) – este cauzat de mutații ale genei ClC-Kb, (CLCNKB). Această genă este localizată pe cromozomul 1p36 și este exprimată predominant la nivelul rinichilor și face parte din familia genelor care codifică proteinele canalelor de Cl^- voltaj dependente, localizate pe membrana bazolaterală a nefrocitelor segmentului gros ascendent al ansei Henle. Această proteină are rol important în mecanismele de concentrare a urinei prin transportul ionilor de Cl^- în interstițiu. Pacienții cu acest tip de mutație dezvoltă simptomatologie în perioada copilăriei fragede și se caracterizează prin hipokaliemie, poliurie, polidipsie, slăbiciuni musculare și creștere întârziată. De asemenea, mai poate fi hipercalcemie și nefrocalcinoză [2, 3, 7].

Tipul IV (Sindromul Bartter cu surditate neurosenzorială) – este cauzat de mutații la nivelul genei barttin (BSND). Această genă codifică sinteza subunității β a canalelor de Cl^- ClC-Ka și ClC-Kb, localizate la nivelul membranei bazolaterale a nefrocitelor tubulilor renali și epitelocitelor striei vasculare a urechii interne. Defectul ereditar al acestei gene determină dezvoltarea insuficienței renale și surditate senzorială.

Sindromul Bartter tip V (sau hipoparatiroidismul autozomal dominant) – este rezultatul unor mutații ale genei CASR, care codifică sinteza proteinei-receptor CaSR . Acest defect genetic determină dezvoltarea hipocalcemiilor autozomal dominante cu sindrom Bartter, manifestat prin micșorarea reabsorbției NaCl și creșterea excreției urinare de Ca^{2+} și Mg^{2+} [2].

Sindromul Gitelman – este o variantă a sindromului Bartter, caracterizat prin manifestări clinice tipice consu-

mului prelungit de diuretice tiazidice cu debut la copii mai mari și adulți. Este o afecțiune autozomal recesivă, cauzată de mutații ale genei SLC12A3, care codifică sinteza cotransportorului NaCl tiazid-sensibil (NCCT), activ la nivelul tubului contort distal. Pacienții, deseori, pot fi asimptomatici, prezentând slăbiciune musculară tranzitorie, dureri abdominale, simptome de iritabilitate neuromusculară sau hipokaliemie inexplicabilă. Hipocalciuria, alcaloza metabolică și hipomagneziemia sunt tipice [2].

Recent, o echipă internațională de cercetători au raportat o nouă formă a sindromului Bartter neonatal cu transmitere x-linkată, caracterizată prin polihidramnios cu prematuritate și sindrom Bartter prenatal sever, dar tranzitor. Această formă rezultă din mutația la nivelul genei MAGE-D2 , localizată pe cromozomul X, expresată în rinichiul în curs de dezvoltare. Această genă este responsabilă de sinteza antigenului D2 asociat melanomului, element esențial în reabsorbția renală a sărurilor la făt, homeostazia lichidului amniotic și menținerea sarcinii [2, 5, 8].

Sindromul Bartter este un diagnostic de excludere și, deseori, este suspectat la pacienții cu hipokaliemie inexplicabilă, alcaloză metabolică și valori ale tensiunii arteriale normale sau scăzute. Examenul fizic va scoate în evidență hipotrofia musculară, dismorfism facial caracterizat prin *facies* de formă triunghiulară, frunte proeminentă, ochi mari, frecvent strabism, și unghiurile gurii lăsate în jos. Pacienții cu SB de tip IV și V dezvoltă surditate senzorială detectată prin audiometrie. ECG poate decela semne caracteristice hipokaliemiei. La biopsia renală, deși nu este o metodă obligatorie, se identifică hiperplazia aparatului juxtaglomerular și, mai puțin frecvent, hiperplazia celulelor interstițiale medulare. Ca o consecință a hipokaliemiei cronice, pot fi prezente hialinizarea glomerulară, vacuolizarea apicală a celulelor tubului proximal, atrofia tubulară și fibroza interstițială [2, 5]. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară efectuarea testelor genetice care pot detecta mutațiile specifice.

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu sindromul Gitelman, cunoscut și ca variantă hipocalciurică a sindromului Bartter, cu vomelile inexplicabile sau sindromul de vomă ciclică, precum și cu abuzul de diuretice tiazidice [2, 5].

Tratamentul pacienților cu orice formă a sindromului Bartter presupune corecția hipovolemiei, precum și suplimentarea electroliților pierduți cu urina. Această terapie include creșterea aportului oral de fluide și sare și suplimente de clorură de potasiu. Pe lângă suplimentarea cu apă și sare, inhibarea sintezei de prostaglandină E_2 cu remedii antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) este cea mai eficientă opțiune terapeutică în tulburările poliurice de ansă, în special la nou-născuții prematuri cu depleție volemică severă nonresponsivi la alte tipuri de terapie [6, 12]. Pacienții cu leziuni ale TCD, precum cei cu sindrom Gitelman, de asemenea, trebuie să mai primească suplimente cu MgSO_4 și MgCl_2 [2], iar în cazul în care acestea sunt considerate ineficiente pot fi indicați blocanți ai

sistemului renină-angiotensină-aldosteron [12]. La pacienții cu hipostatură și zonele de creștere active poate fi inițiată terapia de substituție a hormonului de creștere [5, 6, 12].

Prognosticul bolii depinde de gradul de disfuncție al receptorului afectat, în lipsa tratamentului, morbiditatea și mortalitatea sunt semnificative. Majoritatea pacienților au retard ponderal și/sau statură mică, care poate fi corectată prin suplimentare cu preparate de K⁺, terapia cu indometacină și hormonul creșterii. Un număr redus de pacienți vor dezvolta o evoluție lentă spre boală cronică renală, cauzată de fibroza interstițială. Ei vor necesita ulterior terapie de substituție renală sau chiar transplant renal. O altă complicație severă este nefrocalcinosis, asociată frecvent cu hipercalcemia. În cazul unor diselectrolitemii semnificative se pot asocia aritmii cardiace, care, uneori, pot duce la moarte subită [13].

Concluzii. La copiii cu tulburări electrolitice persistente și inexplicabile precum hipokaliemia, hiponatriemia și hipocloremia, alcaloză metabolică și stagnarea curbei staturponderale, diagnosticul de sindrom Bartter ar trebui luat în considerare. Având în vedere repercusiunile negative ale diselectrolitemiilor, care în cazuri grave pot avea potențial letal, precum și evoluția spre boală cronică renală, diagnosticul corect și precoce constituie o condiție esențială pentru inițierea precoce a terapiei de substituție, fapt care contribuie nemijlocit la îmbunătățirea calității vieții pacientului. Terapia cu inhibitori ai sintezei de prostaglandină, inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice economisitoare de potasiu și suplimente electrolitice în doze corespunzătoare poate ameliora evoluția clinică a maladiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Amar Al Shibli, Hassib Narchi. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations; *World J Methodol* 2015 June 26; 5(2): 55-61; ISSN 2222-0682 (online).
2. William Oh, Michel Baum. Nephrology and fluid/electrolyte physiology: Neonatology questions and controversies. Third Edition, 2019, p. 327-331.
3. Karrwal K. Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum. *Clinical Pediatric Nephrology*, Third Edition, 2017, p. 826-829.
4. Robert M. Kliegman, Joseph W. St Geme, Nathan J. Blum. *Nelson textbook of pediatrics*, twenty-first edition, 2020, Chapter 549.1, 549.2.
5. Lynda A Frassetto, Lowell J Lo, Vecihi Batuman. Bartter Syndrome; Updated: May 30, 2019; <https://emedicine.medscape.com>
6. Michael Emmett, David H Ellison, et al. Bartter and Gitelman syndromes; Updated: Aug 19, 2019; www.uptodate.com
7. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KCNJ1>
8. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, Seaayfan E, Wenzel A, et al. Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. *N Engl J Med*. 2016 May 12. 374 (19):1853-63.
9. <https://rarediseases.org/rare-diseases/bartters-syndrome>
10. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008; 40(5): p. 592-9.
11. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(10):1789-1802.
12. Zhu B, Jiang H, Cao M, Zhao X, Jiang H. A novel CLCNKB mutation in a Chinese girl with classic Bartter syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):137.
13. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018. 11:291-301.
14. Yang Xuejun et al. Bartter Syndrome Type 3: Phenotype-Genotype Correlation and Favorable Response to Ibuprofen. *Frontiers in pediatrics*. 30 may, 2018; vol. 6: 153. doi:10.3389/fped.2018.00153

ANGELA CIUNTU^{1,3}, NINEL REVENCO^{1,3}, JANA BERNIC^{2,3},
TATIANA CALISTRU¹, TATIANA BUZURNIUC¹

EVOLUȚIA REFLUXULUI VEZICOURETERAL ASOCIAT CU DISFUNCȚIE A VEZICII URINARE LA COPIL (CAZ CLINIC)

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

²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

EVOLUTION OF VESICOURETERAL REFLUX ASSOCIATED WITH BLADDER DYSFUNCTION IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

Key words: vesicoureteral reflux, urinary tract infection, renal scarring, chronic kidney disease.

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common uropathy in children and is characterized by the retrograde passage of urine from the bladder into the upper urinary tract. Ongoing monitoring of the overall health and disease progression in patients with VUR and bladder-bowel dysfunction (BBD), early administration of antibacterial treatment will prevent long-term renal damage and the development of complications such as renal scarring, hypertension and end-stage renal disease (ESRD).

РЕЗЮМЕ

ЭВОЛЮЦИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА, СВЯЗАННОГО С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, инфекции мочевых путей, рубцовые изменения в почечной паренхиме, хроническая болезнь почек.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является наиболее распространенной уропатией ребенка, для которого характерен ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути. Повреждение почек и развитие осложнений таких как рубцовые изменения в почечной паренхиме, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек (ХБП) терминальной стадии может быть предотвращено применением на ранних стадиях антибактериального лечения и постоянным мониторингом состояния здоровья и развития заболевания у пациентов с ПМР и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП).

REZUMAT

Cuvinte-cheie: reflux vezicoureteral, infecții ale tractului urinar, cicatrice renale, boală renală cronică.

Refluxul vezicoureteral (RVU) este cea mai frecventă uropatie a copilului și se caracterizează prin trecerea retrogradă a urinei din vezica urinară în tractul urinar superior. Monitorizarea permanentă a stării de sănătate și a evoluției bolii la pacienții cu RVU și disfuncție neurogenă a vezicii urinare (DVU), aplicarea tratamentului antibacterian precoce permite prevenirea leziunilor renale pe termen lung și dezvoltarea complicațiilor prin cicatrice renale, hipertensiune arterială și boală renală cronică (BRC) terminală.

Introducere. Refluxul vezicoureteral (RVU) este cea mai frecventă afecțiune a copilului. Ea se caracterizează prin fluxul retrograd de urină acumulată în vezica urinară spre calicele renale sau către rinichi (reflux intrarenal) prin unul sau ambele uretere din cauza incompetenței mecanismului de valvă al joncțiunii uretero-vezicale sau ca urmare a anomaliilor anatomice la nivelul vezicii urinare și al uretrei posterioare [1, 2].

În funcție de etiologie, RVU poate fi clasificat în două tipuri: primar și secundar. RVU primar se dezvoltă ca urmare a unui mecanism de prevenire deteriorat sau imatur din cauza anomaliilor congenitale anatomice sau funcționale. RVU secundar se datorează unui defect al acestui mecanism de prevenire cauzat de obstrucția organică și/sau disfuncția neurologică (valvă uretrală posterioară, diverticul uretral anterior, hipoplazie uretrală și vezică neurogenă) la nivelul tractului urinar inferior [3].

În funcție de momentul apariției, RVU poate fi *pasiv* – apare la umplerea pasivă a vezicii urinare, indiferent de timpul micțiunii, *activ* – apare în timpul golirii vezicii urinare, și *mixt* – se înregistrează și în timpul umplerii vezicii urinare, și în timpul micțiunii. Conform clasificării efectuate de Grupul Internațional de Studiu al RVU, există cinci grade de reflux, în funcție de umplerea retrogradă a sistemului colector renal și de gradul dilatării acestuia [4].

RVU apare la 36-56% dintre copiii cu infecții ale tractului urinar (ITU), iar rata de detecție crește odată cu vârsta mai timpurie a debutului ITU; RVU a fost detectat la 70% din pacienții cu ITU dacă debutul a fost la vârstă fragedă, 25% cazuri – debutul la vârsta de 4 ani, 15% – debutul la vârsta de 12 ani și, respectiv, 5,2% la vârsta adultă.

RVU apare în mai mult de 46,0% cazuri, fiind o complicație frecventă a malformațiilor renourinare la pacienții cu ureter dublu și în 16,1% cazuri la cei cu obstrucție a joncțiunii pielo-ureterale. Studii prin metaanaliză au demonstrat că 24% din 770 de pacienți cu agenezie renală unilaterală au prezentat RVU [5].

RVU constituie un factor de risc pentru pielonefrită recurentă și cicatrice renale ulterioare [6]. Riscul de cicatrice renale crește odată cu severitatea refluxului. Conform studiului *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), a existat o creștere a cicatricelor 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 [7].

Metaanaliza studiilor recente a demonstrat că prevalența disfuncției vezicii urinare la pacienții cu RVU primar a variat de la 18 la 91% [8, 9].

Scopul studiului este de a prezenta particularitățile clinico-evolutive ale refluxului vezicoureteral, asociat cu disfuncția vezicii urinare.

Material și metode. Un pacient, în vârstă de 11 ani de sex masculin, a fost internat în IMSP IM și C cu acuze la febră (până la 39°C), disurie, dureri suprapubiene,

micțiuni rare, senzație de disconfort la urinare. Potrivit anamnezei bolii, copilul este bolnav timp de 5 ani, când au apărut primele simptome ale bolii: febră până la 39-40°C, dureri abdominale și suprapubiene, micțiuni rare, fiind examinat uro-nefrologic și stabilit diagnosticul clinic de reflux vezicoureteral bilateral, gradul I, pielonefrită recidivantă, funcția rinichilor păstrată. A urmat tratament cu uroseptice. Copilul provine din a III-a sarcină, a III-a naștere, născut la termenul de 40 de săptămâni, cu greutatea la naștere de 3750 g și lungimea 55 cm. Examenul clinic relevă tegumente roz-pale, curate. Auscultativ, zgomotele cardiace sunt clare, ritmice, sonore. FCC – 72 b/min, T/A – 105/75 mmHg. La palpație, abdomenul suplu, moale, sensibil în regiunea suprapubiană. Semnul Giordano – pozitiv, preponderent pe dreapta. Micțiunile rare (2-3 ori 24 h), cu efort; senzație de disconfort la urinare.

Rezultate. Hemoleucograma: hemoglobina – 120 g/l; eritrocite – $4,0 \times 10^{12}/L$; IC – 0,92; leucocite – $9,2 \times 10^9/L$; nesegmentate – 9%; segmentate – 51%; eozinofile – 4%; limfocite – 32%; monocite – 4%; VSH – 9 mm/h. Analiza biochimică a sângelui: ureea – 6,7 mmol/l; creatinina – 46 mmol/l; rata de filtrație glomerulară (RFG) – 105 ml/min/1,73 m². Sumarul urinei pe fondul tratamentului cu uroseptice – fără modificări. Urocultura: creștere bacteriană nu se atestă. Ultrasonografia tractului urinar: rinichiul drept 86 x 41 mm, parenchimul – 12 mm, bazinetul pe dreapta – 10 mm, ureter jos – 7 mm; rinichiul stâng – 104 x 44 mm, parenchimul – 12 mm, bazinetul – 14 mm, ureter jos – 12 mm, multiple ecouri liniare în vezica urinară, pereții cu contur dublu.

Cistouretrografia micțională: La umplerea pasivă a vezicii urinare date de RVU nu se decelează. În timpul micțiunii se înregistrează RVU, gr. V pe dreapta, gr. II pe stânga, activ. Uretra contrastată, fără modificări patologice (fig. 1).

Urografia intravenoasă, proba ortostatică: Sistemul calice-bazinet bilateral dilatat, deformat. Uretere contrastate, hipotone bilateral. Ureterohidronefroză bilaterală, gr. II pe dreapta, gr. III pe stânga (fig. 2).

Scintigrafia dinamică renală: Rinichiul stâng se vizualizează în loc tipic, conturul clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulată pronunțată, nivelul de acumulare normal. Procesul filtrării glomerulare și evacuării RF-ului încetinit. Reținerea îndelungată a PRF în calice, bazinet și de-a lungul ureterului. Rinichiul drept se vizualizează în loc tipic, conturul clar, mărit în dimensiuni. Repartizarea PRF neregulată, nivelul de acumulare scăzut moderat. Reținerea îndelungată a PRF în calice, bazinet și de-a lungul ureterului.

Datele evolutive, clinice și paraclinice au permis stabilirea diagnosticului clinic: Reflux vezicoureteral bilateral, gradul V pe dreapta, gradul II pe stânga. Ureterohidronefroză bilaterală, gradul II pe dreapta, gradul III pe stânga. Pielonefrită cronică, evoluție recidivantă cu dereglarea funcției de filtrație și excreție. Nefroscleroză pe dreapta. Vezică urinară neurogenă hipotonică, hiporeflexă.

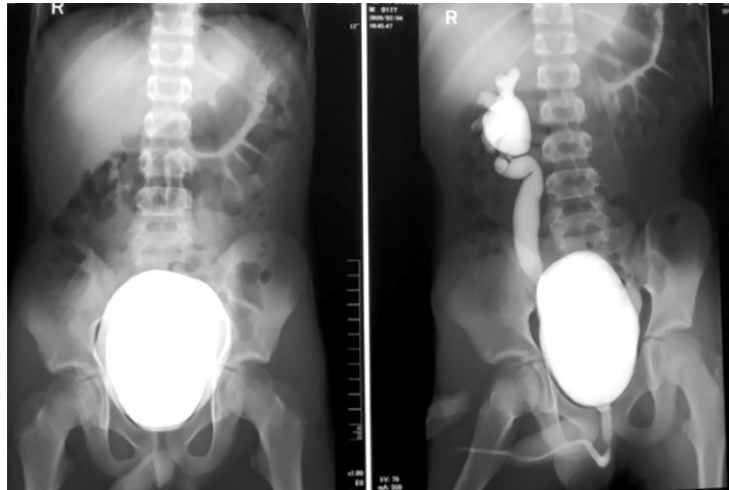


Fig. 1. Cistouretrografie micțională. La umplerea pasivă a vezicii urinare date de RVU nu se decelează. În timpul micțiunii se înregistrează RVU, gr. V pe dreapta, gr. II pe stânga, activ. Uretra contrastată, fără modificări patologice



Fig. 2. Urografie i/v, proba ortostatică. Sistemul calice-bazinet bilateral dilatat, deformat. Uretere contrastate, hipotone bilateral. Ureterohidronefroza bilaterală, gr. II pe dreapta, gr. III pe stânga

A fost administrat tratament cu cefotaxim, furagin, neiromidin, aevit, nefroprotectoare. Cu ameliorare clinico-paraclinică copilul a fost externat la domiciliu, indicându-se continuarea tratamentului cu uroseptice și nefroprotectoare, monitorizarea sedimentului urinar și a funcției renale.

Pentru evaluarea clinico-paraclinică și aprecierea tacticii de tratament pacientul a fost internat repetat în serviciul de urologie al IMSP, IMȘC, CNȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Cistografia micțională a determinat faza de umplere a vezicii urinare cu contur neregulat, dublu al vezicii urinare, ceea ce relevă persistența vezicii urinare neurogene (fig. 3). Cistografia micțională efectuată în timpul micțiunii a evidențiat conturul regulat al vezicii urinare; reflux vezicoureteral nu a fost înregistrat.

Uretra era contrastată pe tot traiectul, fără modificări patologice evidente (fig. 4).



Fig. 3. Cistografie micțională. Contur dublu, neregulat al vezicii urinare



Fig. 4. Cistografie micțională. Reflux vezicoureteral nu se înregistrează. Uretra contrastată pe tot traiectul

Pacientul a fost externat la domiciliu cu ameliorare clinică-paraclinică și următoarele recomandări: Regim forțat al urinării la fiecare 2-3 ore, cu excepția perioadei nocturne, Furagini 1-2 mg/kg/24h, nefroprotectoare, Neiromidin, electroforeză în regiunea vezicii urinare cu Sol. Prozerine 0,01% nr. 10, Stimularea vezicii urinare cu unde sinusomolare nr. 10 și reevaluare în dinamică după 3 luni.

Discuții. Datele unei metaanalize a nouă studii observaționale ce au inclus 1280 de copii cu ITU primare, au evidențiat un risc mai mare de cicatrice renale la copiii cu RVU, comparativ cu copiii fără RVU (41% vs 17%), riscul majorându-se odată cu creșterea gradului RVU. Prezența RVU gradul IV sau V a fost cel mai puternic predictor al cicatricelor renale, deși doar 4% dintre pacienți au prezentat acest grad de reflux [10].

Conform mai multor studii clinice, screeningul cu ultrasunete al rinichilor în 46-60% cazuri nu a detectat anomalii renourinare la pacienții cu RVU, ele fiind detectate doar la cistografia micțională. Precizia diagnosticării RVU bazată pe prezența/absența anomaliilor la ultrasonografia renală este redusă, având o sensibilitate de 18-46%, specificitate de 76-88%, valoare predictivă pozitivă de 24-66% și valoare predictivă negativă de 71-83% [11]. Cistografia micțională este standardul principal utilizat în diagnosticarea RVU. Oferă informații anatomice detaliate, permițând determinarea prezenței/absenței RVU, precum și date privind 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 cicatricelor renale la pacienții cu RVU [1]. Rata de rezoluție spontană a RVU la copiii cu vârste cuprinse între 1-4 ani a fost de 50%, cu o rată ușor mai mare pentru fete; rata a constituit 71% dacă RVU a fost de gradele I-III și 28% în cazul RVU de gradele IV-V; rata de rezoluție a fost ridicată la sugari, iar RVU a fost rezolvat cu o rată anuală de 9% după vârsta fragedă. De asemenea, supravegherea timp de 2 ani a demonstrat o rată de rezoluție spontană de 51% (72% pentru gradul I, 61% pentru gradul II, 49% pentru gradul III și 32% pentru gradul IV-V). Rata de rezoluție a fost mai mare atunci când gradul RVU era mai mic, RVU era bilateral (comparativ cu tipul unilateral), pacienții aveau vârste mai mici și RVU a fost detectat prin screening la pacienții cu hidronefroza fetală sau RVU familial suspectat [1].

Studii recente au demonstrat eficacitatea profilaxiei antibacteriene continue (PAC) în reducerea ITU recurente și importanța identificării RVU ca rezultat al ITU. O metaanaliză a șase studii care au evaluat eficacitatea PAC în rândul copiilor cu RVU fără dilatație (gradele I-II) și RVU dilatativ (gradele III-IV) a constatat că profilaxia cu antibiotice conferă un efect protector în ITU recurente la copiii cu RVU de grad înalt și scăzut [12].

Conform studiului *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), cel mai mare studiu controlat, dublu orb, multicentric, efectuat la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-27 de luni cu RVU de gradele I-IV, aflați la prima sau a doua ITU febrilă/asimptomatică, profilaxia ar trebui să aibă un caracter selectiv, bazat pe riscul de recurență al ITU. Astfel rata incidenței noilor cicatrice renale este identică în grupul copiilor cu sau fără profilaxie. Conform rezultatelor acestui studiu, profilaxia antibacteriană reduce riscul recurențelor cu 50%, în special la copiii cu ITU febril sau RVU dilatativ [7].

Un alt studiu, realizat de Hari și colab., a dat rezultate opuse metaanalizei. Astfel, datele studiului nominalizat au evidențiat o creștere cu 14,8% a riscului absolut de ITU la copiii care au fost supuși profilaxiei continue cu trimetoprim-sulfametoxazol, în comparație cu copiii care au primit placebo [13].

Cea mai recentă revizuire Cochrane asupra intervențiilor în RVU primar relevă că profilaxia cu antibiotice a avut o influență nesemnificativă asupra riscului de afectare renală pe termen lung la pacienții cu RVU monitorizați prin scanarea cu DMSA [14].

Studiile efectuate de Shaikh și colab. au demonstrat că pacienții cu RVU în asocieră cu disfuncții ale vezicii urinare (DVU) au cea mai mare rată de ITU recurente, comparativ cu cei cu RVU sau DVU [15]. O metaanaliză recentă a relevat un risc aproape de două ori mai mare al ITU recurente la pacienții cu RVU și DVU coexistente, comparativ cu pacienții ce prezentau doar RVU [9].

Reanalizând datele trialului RIVUR, Wang și colab. au arătat că profilaxia cu antibiotice este mai benefică în grupul de pacienți cu DVU, comparativ cu grupul fără DVU. Astfel, este extrem de importantă evaluarea copiilor pentru depistarea DVU în grupul care prezintă ITU, chiar și în prezența altor factori de risc anatomici, înainte de a decide strategia de management [16].

După rezoluția RVU, fie spontan sau prin intervenție chirurgicală, evaluarea clinică-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 la scanarea cu DMSA [17].

Concluzii. RVU și DVU sunt factori de risc pentru ITU recurente, mai ales atunci când apar în combinație. Monitorizarea permanentă a stării de sănătate și a evoluției bolii la pacienții cu RVU și DVU, aplicarea tratamentului antibacterian va permite prevenirea leziunilor renale pe termen lung și dezvoltarea complicațiilor prin cicatrice renale, hipertensiune arterială și boală renală cronică (BRC) terminală. Strategiile de prevenire a ITU recurente la pacienții cu RVU includ profilaxia antimicrobiană și tratamentul DVU.

BIBLIOGRAFIE

1. Miyakita H., Hayashi Y., Mitsui T., et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteralreflux. *International Journal of Urology*.2020; 27: 480-490.
2. Antoine E. Khoury., Darius J. Băgli. Vesicoureteral Reflux. Campbell Walsh Urology. 2016; Chapter 137: 11^a Edition.
3. Khoury AE., Beagli DJ. Vesicoureteral Reflux. Campbell-Walsh Urology, Vol. 4, 10th edn. Philadelphia, Saunders. 2011, p.704.
4. Lebowitz RL., Olbing H., Parkkulainen KV., et al. International Reflux Study in Children: international system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-9.
5. Westland R., Schreuder MF., Ket JC., van Wijk JA. Unilateral renal agenesis:a systematic review on associated anomalies and renal injury.*Nephrol.Dial. Transplant*.2013;28: 1844-55.
6. 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.
7. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A., Greenfield SP., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014; 370:2367.
8. Gaither TW., Cooper CS., Kornberg Z., Baskin LS., Copp HL. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*.2018; 141:e20172797.
9. Meena J., Mathew G., Hari P., et al.Prevalence of Bladder and Bowel Dysfunction in Toilet-Trained Children With Urinary Tract Infection and/or Primary Vesicoureteral Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis.*Front. Pediatr*.2020Mar 31;8:84.
10. 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; 168:893.
11. Kovanlikaya A., Kazam J., Dunning A., et al. The role of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux. *Urology*. 2014;84: 1205-10.
12. de Bessa J. Jr., de Carvalho Mrad F. C., Mendes E.F. et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2015; 193(5Suppl): 1772-7.
13. Hari P., Hari S., Sinha A. et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30: 479.
14. Williams G., Hodson EM., Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 20;2:CD001532.
15. Shaikh N., Hoberman A., Keren R., et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*.2016. 137:e20152982.
16. Wang ZT., Wehbi E., Alam Y., Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *J Urol*.2018;199:1608-14.
17. Peters CA., Skoog SJ., et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *AUA Journals*. 2017,p.30.

ION ILICIUC, IGOR IVANES

**SINDROMUL WEST – EPILEPSIA COPILULUI MIC:
TRATAMENTUL DEFINITIV PRIN ACCELERAREA
MATURAȚIEI SISTEMULUI NERVOS.
CAZ CLINIC**

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

SUMMARY

**WEST SYNDROME - EPILEPSIA OF SMALL CHILD: TREATMENT ACCORDING INTENSIFICATION
OF DEVELOPMENT OF NERVOUS SYSTEM.
CLINICAL CASE.**

Key words: epilepsy, child, metabolic treatment.

Epilepsy is a dangerous pathology, which if not treated in time, epileptic seizures become more aggressive and can result in a tragic end - the patient becomes disabled or dies. The principal cause of epilepsy in children is intrauterine immaturity of the brain. The trigger factors of seizures decompensate the weak (fragile), immature place in the brain, causing a „short circuit bioelectric” with destruction of hundreds and thousands of neurons and nerve fibers, forming an epileptic crater. The early prophylaxis of epilepsy and other various pathologies of the nervous system should be started in the intrauterine period by accelerating the maturation of the brain by administering to the pregnant mothers unsaturated fatty acids, essential phospholipids, essential amino acids. The classic treatment, recommended by the International League for Combating Epilepsy, is based exclusively on antiepileptic drugs. The metabolic treatment of epilepsy helps to eliminate the epileptic outbreak, to decrease the duration of treatment and the dose of the antiepileptic drugs, to reduce the toxicity of antiepileptic drugs, to improve the lost acquisitions by the child (motor, cognitive functions, speech). The metabolic treatment of epilepsy in children should be put on the same scale as antiepileptic drugs and the ketogenic diet (low in carbohydrates).

РЕЗЮМЕ

**WEST СИНДРОМ - ЭПИЛЕПСИЯ РАННЕГО ДЕТСТВА:
ЛЕЧЕНИЕ ПУТЕМ УСКОРЕНИЯ СОЗРЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Ключевые слова: эпилепсия, дети, метаболическое лечение.

Эпилепсия чрезвычайно опасная патология, которая, если вовремя не лечить, эпилептические припадки становятся более агрессивными и могут закончиться трагически - пациент становится инвалидом или умирает. Основная причина эпилепсии у детей - внутриутробная незрелость головного мозга. Триггер факторы эпилепсии декомпенсируют слабый, незрелый участок мозга, вызывая «биоэлектрическое короткое замыкание» с разрушением сотен и тысяч нейронов и нервных волокон, образуя эпилептический кратер. Раннюю профилактику эпилепсии и других различных патологий нервной системы следует начинать во внутриутробном периоде с ускорения созревания мозга путем назначения беременным женщинам ненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, незаменимых аминокислот. Классическое лечение, рекомендованное Международной Лигой Борьбы с Эпилепсией, основано исключительно на противоэпилептических препаратах. Метаболическое лечение эпилепсии направлено на более быстрое устранение эпилептического очага, уменьшение продолжительности лечения и дозы противоэпилептического препарата, снижение токсичности противоэпилептических препаратов, более быстрое улучшение утраченных ребенком приобретений (двигательных, когнитивных функций, речи). Метаболическое лечение эпилепсии у детей следует поставить на одну ступень с противоэпилептическими препаратами и кетогенной диетой (с низким содержанием углеводов).

Epilepsia sau **boala neagră** este o patologie extrem de periculoasă, care, dacă nu este tratată la timp, accesele epileptice devin mai agresive și se poate solda cu un sfârșit tragic - bolnavul se invalidizează sau decedează.

După datele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), de epilepsie suferă 1-2% din populația globului pământesc [1]. Însă apogeul de incidență a epilepsiei revine copiilor de vârstă mică, între 0-3 ani, convulsiile la nou-născuți și convulsiile febrile la sugari pot ajunge la 4-14% după datele diferitor autori [2-8].

Anume la această vârstă se întâlnesc și cele mai grave stări epileptice (status epilepticus) - pusee de accese epileptice, care se repetă unul după altul, sau fără întrerupere mai mult de 5 minute și care pot duce la decorticație, decerebrație cu invalidizarea gravă a copilului sau deces.

Prin studiul bolnavilor cu epilepsie, mai bine de 40 de ani am ajuns la concluzia:

1. Cauza principală ce stă la baza apariției epilepsiei la copii este imaturația intrauterină a creierului, care se manifestă prin diverse și multiple microanomaliile sau macroanomaliile de dezvoltare a creierului la embrion și făt, descrise pe larg în literatura de specialitate [1, 4, 5, 7, 8];
2. Factorii declanșatori ai convulsiilor (virozele acute, febra, traumele craniocerebrale, intoxicațiile acute, stările stresante etc.) nu fac altceva decât să decompenseze locul slab (fragil), imatur din creier, provocând un „scurt circuit bioelectric” cu distrugerea a sute și mii de neuroni și fibre nervoase, formând astfel un crater epileptic. Cu fiecare erupție (convulsie sau status epilepticus), acest vulcan își mărește suprafața, ocupând teritoriul noi și sănătoase din creier, înlocuindu-l cu țesut conjunctiv, până când creierul moare definitiv. Deci la început vom avea neuron epileptic (imatur-anomalic), apoi focar (crater) epileptic, multifocare epileptice și, în sfârșit, creier epileptic cu pierderea celor 3 funcții de bază: motorică, vegetativă și cea supremă - psihică [5];
3. Reieșind din cele spuse mai sus, *profilaxia precoce* a epilepsiei și a altor diverse patologii ale sistemului nervos trebuie începută în perioada intrauterină prin accelerarea maturației creierului (lichidarea microanomaliilor de dezvoltare ale lui) administrând mameleor gravide acizi grași nesaturați, fosfolipide esențiale, aminoacizi esențiali (uleiuri vegetale, 4-5 nuci și 1 ou de găină pe zi etc., ce servesc ca material de construcție pentru creier, dar și a unei suspensii metabolice, polimicroelemente și polivitamine, în special celor cu probleme de sănătate - stări stresante, anemie, viroze acute, toxicoze prelungite a gravidei, pielonefrite cronice și alte boli somatice, eminențe de avort, nașteri premature, sarcină urmată după unul sau mai multe avorturi, alcoolism, tabagism și alte intoxicații cronice etc. [5]);
4. Tratamentul clasic, recomandat de Liga Internațională pentru Combaterea Epilepsiei, se bazează exclusiv pe preparatele antiepileptice. Ce fac aceste preparate care

sunt și destul de toxice pentru copii? Preparatele antiepileptice doar suprimă focarul epileptic ca să nu apară noi convulsii și tratamentul durează ani de zile, uneori 5-7-10 și mai mulți ani până când, odată cu maturația creierului, se „lichidează, se tincuiește” și focarul epileptic și boala practic dispăre. Dar, uneori, aceste preparate antiepileptice nu sunt efective chiar dacă se administrează câte 2-3 remedii medicamentoase concomitent, doar crește toxicitatea lor, care frânează și mai mult maturația în timp și spațiu al creierului.

Astfel, în acest scop, *am introdus un nou concept în tratamentul patologiilor sistemului nervos la copii, inclusiv a epilepsiei prin „accelerarea maturației sistemului nervos la copii cu preparate metabolice”. În așa fel, am redus de câteva ori durata tratamentului și dozelor toxice a preparatelor antiepileptice, iar în unele cazuri copiii au fost tratați mai departe numai cu preparate metabolice absolut inofensive pentru copii.*

Pentru a demonstra cele spuse mai sus, vă prezentăm un caz de tratament metabolic al unei forme din cele mai grave de epilepsie întâlnită la copii - Sindromul West, care doar cu preparate antiepileptice nu se tratează.

Sindromul West este o formă gravă de epilepsie întâlnită la sugari și copii de vârstă mică și se caracterizează, de obicei, prin spasme infantile de tip salaam - „închinăciuni ale musulmanilor”, adică căderea capului și trunchiului înainte, flexia mâinilor, cu pierderea pe câteva secunde a cunoștinței și care se repetă de câteva ori pe zi, uneori până la 10-25-50 și mai multe pusee în 24 de ore. Aceste accese, dacă se repetă frecvent, duc rapid la distrugerea creierului (în câteva luni), invalidizarea sau moartea copilului.

La noi în popor îi mai ziceau „strânsul”. Moașele așa își „linișteau părinții” - dacă pe sugar îl apuca strânsul, tratament nu avea și sfătuiau mamele să lase copilul să moară, deoarece fiecare acces duce la distrugerea a sute sau mii de neuroni care nu se mai restabilesc și treptat creierul copilului se înlocuiește cu țesut conjunctiv, invalidizând copilul atât fizic, cât și mental. Uneori, așa bolnavi decedează în status epilepticus de stop respirator și cardiac.

Etiologie. Sindromul West este o boală multifactorială (polietologică), adică mai mulți factori nocivi acționează asupra dezvoltării intrauterine a creierului cu preponderență în perioada embrionară, când creierul se dezvoltă ca structură cel mai intens. Anume în această perioadă pot apărea diverse microanomaliile sau macroanomaliile de dezvoltare a creierului. Dintre cele mai frecvente anomalii de dezvoltare a creierului, întâlnite la așa bolnavi, sunt hipoplaziile lobilor frontali, lărgirea spațiilor subarahnoidiene și ventriculomegaliile, hipoplazia sau agenezia corpului calos, asimetria de dezvoltare a emisferilor creierului, tulburările de migrare și diferențiere neuronală etc.

Ca factori trigger sau de declanșare a acceselor epileptice sunt infecțiile virale, febra, traumele craniocerebrale, diverse intoxicații și stările stresante.

În patogenia bolii, care nu este cunoscută până la sfârșit, un rol hotărâtor îl au tulburările în metabolismul neuro-mediatorilor, unde este dereglat echilibrul dintre neuro-mediatorii excitatori și cei inhibitori cu prevalența celor excitatori, cât și tulburările proceselor imune și autoimune cu apariția autoanticorpilor către antigenul creierului. La baza acestor tulburări se află imaturația celulelor și fibrelor nervoase prin diverse microanomalii de dezvoltare intrauterină. Glucocorticoizii care grăbesc maturația celulelor și fibrelor sistemului nervos și inhibă formarea

nu mai reacționa adecvat la cei din jur, era absent și nu-l interesau jucăriile îndrăgite, nu zâmbea și nu urmărea obiectele din jur). În timpul sarcinii, mama a suportat două viroze în formă ușoară, fără tratament antiviral în primul trimestru, anemie. Copilul a fost investigat: atât analiza generală a sângelui și urinei, cât și biochimia sângelui fără semne patologice. EEG (electroencefalograma) la așa bolnavi este foarte dezorganizată în toate sectoarele creierului și este caracteristic traseul hipsaritm (vezi fig. 1) - unde lente hipervoltate, polimorfe

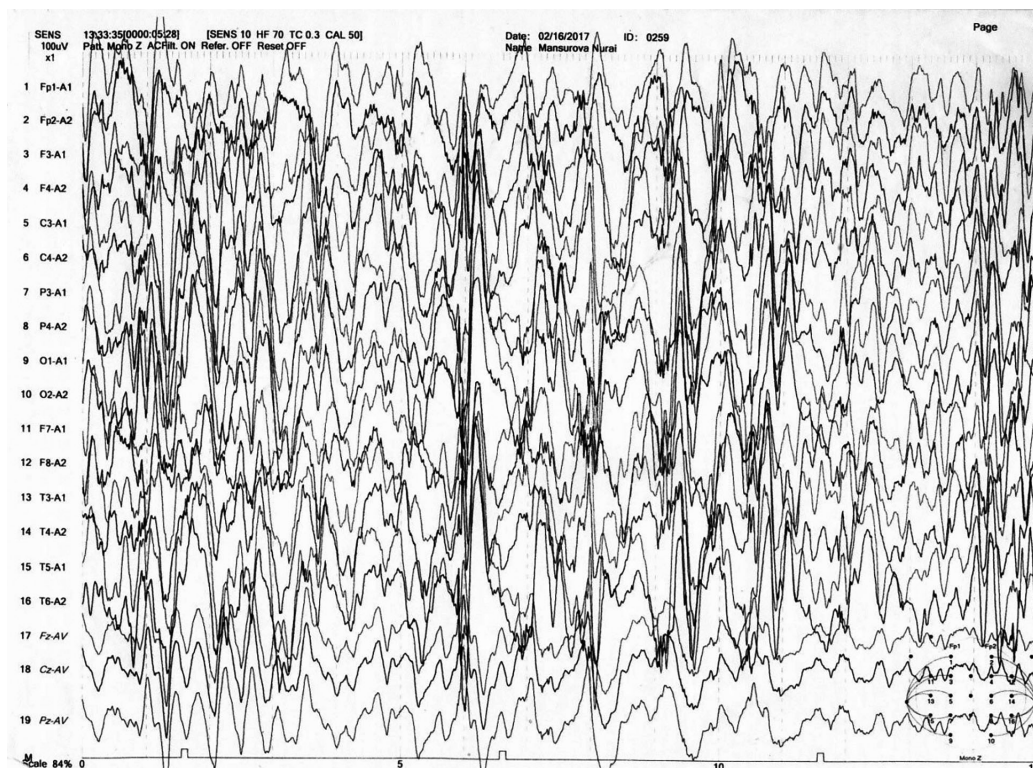


Fig. 1. EEG caracteristică pentru Sindromul West. Traseul hipsaritm - unde lente hipervoltate, polimorfe intricate de impulsionare epileptoidă, valuri ascuțite, complexe de spike și polispike

de autoanticorpi, ce blochează funcțiile creierului și duc la distrucția lui, sunt foarte efectivi în cazul Sindromului West, dar și în alte forme de epilepsii la copii de vârstă fragedă.

Prezentăm un caz clinic, drept confirmare a celor expuse anterior:

Copilul N., în vârstă de 7,5 luni, nu ține capul, nu stă pe șezute, nu reacționează la cei din jur, periodic până la 30 de ori în 24 de ore, apar accese pe câteva secunde sub formă de spasme în flexie - de tip „salaam” - căderea capului și trunchiului înainte, flexia membrelor superioare, pierderea cunoștinței. Până la vârsta de 6 luni, din spusele părinților, copilul s-a dezvoltat conform vârstei: la 3 luni ținea capul, la 6 luni începea să se așeze. La sfârșitul lunii a 6-a a suportat o viroză cu febră, după care s-au început accesele. Timp de o lună a pierdut achizițiile fizice (nu ținea capul, nu ședea, tonusul muscular s-a diminuat difuz, mișcărilor în membre au devenit limitate și necoordonate), precum și cele psihice (copilul

intricate de impulsionare epileptoidă, valuri ascuțite, complexe de spike și polispike.

EEG la acest copil a fost efectuată în incinta IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Tratament. S-au administrat șase injecții de Sinacten depot, suspensia metabolică, Depakin doar 20 mg/kg (nu 40-60 mg/kg, iar unii autori recomandă și 100 mg/kg în această formă de epilepsie) și doar până la 3 luni, nu ani de zile, microelemente sub formă de Neovita Ca+Vit. D, aminoacizi esențiali (botamin) și dexametazon începând cu 0,1 mg/kg în scădere treptată timp de 2,5 luni. Accesele epileptice au dispărut după 3 zile de tratament și nu s-au mai repetat. După o lună de tratament, EEG s-a îmbunătățit considerabil (Figura 2).

➤ Se menține în regiunea occipitală pe stânga impulsionare epileptică - complexe de val ascuțit, undă lentă înregistrată unilateral, frecvența joasă, în faza a II-a nu se repetă;

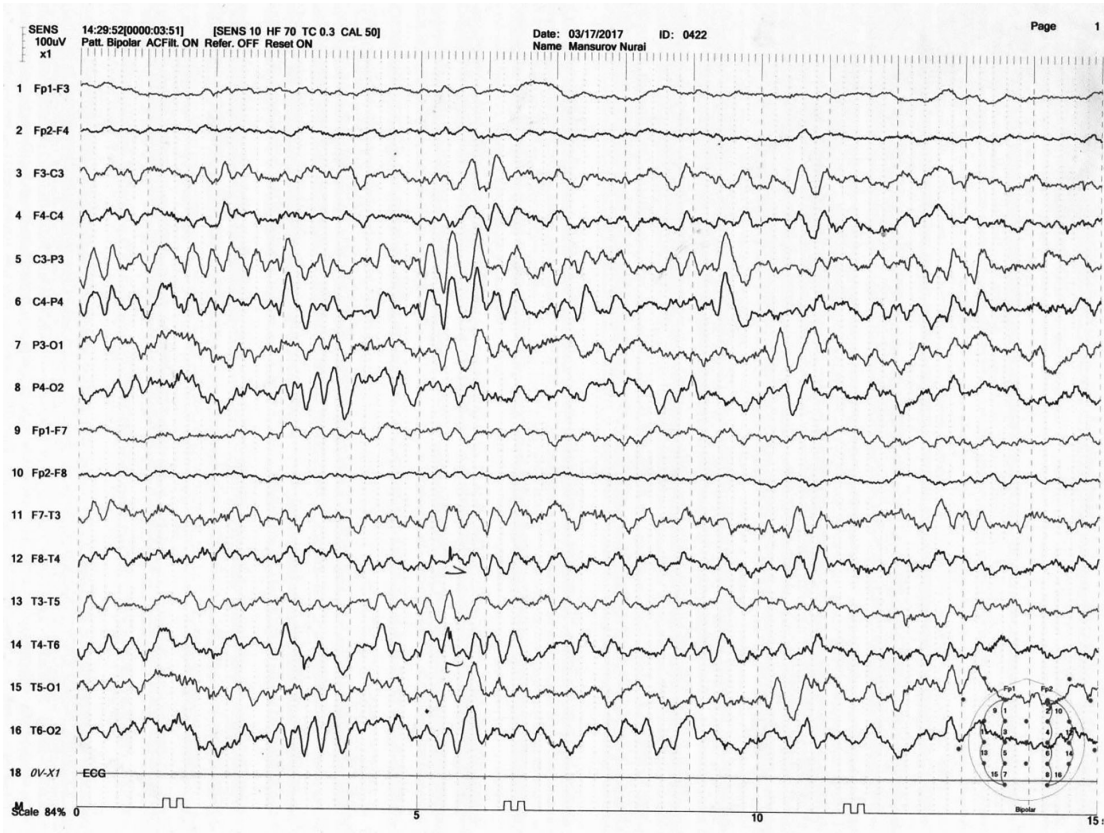


Fig. 2. Rezultatele post-tratament

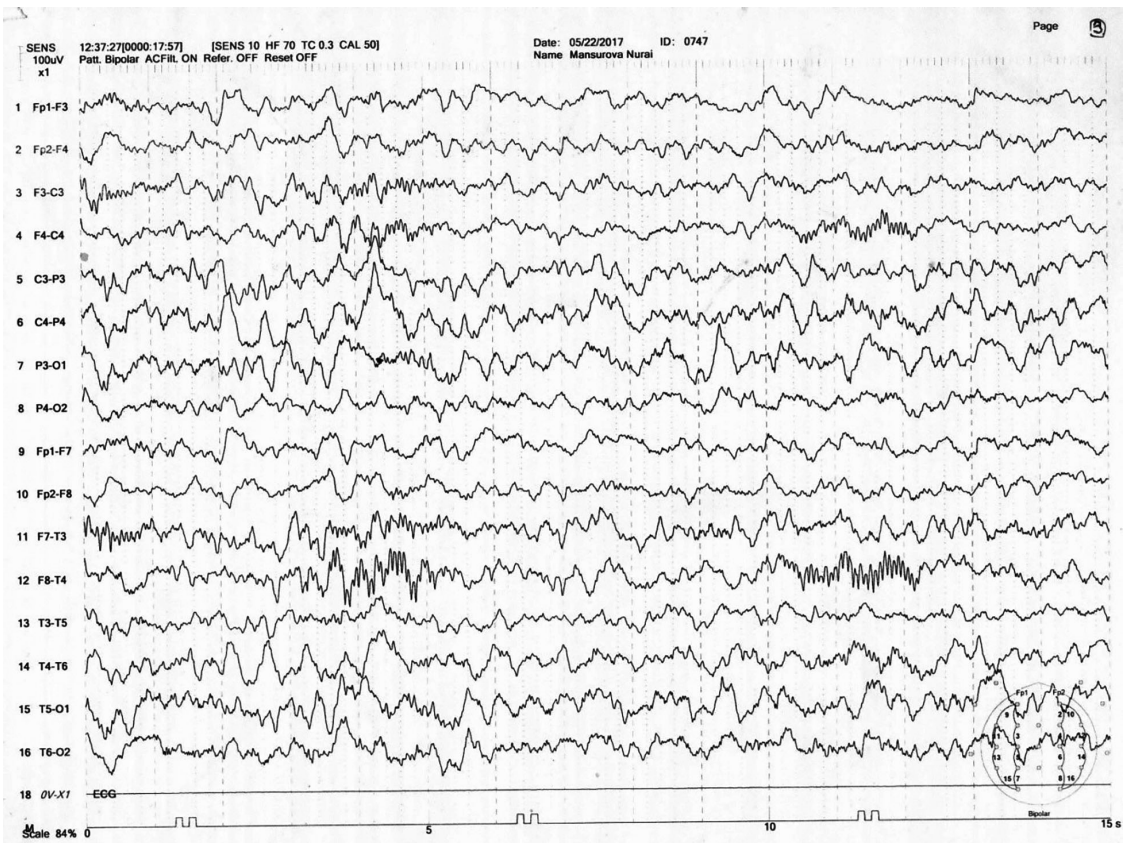


Fig. 3. Rezultatele post-tratament

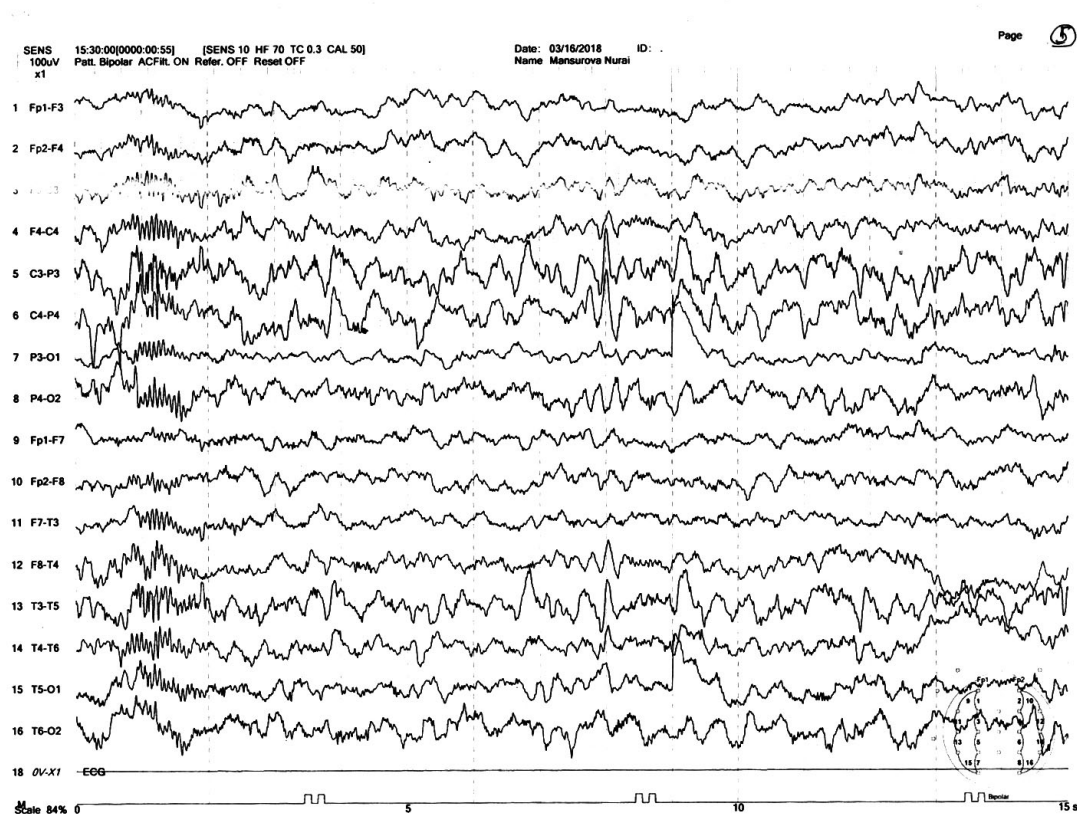


Fig. 4. Evaluarea EEG după un an de tratament

- În regiunea Ta- Tm dextra, vârfuri cu caracter epileptoid, înregistrate unilateral, nu se repetă în faza II;
- În faza II, în regiunea occipitală bilateral, sincron și simetric apar complexe de polivârf, urmat de undă lentă, rar înregistrată.

După 3 luni de tratament, starea copilului s-a îmbunătățit – a devenit mai activ, se interesa de cei din jur, a început să zâmbească. Tabloul EEG practic a revenit la normalitate (Figura 3).

După un an de tratament cu preparate metabolice, copilul era practic sănătos și EEG era normală, accesele nu s-au mai repetat (Figura 4).

Concluzii

1. Tratamentul metabolic al epilepsiei are ca scop lichidarea mai rapidă a focarului epileptic, scăderea duratei de tratament și a dozei preparatului antiepileptic, micșorarea toxicității preparatelor antiepileptice prin îmbunătățirea proceselor metabolice, inclusiv a funcției de dezintoxicare a ficatului (compoziția suspensiei metabolice e benefică și pentru ficat, plămâni, rinichi etc.), ameliorarea mai rapidă a achizițiilor pierdute de către copil (funcțiile motore, cognitive, precum și a vorbirii);
2. Tratamentul metabolic al epilepsiei la copil trebuie pus pe același cântar cu preparatele antiepileptice și dieta cetogenică (săracă în glucide).

BIBLIOGRAFIE

1. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. Oxford, N.Y. Mackeith Press, 1992, 1363 p.
2. Groppa St., Coropceanu D. Sindroamele epileptice. Chișinău, 2005, 42 p.
3. Schneble H, Ernst J.P. Compendium Antiepileptic drugs, Epilepsy Center Kork D-77694, The German Section of the Internațional League Against Epilepsy, 3rd international edition, 85 p.
4. Freeman J.M. Prenatal and Perinatal factors associated with Brain disorders. Publication of National Institute of Child Health and Development. Washington DC, 1985, nr. 85, 1149 p.
5. Iliciuc I., Diaconu V., Călcâi C. Epilepsia copilului mic. Chișinău, 2008, 248 p.
6. Immune -Mediated Disorders of the Central Nervous in Children Ed-s by Angelini L., Bandare M., Martini A., Eastleigh, England, 2002, 284 p.
7. Popescu V. Neurologie pediatrică, Pediatric Neurology. București, 2001, vol. I-II, 1185 p.
8. Volpe J.I. Neurology of newborn. Third edition, Philadelphia, London et al. W.P. Saunders compani 1995, 862 p.

NINEL REVENCO^{1,2}, SILVIA FOCA², ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2},
LARISA ZIAEV^{1,2}, TATIANA TUREA^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE BOLII BEHCET LA COPII – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PARTICULARS OF BEHCET PEDIATRIC SYNDROME - CLINICAL CASE PRESENTATION

Key words: vasculitis, children, mouth ulcers, eye damage, genetic predisposition, HLA-B5.

Behcet's disease is a multisystemic disease of unknown etiology. Behcet's disease is named after the Turkish dermatologist Hulusi Behçet, who in 1937 described a syndrome of recurrent foot-and-mouth disease, genital ulcers, and uveitis that lead to blindness. Although the cause of the disease is still unknown, it has become known as a rare, chronic, auto-immune and multi-systemic autoinflammatory disease, with a heterogeneity of clinical manifestations. Although BD is commonly seen in the second or third decades, the initial symptoms appear under the age of 16 in 4%-26% of patients.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СИНДРОМА БЕХЧЕТА - ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключевые слова: васкулит, дети, язвы во рту, поражение глаз, генетическая предрасположенность, HLA-B5.

Болезнь Бехчета, мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. Болезнь Бехчета названа в честь турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 году описал синдром рецидивирующего афтозного стоматита, генитальных язв и увеита. Хотя причина заболевания до сих пор неизвестна, болезнь Бехчета стала известна как редкое хроническое аутоиммунное и мультисистемное аутовоспалительное заболевание с неоднородностью клинических проявлений. Хотя ББ обычно наблюдается во втором или третьем десятилетии, начальные симптомы появляются в возрасте до 16 лет у 4-26% пациентов.

Introducere. Boala Behcet (BB) este o vasculită sistemică care poate afecta vasele de orice calibru și se traduce clinic printr-o constelație de semne și simptome: ulceratii orale și/sau genitale recurente, însoțite de leziuni cutanate, afectare oculară, atingeri articulare, complicații ale sistemului nervos central și gastrointestinal. Totodată, tabloul clinic este conturat și prin manifestări clinice autoinflamatorii [1]. Deși BB este frecvent observată în a doua sau a treia decadă, primele simptome se manifestă la vârsta pediatrică, în special în jurul vârstei de 16 ani, constituind 4-26% dintre pacienți [2].

Epidemiologie. În contextul epidemiologic, prevalența acestei maladii rămâne necunoscută. La cca 4-26% dintre pacienți, s-a raportat că această boală a început la vârsta pediatrică. Conform rapoartelor internaționale, în Turcia s-au declarat cca 80-370 de cazuri la 100.000 de locuitori, în timp ce în Japonia, Coreea, China, Iran, Irak și Arabia Saudită prevalența variază de la 13.5 la 35 la 100.000[3].

Etiopatogenie. Etiopatogenia BB nu este complet elucidată. Principala ipoteză unanim acceptată, în dezvoltarea BB la persoanele genetic susceptibile, este cea infecțioasă [4].

Se sugerează că există o reacție încrucișată între *Str. sanguinis* și anumite proteine unane, iar acesta ar putea fi factorul declanșator. În plus, anticorpii împotriva *S. sanguinis* și *S. pyogenes* au fost raportați mai frecvent la cei cu BB [1, 3].

Aspectul genetic. Componenta genetică a BB este unul dintre subiectele cele mai frecvent discutate. Cel mai important factor incriminat în predispoziția genetică pentru BB este (HLA) B5 și, respectiv, subalela sa HLA-B51. Indivizii purtători ai genei HLA-B5 / B51 au un risc de 5,78 ori mai mare de a dezvolta BB [5]. Asocierile genetice dintre BB și diverse gene non-HLA, cum ar fi ERAP1, receptor IL23 (IL-23R), IL-23R / IL-12RB2, IL-10 și STAT4, au fost identificate în studii de asociere la nivel de genom (GWAS) [5].

Fundal imunologic. Rolul limfocitelor T este primordial în patogeneza BB. În special, s-a constatat implicarea subgrupurilor de celule T, cum ar fi celulele $\gamma\delta$ T, celulele T citotoxice, Th1 și Th17, în patogeneza bolii. Creșterea celulelor $\gamma\delta$ T și a celulelor Th17 și scăderea cantitativă a celulelor T reglatoare au fost raportate în serul pacienților cu BB [6, 7].

Manifestări clinice. BB se caracterizează prin recăderi și remisiuni. Semnele mucocutanate, precum și afectarea oculară, articulară, sunt observate în stadiile incipiente, în timp ce implicarea sistemului gastrointestinal, a sistemului nervos central și a vaselor mari se atestă adesea târziu în cursul evolutiv [8].

Leziunile mucocutanate apar în faza inițială a bolii. Ele se pot traduce printr-o similitudine cu eritemul nodular, leziunile papulopustulare, foliculita, tromboflebita superficială și leziunile vasculitice cutanate [1, 3, 8]. Ulcerele bucale sunt cel mai frecvent tip de leziuni mucocutanate, observate la 96-100% dintre pacienți. Apar ca leziuni circulare dureroase, cu margini ascuțite și eritematoase, situate în jurul limbii sau pe mucoasele orofaringiene și bucale. Leziunile tind să prezinte o distribuție difuză, sunt numeroase, uneori pot avea aspect modificat, părând a fi herpetiforme sau necrotice. Timpul mediu de vindecare a acestora este de 10 zile, unele leziuni persistând săptămâni întregi. Leziunile se vindecă fără a lăsa cicatrice [10].

Ulcerele genitale apar la 57-93% dintre pacienți. Cele mai frecvent afectate regiuni sunt scrotul la bărbați și labiile mari și mici la sexul feminin [9]. Pot fi implicate și zonele perineale și perianale. Deși ulcerele genitale se aseamănă morfologic cu ulcerele orale, acestea pot fi mai profunde și au margini neregulate, adesea vindecându-se cu cicatrice [9].

Implicarea pielii este observată la 38-99% dintre pacienți. Vârsta medie de apariție a leziunilor este de 13 ani. Histologic, leziunile cutanate se caracterizează prin vasculită și tromboză [9].

Afectarea musculo-scheletică: implicarea articulară este observată la 45-60% dintre adulți și 20-40% dintre copii. Acestea pot apărea în timpul fazei inițiale (16,5%). Genunchiul și glezna sunt articulațiile cele mai frecvent implicate; articulația radiocarpiană și cea a cotului pot fi afectate în aceeași măsură [9, 11].

Afectarea oculară: În cca 30-70% este decelată afectarea oculară, ea fiind cea mai semnificativă cauză de morbiditate. Pacienții pot prezenta vedere încețoșată, fotofobie, roșeață, epiforă și durere periorbitală. De obicei, este o afecțiune inflamatorie cronică, bilaterală, non-granulomatoasă, care prezintă puseuri și se poate prezenta cu panuveită prin implicarea segmentelor anterioare și/sau posterioare. Uveita anterioară cu hipopion, unde exsudatul inflamator formează un strat vizibil în camera anterioară, este un semn important al bolii. Iridociclita, cheratita, episclerita, sclerita, vitrita, hemoragia vitreoză, nevrita optică, cataracta, glaucomul și detașarea retinei pot fi alte manifestări ale implicării oculare în BB [11].

Afectarea neurologică. Se observă la 5,3-59% dintre adulți și 3,6-36% dintre copii și adolescenți. Se atestă de obicei în timpul pubertății. Cefaleea, hemiplegia, paralizările nervilor cranieni, meningita aseptică, meningoencefalita, psihozele și disfuncțiile cognitive sunt printre constatările clinice [9, 10, 11].

Afectarea vasculară. Rata afectării vasculare variază între 5-40% dintre adulți și 1,8-21% dintre copii. Implicarea venoasă, care se exprimă prin tromboză venoasă superficială sau profundă la extremitățile inferioare, este cel mai frecvent tip de afectare vasculară [1, 11].

Afectarea gastrointestinală. Simptomele se observă la 4,5-6 ani de la apariția ulcerelor orale. Cele mai frecvente simptome includ dureri abdominale, greață, vărsături, dispepsie, diaree și sângerări [8, 9, 11].

Criterii de diagnostic (pediatrice) în BB.

Ulcerație orală recurentă	Cel puțin trei atacuri/an
Ulcerații genitale sau aftoză	De obicei, cu cicatrice
Implicarea pielii	Foliculită necrotică, leziuni acneiforme, eritem nodos
Implicarea oculară	Uveită anterioară, uveită posterioară, vasculită retiniană
Semne neurologice	Cu excepția durerilor de cap izolate
Semne vasculare	Tromboză venoasă, tromboză arterială, anevrismul arterial.

Trei sau mai multe elemente sunt necesare pentru diagnostic.

Dintre aceste criterii, aftele orale și ulcerațiile genitale au fost marcate cu două puncte; toate celelalte criterii - cu 1 punct. Un scor total de 4 sau mai mult este concludent pentru diagnostic pozitiv [1, 2, 3, 9].

Management. *Corticosteroizii topici* (triamcinolon acetonid cremă) sunt recomandați ca tratament inițial pentru afte orale izolate și ulcere genitale. Sucralfatul topic poate fi utilizat în combinație cu sau ca alternativă la corticosteroizii topici. Corticosteroizii topici sunt, de asemenea, utili pentru tratamentul uveitei anterioare [8, 9].

Colchicina ar trebui să fie prima alegere pentru prevenirea leziunilor mucocutanate recurente cu o doză zilnică de 1-2 mg în doze divizate.

Corticosteroizi sistemici se administrează ca monoterapie sau în combinație cu medicamente imunosupresoare. Ei pot fi sub formă de prednisolon oral (1 mg/kg/zi) sau impulsuri de metilprednisolon intravenos (1 g/zi timp de 3 zile). GS sunt preferați pentru afte orale și ulcere genitale rezistente la terapia topică sau la leziunile cutanate care nu răspund la tratamentul colchicinei [1, 3].

Azatioprina - a fost utilizată cu succes pentru pacienții selectați cu artrită persistentă și leziuni mucocutanate refractare. Mai mult, este una dintre cele mai eficiente opțiuni de tratament în BB cu manifestări mai severe ale bolii, cum ar fi boala inflamatorie a ochilor. Doza recomandată este de 2,5 mg/kg/zi [9].

Ciclosporina A se numără printre tratamentul de elecție în cadrul manifestărilor oculare severe, precum și pentru leziunile mucocutanate refractare. În prezent, se indică

doze de 3 până la 5 mg/kg/zi din cauza efectelor sale secundare de hipertensiune, insuficiență renală și probleme neurologice [4, 5, 9].

Scopul: actualizarea cunoștințelor teoretice, a criteriilor de diagnostic pediatric prin prisma unui caz clinic, accentuând simptomatologia intricată la debut pentru facilitarea diagnosticării timpurii a cazurilor pediatrice.

Material și metode. Cazul clinic a fost examinat prospectiv în cadrul Clinicii de Reumatologie IMSP IM și C, și a presupus: studierea minuțioasă a istoricului bolii, acuzelor, datelor demografice, rezultatelor investigațiilor de laborator și instrumentale (analiza generală de sânge, analiza generală de urină, biochimia sângelui, markerii imunologici, Echo, USG organelor interne, radiografia, imunoblot screening pentru vasculite).

Rezultate. Băiatul în vârstă de 17 a fost spitalizat în IMSP IM și C cu următoarele acuze: artralgiile în proiecția articulațiilor genunchiului stâng, talocrurale bilaterale, tumefiere moderată/deformare a articulațiilor interfalangiene proximale la degetele III bilaterale. Periodic, pusee de artrită la nivelul articulației talocrurale, cu redoare matinală prelungită, diminuarea vădită a vederii la nivelul ochiului drept, toleranță fizică redusă, hemicranie. Pe parcursul internării au apărut erupții nodulare la nivelul gambelor, hiperemiate, dureroase la palpate, leziuni ale mucoasei bucale ulceroase, adânci, dolore; leziuni ulceroase la nivelul organelor genitale, dolore; semne disurice.

Durata bolii este de 2 ani, debut cu afectare unilaterală a ochiului pe dreapta, evoluție progresivă, apoi în dinamică s-a asociat sindrom articular, cu recăderi frecvente. Se află în evidența oftalmologului din 2018 - cu iridociclitate, bloc pupilar cu hipertensiune intraoculară secundară; glaucom secundar; fibroza corpului vitros. Periodic urmează tratament local cu glucocorticosteroizi topici, la care se atestă o ameliorare de scurtă durată, apoi recădere.

Examenul obiectiv a evidențiat starea generală de gravitate medie. Sistemul nervos central - hemicranie. Conștiința clară. Tegumentele calde, curate, uscate, două macule vasculare la nivelul gâtului (cervical și lateral), hemangiom superficial, multiple steluțe vasculare pe mâini. Țesutul adipos subcutanat subdezvoltat. Sistemul articular: NAT 2, NAD 2, SVAD 30 mm, extensia coatelor parțial deplină. Forța musculară păstrată. Erupțiile nodulare la nivelul gambelor, hiperemiate. Leziunile ulceroase la nivelul cavității bucale sunt cu defect de țesut, adânci, surii, leziuni ulceroase la nivelul organelor genitale.

Datele anamnestice, clinice, paraclinice au permis stabilirea diagnosticului clinic de: vasculită sistemică - maladia Behcet (leziune oculară, leziuni ale mucoasei genitale/bucale, leziuni cutanate - eritem nodos, anorexie, artralgiile/artrită, ICBB scor 7 pct). Iridociclitate în acutizare. Bloc pupilar cu hipertensiune intraoculară secundară. Glaucom secundar. Fibroza corpului vitros. Eritem nodos re-

cidivant. Retard staturo-ponderal. Prolaps valvular mitral grad I.

Parametrii paraclinici:

Hemoleucograma (în dinamică):

	19.08.2020	27.08.2020	28.08.2020
VSH	25,0 mm/h	30,0 mm/h	23,0 mm/h

Investigațiile efectuate	Rezultate
Biochimia sângelui	β-lipoproteide - 63 un Trigliceride - 2,5 mmol/l
Markerii imunologici	ASLO- 400 PCR negativ EBV, CMV IgG pozitiv
Imunoblot screening pentru vasculite sistemice	Factorul antinuclear pe celule Hep-2- slab pozitiv; Ac cANCA IgG neg; Ac p ANCA IgG neg; Ac MPO IgG neg; Ac PR 3 IgG neg.
Eco CG	Se depistează Prolapsul valvei mitrale gr I.
Radiografia palmelor	Concluzie: vârsta osoasă corespunde la 14-15 ani.
Radiografia talocrurală	Concluzie: schimbări de trofică la nivel FD2 - osteoliză distală minoră tip trofic.
Scintigrafia osoasă (corp integru)	- modificări difuze de-a lungul coloanei vertebrale. Coloana vertebrală în general se prezintă cu desen scintigrafic analogic modificărilor degenerative. - asimetrie de acumulare cu hiperfixarea PRF în articulațiile: humerale (D>S), coxofemorale (S>D), genunchilor (D>S), talocrurale (D>S) - tip nespecific

După stabilirea diagnosticului clinic se inițiază puls-terapie cu metilprednisolon (3 zile) și tratament imunosupresor cu Ciclofosamidă 600 mg (cura nr. 1), terapie intravenoasă dezagregantă, unguent topic cu glucocorticosteroizi pentru leziunile ulceroase genitale.

Copilul a fost externat la domiciliu cu ameliorarea stării generale, trimis în evidența medicului de familie, indicându-se tratament la pediatru și respitalizare în secția Reumatologie peste o lună pentru efectuarea puls-terapiei cu Ciclofosamidă. Pacientul va necesita un follow up îndelungat și în perioada de adult.

Discuții. Cazul clinic redat reprezintă un interes major prin debutul său cu afectarea oculară unilaterală, sindrom articular și apariția pe parcursul internării a leziunilor ulceroase bucale și genitale, și afectarea mucocutanată (eritem nodos). Tergiversarea stabilirii diagnosticului de către alți specialiști sugerează necesitatea actualizării teoretice, amintind importanța diagnosticului clinic diferențial. Nu există nici un test de laborator specific al bolii Behcet, astfel încât cunoașterea criteriilor clinice este primordială pentru un medic practician pediatru și generalist. Evoluția recurentă, specifică a cazului prezentat mai sus reprezintă o particularitate distinctivă a cursului evolutiv al maladii. Evoluția BB este variabilă. Odată cu trecerea timpului, severitatea recăderilor se atenuează progresiv. Această boală este benignă, cu un prognostic bun în absența afectării vasculare sau neurologice, iar un diagnostic precoce este primordial și are un impact pozitiv asupra calității vieții pacientului.

Concluzii

- Boala Behcet (BB) se manifestă cu ulcere orale și/sau genitale, implicarea pielii, a ochilor și articulațiilor, precum și a sistemului gastrointestinal și nervos central.
- Deși BB este frecvent observată în deceniile doi sau trei de viață, simptomele inițiale apar sub vârsta de 16 ani la 4%-26% dintre pacienți.
- Reglarea tabloului clinic poate dura ani de zile după simptomele inițiale, care pot fi chiar mai lungi în perioada copilăriei.
- Diagnosticul este dificil din cauza rarității sale în copilărie, a lipsei de validare a criteriilor de diagnostic obținute din studiile la adulți și a lipsei studiilor de mari dimensiuni controlate de caz.

BIBLIOGRAFIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F și colab. 2012 revizuită Nomenclatura Vasculitidelor Conferinței Internaționale a Chapel Hill. Artrita reumatică. 2013;
2. Boala Kone-Paut I. Boala Behcet la copii, o privire de ansamblu. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;
3. Yurdakul S, Hamuryudan V, sindromul Yazici H. Behçet. *Curr Opin Rheumatol* 2004;
4. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Man-

5. cini P, Attanasio G. și colab. Boala Behcet: noi perspective asupra fiziopatologiei, caracteristicilor clinice și opțiunilor de tratament. *Autoimmun Rev*. 2018;
6. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51 / B5 și riscul bolii Behcet: o revizuire sistematică și metaanaliză a studiilor de asociere genetică control-caz. *Arthritis Care Res*. 2009;
7. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinc A. Imunopatogenia bolii Behcet cu accent deosebit pe rolul posibil al celulelor care prezintă antigen. *Reumatol Int*. 2007;
8. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Ca-coub P, Saadoun D. Noi perspective asupra patogeniei bolii Behcet. *Autoimmun Rev*. 2012;
9. Seyahi E, sindromul Ozdoğan H. Behcet. Springer; 2010. *Sindromul juvenil Behcet*; pp. 205-14.
10. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O. și colab. Boala Behcet - o recenzie contemporană. *J Autoimun*. 2009;
11. DM principal, Chamberlain MA. Diferențierea clinică a ulcerărilor orale în boala Behcet. *Fr J Rheumatol*. 1992;
12. Mehmet Yıldız, Oya Köker, Amra Adrovic, Sezgin Şahin, Kenan Barut, Özgür Kasapçopur - Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19121

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR¹, ELINA ȘOR^{1,2}, ANA MIȘINA³, IGOR MIȘIN^{1,2}

SARCINA HEPATICĂ PRIMARĂ

¹*Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul chirurgie hepato-pancreato-biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

²*IMSP Institutul de Medicină Urgentă,*

³*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

PRIMARY HEPATIC PREGNANCY

Primary hepatic pregnancy is an extremely rare nosological entity, with unique cases reported in the specialized literature. This can be defined as implantation on the liver of the fertilized egg, a fact favored by the topographic location of the liver and its intense vascularization. There is no clear etiopathogenetic mechanism, but some risk factors are discussed. There isn't highlighted a certain risk group and women of reproductive age are affected at the same level. It is a high risk pathology requiring prompt intervention, but which is very often confused because of the vague clinical picture, without any pathognomonic signs. Most cases are diagnosed and performed in the first trimester, but cases of live fetus are reported. There was no consensus regarding the treatment tactic, being used and reported various methods: from conservative approach, mini-invasive or complex surgery. The evolution is more favorable, the earlier the diagnosis is established.

Key words: ectopic pregnancy, primary hepatic pregnancy.

REZUMAT

SARCINA HEPATICĂ PRIMARĂ

Sarcina hepatică primară este o entitate nosologică extrem de rară, în literatură fiind raportate cazuri unice. Aceasta poate fi definită drept implantarea la nivel hepatic a ovulului fecundat, fapt favorizat de către situarea topografică a ficatului și vascularizarea intensă. Nu există un mecanism etiopatogenetic cert descris, fiind invocate doar factori de risc și teorii fiziopatologice. Sunt afectate femeile de vârstă reproductivă, dar fără a fi evidențiat un grup de risc cert. Este o patologie cu pericol sporit, adesea vital și care necesită intervenție promptă, dar care foarte des se confundă din cauza tabloului clinic vag, adesea lipsind semnele patognomonice. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate și supuse intervenției în primul trimestru, dar sunt relatate și cazuri de naștere de făt viu. Nu există consens în ceea ce privește tactica de tratament, fiind utilizate și raportate diverse metode: abordare conservatoare, intervenție miniinvasivă sau intervenție chirurgicală complexă. Evoluția este cu atât mai favorabilă, cu cât diagnosticul este stabilit mai precoce.

Cuvinte-cheie: sarcină ectopică, sarcină hepatică primară.

Generalități. Sarcina ectopică este una dintre cele mai frecvente patologii abdominale acute într-un departament de urgență [1] și reprezintă implantarea ovulului fertilizat în afara cavității uterine [2], cel mai frecvent la nivel pelvian, de exemplu în tubele Fallopien, conform unelor date, până la 97% cazuri [3].

Sarcina ectopică abdominală este definită drept implantarea ectopică a sarcinii în cavitatea peritoneală, cu excepția trompelor uterine, ovarelor sau intraligamentar, adică cu excluderea organelor genitale interne [2]. Foarte rar totuși, sarcinile se implantează la nivelul etajului abdominal superior, aproximându-se, conform unor date din literatură, la 1% din totalul sarcinilor ectopice [1, 2, 4]. La acest nivel, sarcina se poate im-

planta în splină [5], intestine [6], oment [7] sau peritoneu. O variantă foarte rar întâlnită de sarcină ectopică este sarcina hepatică, în ambele variante: primară sau secundară. Din cauza vascularizării bogate, ficatul este un situs favorabil implantării, dar este foarte periculos din perspectiva evoluției unei hemoragii fatale [1, 8, 9]. După afirmația lui He S., sarcina hepatică primară (SHP) nu este doar un eveniment excepțional de rar, dar și un factor potențial letal [2]. Conform ultimelor date din literatura de profil, numărul cazurilor de SHP, înregistrat în ultimii 60 de ani, este foarte limitat [2]. În urma analizei datelor de pe PubMed, cu utilizarea cuvintelor-cheie „primary hepatic pregnancy”, „primary liver pregnancy” am reușit să identificăm 40 de

cazuri unice raportate de sarcina hepatică primară [2, 4, 9-47].

Epidemiologie. În unele surse bibliografice este indicată diferența în incidența SHP în funcție de zona geografică, fiind atestată o ușoară creștere la nivelul continentului asiatic. Wang J. și coaut. (2019) explică acest fapt prin numărul mai mare de populație. Însă diferența înregistrată nu este una statistic semnificativă [1].

Nu există o legătură privind vârsta pacientelor care au suportat SHP. Din toate cazurile raportate, cea mai tânără pacientă înregistrată avea 18 ani [33], ea s-a prezentat la 19 săptămâni de amenoree din cauza unei formațiuni palpabile la nivelul hipocondrului stâng, fără a prezenta un anamnezic agravat. Cea mai în vârstă pacientă raportată avea 46 de ani, sarcina 11, nașterea 10, prezentată cu tablou clinic de șoc hipovolemic și suspjecție la sarcină ectopică eruptă [28].

Introducere. SPH este o patologie foarte rar întâlnită, care este o provocare de diagnostic pentru medicii specialiști și care reprezintă un risc sporit pentru viața pacientelor. Deși sunt forme foarte rare ale sarcinilor ectopice, cele abdominale sunt cele mai dificil de identificat și cele mai periculoase ca evoluție, fiind asociate cu un nivel de mortalitate foarte înalt, din cauza complicațiilor majore pe care le prezintă: hemoragie masivă la erupere, care duce la șoc și potențial deces [1, 2, 11], dar și din cauza diagnosticului întârziat [22, 24]. Diagnosticarea și intervenirea la timp cresc semnificativ șansele de evoluție benefică a pacientelor [1, 22].

Etiopatogenia. Etiopatogenia SPH nu este pe deplin elucidată, fiind un proces complicat [1-3, 9, 38]. Conform datelor prezentate în literatură, se pot identifica câțiva factori care pot induce și favoriza implantarea ovulului la nivel hepatic, cea mai mare pondere prezentând contraceptivele orale și dispozitivele intrauterine [15, 24, 38]. În opinia lui He S. și coaut. (2019), utilizarea contraceptivelor orale repetat, într-o perioadă restrânsă de timp, poate fi clasificată drept un factor critic de risc în apariția SHP, dar fără a fi o explicație certă a patogenezei [2]. Din totalitatea cazurilor raportate în literatura de specialitate, doar în 3 cazuri pacientele au prezentat o anamneză de utilizare a dispozitivelor intrauterine [3, 37, 39]. Riscul dispozitivelor intrauterine poate fi relaționat cu forma acestora și posibila lezare a trompelor uterine [38]. Alți factori descriși drept determinanți: chisturile și aderențele ovariene [3], inflamația la nivelul tubelor și pelvian [3, 13, 38], intervenție cezariană în antecedente [24, 37] și posibilitatea disecției patologice a ficatului cu favorizarea implantării corionice pe măsura evoluției sarcinii [19, 28, 38]. Conform datelor publicate de Wang C. și coaut. (2012), majoritatea pacientelor diagnosticate cu SHP, supuse intervențiilor chirurgicale, prezentau inflamație uni- sau bilaterală a trompelor uterine de diferit grad, sau la nivel pelvian. Autorii consideră că anume această inflamație precede

SHP, prin migrarea ovulului fertilizat intraabdominal [38]. Dimensiunea și vascularizarea hepatică, la fel, sunt indicate drept factori favorizanți, care fac posibile atașarea și dezvoltarea ulterioară a sarcinii [2, 3, 22, 24]. Acest incident este posibil din cauză că zigotul nu este captat de către trompele uterine și, respectiv, acesta este implantat în zonele cu cea mai favorabilă vascularizare [9].

Procesul de implantare poate fi explicat în modul următor: ovulul fertilizat, ajuns în cavitatea peritoneală, migrează din cauza mișcărilor peristaltice și respiratorii, astfel ajunge în spațiul paracolic drept și etajul abdominal superior. Dat fiind faptul că ficatul este cel mai masiv organ al cavității peritoneale, datorită poziției, dar și vascularizării sale intense, el devine sediul potrivit pentru implantare [2, 3, 9, 10, 18, 22, 28, 29, 35]. Aspectul anatomic este implicat și în explicația implantării sarcinii preponderent la nivelul lobului drept, acesta având un volum mai mare și suprafață mai extinsă [1]. Topografic, lobul drept este mai apropiat de bazinul mic, un factor favorizant implantării anume la acest nivel [1]. Datorită acestui fapt, și nutrițional lobul drept este mai apt de a asigura necesitățile embrionului în creștere [29]. Dar sunt raportate și cazuri când sarcina s-a dezvoltat pe partea superioară a lobului drept [24], pe suprafața inferioară a lobului hepatic stâng [13, 38, 47], sau la nivelul lobului caudat [14].

Tablou clinic. SHP este periculoasă prin potențialul letal pe care îl prezintă, din cauza semnelor nespecifice și a dificultății diagnosticării la timp. Majoritatea pacientelor se prezintă cu semne clinice de șoc hipovolemic și semne de iritare peritoneală, deja după eruperea sarcinii ectopice [10, 18, 19, 25, 26, 28, 32, 38, 39, 49]. Surprinzător, dar sarcinile abdominale, inclusiv cele avansate, au un tablou clinic vag [33], foarte des pacientele s-au adresat în unitatea medicală acuzând semne clinice vagi, cum ar fi: o masă tumorală la nivelul hipocondrului drept, greață, distensie abdominală, vomă, durere în epigastriu sau hipocondrul drept cu sau fără iradiere și simptome de sarcină: amenoree și sângerări vaginale, care au indus un diagnostic prezumtiv eronat [1-4, 10-16, 18, 22, 24, 30, 34, 37, 47]. Semnele digestive și dispeptice persistente sugerează un diagnostic legat de tractul digestiv sau hepatobiliar [35, 38].

În majoritatea cazurilor, toate simptomele s-au manifestat în primul trimestru de sarcină, din motiv că reacția deciduală nu are loc, de regulă, sarcinile hepatice se întrerup în primul trimestru [9], însă nu este o regulă.

Diagnostic. SHP, fiind o patologie extrem de rară, este foarte des diagnosticată întârziat din cauza tabloului nespecific și lacunelor diagnostice. Diagnosticarea necesită de a fi orientată nu doar clinic, simptomele fiind nespecifice și adesea înșelătoare, dar și paraclinic, ambele aspecte fiind deficitare din cauza semnelor vagi și variabile [22]. Studdiford WD., încă în anul 1942, a sugerat și introdus patru criterii utile pentru diagnosticul sarcinii ectopice abdominale primare: (i) ovare și anexe normale, fără

semne de lezare recentă sau în antecedente; (ii) absența unei fistule utero-placentare; (iii) prezența sarcinii relaționată exclusiv cu suprafața peritoneală; (iv) sarcină recentă, pentru excluderea posibilității implantării secundare [48].

Astfel, la o pacientă de vârstă reproductivă, care prezintă amenoree și nivel elevat al gonadotropinei corionice (HCG) și care acuză durere abdominală, necesită investigație ultrasonografică, aceasta fiind o metodă eficientă, neiradiantă și cu costuri mici, dar care are un rol important în cazul suspjecției de sarcină ectopică abdominală [1, 33]. În cazurile de SHP descrise în literatură, a fost atestat un nivel elevat de HCG cu scăderea progresivă a acestuia postoperator. Ultrasonografia (USG) va permite în primul rând stabilirea locusului sarcinii și a datelor suplimentare despre sarcină: vârsta gestațională, mișcările fetale, bătăile cardiace fetale, localizarea placentei [1, 22]. În caz de sarcină ectopică, semnele ultrasonografice sugestive sunt: uter liber, separat de fetus, placentă ectopică, imposibilitatea stabilirii continuității între canalul cervical și cavitatea amniotică, fetus și placentă, înconjurate de anse intestinale [1, 29, 33]. Cel mai specific criteriu al sarcinii ectopice este prezența sacului gestațional extrauterin, cu o specificitate bine definită [1]. Dar în cazul sarcinilor ectopice erupte, se determină lichid intraabdominal, care necesită intervenire rapidă, cu identificarea ulterioară a cauzei hemoragiei.

La pacientele cu nivel HCG în creștere, dar fără identificarea sarcinii uterine, este absolut necesar de examinat minuțios întreaga cavitate abdominală și pelviană [22]. Acest fapt poate fi interpretat ca diagnostic diferențial, deoarece în unele tumori cu localizare hepatică persistă niveluri elevate de HCG [1].

Sunt descrise cazuri când USG a fost suficient pentru diagnosticarea SHP [34], cu toate acestea, sarcina ectopică nu poate fi exclusă doar ultrasonografic [1]. În acest scop sunt utilizate metodele complementare de diagnostic: tomografia computerizată (TC) și/sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) [1]. Ultrasonografic, sarcina hepatică este descrisă drept o masă de ecogenitate mixtă, atașată la suprafața inferioară a ficatului, foarte rar fiind detectat un făt viu [9].

TC și IRM pot defini în detalii regiunea anatomică de amplasare a SHP și identifica sacul gestațional atunci când acesta nu este depistat ultrasonografic [1]. IRM este utilă pentru stabilirea implantării placentare și relației acesteia cu vasele mari sau structurile vitale [29], precum și pentru a aprecia posibilitatea de eliminare a acesteia sau lăsării *in-situ* [4, 33]. Este indicat la pacientele hemodinamic stabile pentru a evalua tactica chirurgicală ulterioară și, ca regulă, se evidențiază o formațiune sferică, practic omogenă, cu margini regulate [9]. Ramphal SR și coaut. (2010) au raportat cazul unei paciente de 18 ani, care a suportat o laparotomie, cu extragerea fătului viu și păstrarea placentei pentru 48 h [33]. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este esențială în cazul în care la TC și IRM nu e posibil de apreciat natura formațiunii

[1, 9]. A fost raportat un singur caz de utilizare a acestei metode, de către Cai Y. și coaut. (2017), care a permis stabilirea unei leziuni cu metabolismul glucozei crescut periferic, și nu în regiunea centrală [37]. Metodele imagistice complementare, la fel, pot furniza informație sugestivă pentru diagnostic. Astfel, radiografia abdominală a fost utilă la o pacientă cu termenul gestațional de 28 de săptămâni, care a relevat relieful fătului situat intraabdominal [11].

Uneori, diagnosticul devine o adevărată provocare pentru clinicieni. În 1995, în cazul raportat de Nichols C., pacienta de 32 de ani a fost internată pentru durere epigastrică constantă, greață și sângerare vaginală. Testul de sarcină era pozitiv, iar USG nu a relevat o sarcină intrauterină. Laparoscopia efectuată nu a depistat o sarcină ectopică. Pacienta a fost externată și readmisă pentru creștere evidentă a nivelului de HCG și durere în fosa iliacă dreaptă. La laparoscopia repetată a fost depistată o sarcină ectopică hepatică [13].

Tratament. Odată diagnosticată, sarcina ectopică, inclusiv SHP, necesită o abordare cât mai rapidă și eficientă, deoarece este o patologie care pune în pericol major viața pacientei. Managementul SHP variază de la atitudine conservatoare, păstrarea placentei *in situ* cu utilizarea Metotrexatului (MTX), până la rezecții [15] sau hepatectomii drepte [12]. În unele cazuri de SHP în care s-a aplicat tactica conservatoare, s-a utilizat MTX în doză de 1mg/kg, cu administrări repetate, la 72 h, până la diminuarea nivelului de HCG [4, 28, 33]. În cazul rezolvat cu succes pe cale medicamentoasă, MTX a fost administrat intramuscular, cu repetarea dozei la a 7-a zi, cu controlul nivelului de HCG în dinamică [4]. Aplicarea tratamentului cu MTX are ca efect inhibarea dihidrofolat-reductazei, care duce la imposibilitatea reducerii dihidrofolatului în tetrahidrofolat, care ar avea activitate fiziologică. Astfel, biosinteza ADN-ului este inhibată. Trofoblaștii placentari pot fi divizați rapid și efectiv datorită caracteristicilor chimioterapice ale MTX-ului. Acest preparat este util în tratamentul sarcinilor ectopice și invaziei placentare anormale [1], fiind utilizat și postoperator pentru inactivarea țesutului trofoblastic [11]. Dar anume acest aspect trezește controverse, deoarece se vehiculează opinia că în cazul păstrării placentei, utilizarea MTX duce la necrotizarea rapidă și acumularea detritusului cu riscul infectării bacteriene [35]. MTX a fost utilizat până la determinarea scăderii progresive a nivelului seric de HCG. Abordarea nonchirurgicală este posibilă în cazul unui scor Fernandez mai mic de 12 puncte, nivelul de HCG fiind un element important de prognostic [49]. Metoda chirurgicală este de elecție și primă intenție atunci când pacienta se prezintă în stare de șoc sau cu simptome peritoneale evidente [1]. La această metodă, ea constând în efectuarea rezecției sarcinii ectopice hepatice, s-a recurs în majoritatea cazurilor [10, 14, 18, 24-27, 38, 41]. Laparotomia efectuată la pacientele diagnosticate cu SHP a fost complementată de diverse acțiuni: asi-

gurarea hemostazei (ligaturarea arterei hepatice drepte [39], meșarea ficatului [12], lobectomii, combinarea ei cu injectarea intraoperatorie de MTX în sacul gestațional [13], sau embolizarea postoperatorie a arterei hepatice) [1], aplicarea grefelor de oment [10]. Volumul pierderii sangvine la pacientele supuse laparotomiei a variat de la 100 la 1500 ml [9], atingând 2400 ml în cazul pacientei cu rezecție de ficat [22] și 2500 ml la pacienta cu menolipsis de cca 3 luni, cu hemoragie incontrollabilă și relaparotomie, cu ulterioară embolizare a arterei hepatice, dar care a decedat a 5 zi postoperator [12].

Într-un caz, relatat de către Ma J și coaut. (2013), din cauza imposibilității rezecției totale, din considerenții implantării profunde în parenchim, s-a recurs la chimioembolizarea arterei [32]. Păstrarea placentei *in situ*, cu excizia cât mai limitată și ligaturarea cordonului ombilical, este o opțiune tactică pentru evitarea hemoragiei masive de la locul implantării acesteia [35]. Totodată, în acest context, unii autori au abordat necesitatea utilizării chimioterapiei în scopul minimizării hiperplaziei țesutului placentei mature [33]. În literatura de profil sunt descrise cazuri de management miniinvasiv al SHP, prin utilizarea laparoscopiei: Chin PS și coaut. în 2010 au relatat un caz de rezolvare prin aspirație laparoscopică a sarcinii ectopice hepatice cu aplicarea hemostazei cu produse hemostatice și monitorizare pentru evaluarea siguranței hemostazei și administrarea postoperatorie a MTX-ului, pentru persistența nivelului crescut de HCG [30]. Zhao RF. și coaut. (2017) au publicat cazul rezolvat prin abord laparoscopic, dar cu administrare preoperatorie de MTX și Mifepriston [47]. În opinia lui Wang J. și coaut. (2019), la pacientele diagnosticate cu sarcină ectopică, dar care sunt stabile hemodinamic, metoda laparoscopică trebuie să fie de primă intenție [1].

O altă metodă miniinvasivă, utilizată la două paciente stabile hemodinamic, aflate în primul trimestru de sarcină, este *feticide*-ul ghidat ultrasonografic, cu ulterioară injectare cu MTX a pacientei [23, 34].

Au fost atestate două cazuri care s-au finalizat cu naștere de făt viu. În cazul raportat de către Shukla VK în 1985, pacienta s-a adresat la termenul de 24 de săptămâni de amenoree, acuzând prezența unei formațiuni în hipocondrul drept și disurie. A fost supusă laparotomiei, stabilită sarcina hepatică, iar fătul de 1300 g a decedat peste 30 minute de la naștere [11]. Brouard KJ și coaut. (2015) raportează cazul pacientei de 20 de ani, cu termenul de 37 de săptămâni, care nu a prezentat niciun fel de acuze. Intraoperator s-a evidențiat sacul gestațional aderent la suprafața inferioară a ficatului. A fost extras fătul viu, de 2700 g, fără dificultăți tehnice. Placenta a fost păstrată *in situ*, iar pacienta externată a 10-a zi postoperator [35]. Un caz remarcabil este înregistrat de către Ramphal SR și coaut. (2010), privind o pacientă de 18 ani, care la termenul de 19 săptămâni de gestație a fost diagnosticată cu SHP. Deoarece datele clinice și paraclinice erau în limitele normei, sarcina a

fost monitorizată până la 34 de săptămâni, ulterior fiind realizată laparotomie cu extragerea unui făt sănătos de 1800 g [33]. La examinarea histologică s-a constatat diagnosticul de sarcină ectopică și țesut vilos [2, 3, 15, 18, 24, 27, 35, 38] sau țesut fetal [14].

Concluzii. SHP este întâlnită și raportată în practica medicală extrem de rar, fiind descrise până la momentul actual, 40 de cazuri unice. Nu este definit un mecanism etiopatogenetic cert. Diagnosticul este unul dificil din cauza tabloului clinic incert, care variază de la semne de șoc și peritonism, în cazul sarcinilor erupte cu hemoragie masivă, până la simptome digestive vagi. Metodele imagistice se indică utile pentru stabilirea diagnosticului, USG fiind utilizat în primă intenție, iar la TC și IRM se recurge doar în cazurile neclare. Actualmente nu există un algoritm bine definit de tratament. Se aplică diverse abordări: tratament conservator, miniinvasiv cu utilizarea laparoscopiei sau chirurgie tradițională. Alegerea metodei este strict personalizată și ea depinde de tabloul clinic al pacientei cu luarea în calcul a anamnezei și stării generale. Diagnosticul de SHP va fi luat în considerare la pacientele de vârstă reproductivă, care se prezintă cu amenoree, semne de sarcină, nivel elevat de HGC, dar la care nu se diagnostichează sacul gestațional intrauterin. Diagnosticarea precoce și acțiunea promptă cresc șansele unei evoluții pozitive.

BIBLIOGRAFIE

1. Wang J, Su Z, Lu S, Fu W, Liu Z, Jiang X, Tai S. Diagnosis and management of primary hepatic pregnancy: literature review of 31 cases. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(2):235-242.
2. He S, Cheng Y, Zhang G, Qi H, Sun Q. Primary hepatic pregnancy: a case report with a history of cesarean section and oral contraceptives, with review of literature. Int J Clin Exp Pathol. 2019;12(12):4344-4348.
3. Yin H, Liu Y, Cao Y, Zhang M, Wang T, Wang Z, Wu J, Yu T, Lu W. Primary hepatic pregnancy. QJM. 2018;111(6):411-413.
4. Sibetcheu Tchatou A, Tchounzou R, Mbuagbaw L, Mboudou ET. Successful medical treatment of a hepatic pregnancy: a case report. J Med Case Rep. 2017;11(1):70.
5. Zhang Y, Kang D, Zhang B, Yang L, Fan Z. Ectopic pregnancy causing splenic rupture. Am J Emerg Med. 2016 Jun;34(6):1184.e1-2.
6. Bashir RM, Montgomery EA, Gupta PK, Nauta RM, Crockett SA, Collea JV, al-Kawas FH. Massive gastrointestinal hemorrhage during pregnancy caused by ectopic decidua of the terminal ileum and colon. Am J Gastroenterol. 1995;90(8):1325-7.
7. Chen L, Qiu L, Diao X, Yue Q, Gong Q. CT findings of omental pregnancy: a case report. Jpn J Radiol. 2015;33(8):499-502.
8. Tshivhula F, Hall DR. Expectant management of an

- advanced abdominal pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(3):298.
9. Garzon S, Raffaelli R, Montin U, Ghezzi F. Primary hepatic pregnancy: report of a case treated with laparoscopic approach and review of the literature. *Fertil Steril.* 2018;110(5):925-931.e1.
 10. Kirby NG. Primary hepatic pregnancy. *Br Med J.* 1969;1(5639):296.
 11. Shukla VK, Pandey S, Pandey LK, Roy SK, Vaidya MP. Primary hepatic pregnancy. *Postgrad Med J.* 1985;61(719):831-2.
 12. Yadav R, Raghunandan C, Agarwal S, Dhingra S, Chowdhary S. Primary hepatic pregnancy. *J Emerg Trauma Shock* 2012;5(4):367-9.
 13. Nichols C, Koong D, Faulkner K, Thompson G. A hepatic ectopic pregnancy treated with direct methotrexate injection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35(2):221-3.
 14. Chui AK, Lo KW, Choi PC, Sung MC, Lau JW. Primary hepatic pregnancy. *ANZ J Surg.* 2001;71(4):260-1.
 15. Veress B, Wallmander T. Primary hepatic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(6):563-4.
 16. Luwuliza-Kirunda JM. Primary hepatic pregnancy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85(4):311-3.
 17. Tu J, Wang E, Shen J. Primary hepatic ectopic pregnancy: a case report. *J Reprod Med.* 2016;61(3-4):175-8.
 18. Barbosa Júnior Ade A, de Freitas LA, Mota MA. Primary pregnancy in the liver. A case report. *Pathol Res Pract* 1991;187(2-3):329-31.
 19. Mitchell RW, Teare AJ. Primary hepatic pregnancy. A case report and review. *S Afr Med J.* 1984;11;65(6):220.
 20. Jáné Z, Farkasdi J, Jáger L, Knefel P, Koppány C, Márkus B, Puskás T. A rare localisation of ectopic pregnancy - a case of hepatic pregnancy. *Magy Seb* 2008;61(5):270-2.
 21. Wang T, Chen P, Bian D. Primary hepatic pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(3):241-242.
 22. Hu S, Song Q, Chen K, Chen Y. Contrast-enhanced multiphase CT and MRI of primary hepatic pregnancy: a case report and literature review. *Abdom Imaging.* 2014;39(4):731-5.
 23. Shippey SH, Bhoola SM, Royek AB, Long ME. Diagnosis and management of hepatic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt2):544-6.
 24. Kuai XP, Wang SY, Qiu JM. Ectopic pregnancy implanted in the liver under the diaphragm. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(4):586-7.
 25. Hietala SO, Andersson M, Emdin SO. Ectopic pregnancy in the liver. Report of a case and angiographic findings. *Acta Chir Scand.* 1983;149(6):633-5.
 26. Krause DW. Hepatic tumor or hepatic pregnancy? *AJR Am J Roentgenol.* 1979;133(2):355-6.
 27. Hao J, Cheng Z, Hu N, Xiao L, Wang Y. Imaging of hepatic ectopic pregnancy by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016;41(9):697-8.
 28. Delabrousse E, Site O, Le Mouel A, Riethmuller D, Kastler B. Intrahepatic pregnancy: sonography and CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1377-8.
 29. Harris GJ, Al-Jurf AS, Yuh WT, Abu-Yousef MM. Intrahepatic pregnancy. A unique opportunity for evaluation with sonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *JAMA.* 1989;261(6):902-4.
 30. Chin PS, Wee HY, Chern BS. Laparoscopic management of primary hepatic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(1):95- 8.
 31. Murley AH. Liver pregnancy. *Lancet.* 1956;270(6930):994-5.
 32. Ma J, Zhou C, Duan Z, Jiang Y. Successful management of primary hepatic pregnancy with selective hepatic artery embolization and intra-arterial methotrexate infusion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;122(1):78-9.
 33. Ramphal SR, Moodley J, Rajaruthnam D. Hepatic pregnancy managed conservatively. *Trop Doct.* 2010;40(2):121-2.
 34. Moores KL, Keriakos RH, Anumba DO, Connor ME, Lashen H. Management challenges of a live 12-week sub-hepatic intra-abdominal pregnancy. *BJOG.* 2010;117(3):365-8.
 35. Brouard KJ, Howard BR, Dyer RA. Hepatic pregnancy suspected at term and successful delivery of a live neonate with placental attachment to the right lobe of the liver. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):207-10.
 36. Qiao JC, Chang ZG, Wei JM, Liu YN, Cui HY, Zhang Y. Hepatic ectopic pregnancy treated successfully by hepatectomy. *Chin Med J.* 2013;126(24):4806-7.
 37. Cai YY, Xiao EH, Shang QL, Xiao LZ. Ectopic pregnancy in the liver incidentally diagnosed by imaging: A case report. *Exp Ther Med.* 2017;14(1):373-376.
 38. Wang C, Cheng L, Zhang Z, Yuan Z. Imaging diagnosis of hepatic ectopic pregnancy: A report of one case. *Intractable Rare Dis Res.* 2012;1(1):40-4.
 39. Børlum KG, Blom R. Primary hepatic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1988;27(3):427-9.
 40. Paulino-Netto A, Roselli A. Hepatic ectopic pregnancy: successful surgical treatment of a patient with hepatic pregnancy and acute hemorrhage. *Mt Sinai J Med.* 1986;53(7):514-7.
 41. Mear Y, Ekra JB, Raoelison S. A case of hepatic implantation pregnancy with a living infant. *Sem Hop.* 1965;41(23):1430-3.
 42. Kato K. Primary hepatic pregnancy. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 1995;8:523-5.
 43. Leshchenko AP, Saplina OI, Timoshenko LD, Kolehko VV. Abdominal pregnancy with implantation of the ovum in the liver. *Vestn Khir Im I I Grek.* 1994;152(1-2):47-8.

44. Gordeev VI. Extrauterine pregnancy with fetal implantation in the liver. *Klin Khir* 1980;4:67-8.
45. Van De Loo JW. Abdominal pregnancy; a case of primary liver pregnancy and one of primary peritoneal pregnancy. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol.* 1952;52(1):25-39.
46. Serebriakova Ag, Kanshin Nn. Abdominal pregnancy with implantation of fertilized egg into the liver. *Akush Ginekol (Mosk).* 1952;5:90.
47. Zhao R-F, Huang S-R, Xu L-L, Liu N-P, Liang N. Successful management of a live 14-week primary hepatic ectopic pregnancy combined with a residual horn of the uterus using laparoscopy. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(24):3013-3014;
48. Studdiford W D. Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;44:487-91.
49. Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1991;6(7):995-8.

LIUDMILA STAVINSKAIA¹, ULIANA TABUICA¹, VICTOR PETROV², IRINA CASTRAVEȚ²,
LILIANA FUIOR², ION BOBU², CHIRIL GRECU²

TRAUMATISMUL OBSTETRICAL ÎN SARCINILE MULTIPLE OBTINUTE PRIN REPRODUCEREA ASISTATĂ

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

Introducere. Ruptura uterină este o complicație rară, asociată cu morbiditatea și mortalitatea maternă și fetală severă. Ruptura uterină fără cicatrizare anterioară este un eveniment rar: 1/5.700-1/20.000 de sarcini. Ruptura uterină este asociată în principal cu tentativa de naștere vaginală după o operație cezariană anterioară. Riscul crește odată cu tentativa de naștere vaginală la 0,32-0,47%, fiind de 0,03% la femeile care sunt programate pentru o cezariană electivă. Rata crescândă a nașterilor prin operație cezariană, plus dezvoltarea rapidă a tehnologiilor de reproducere asistată (fertilizare in vitro-transfer de embrioni), poate crește frecvența rupturii uterine. Patologia poate apărea în al doilea trimestru, dar, cel mai des, în al III-lea trimestru. Ruptura uterului în regiunea cicatricii formate ca urmare a intervențiilor chirurgicale de pregătire pentru reproducere asistată sunt rare, ceea ce scade vigilența și determină întârzierea diagnosticului și a tratamentului oportun.

Caz clinic. Pacienta E., în vârstă de 34 de ani, a fost internată în mod urgent în secția de terapie a sarcinii a IMSP

La internare, pacienta prezintă acuze la dureri moderate în regiunea inferioară a abdomenului, mai pronunțat pe dreapta, dureri lombo-abdominale cu iradiere în zona inghinală și în piciorul drept. Durerile menționate au apărut 2 săptămâni în urmă, în dinamică s-au intensificat.

A primit tratament de păstrare a sarcinii conform PCN „Nașterea prematură” și „Sarcina multiplă”, tratament uroseptic și spasmolitic pentru diminuarea durerilor lombare. În pofida tratamentului, durerile au devenit mai pronunțate în regiunea lombară, cu iradiere pe traiectul ureterului din dreapta cu localizarea preponderentă în regiunea inghinală pe dreapta. A fost stabilit diagnosticul de Colică renală pe dreapta, condiționată de presiunea uterului gravid pe fond de Pielonefrită cronică bilaterală recidivantă. Uterul era în normotus. Durerile au persistat 3 zile, după care au dispărut. Pe fond de stare satisfăcătoare a pacientei, fără acuze, s-a efectuat USG de control, unde s-a depistat ruptura uterului în regiunea unghiului drept cu deplasarea fătului al III-lea, decedat antenatal, în cavitatea abdominală, defectul uterului fiind tamponat de făt. (Fig. 1-5)



Fig. 1. Deformare a pereților uterini care denotă o bombare patologică spre zona subțiată



Fig. 2. Defectul peretelui uterin cu eventrarea prin orificiul creat al pungii amniotice, cordonului ombilical și făt

Institutul Mamei și Copilului cu diagnosticul: Sarcină 29-30 săpt. Sarcina 1 obținută prin FIV. Triplex-tricoria-lă, triamniotică. Iminență de naștere prematură. Infecțiile recidivante ale aparatului urinar în cursul sarcinii. Anamne-sticul personal denotă că pacienta a suportat câteva in-tervenții chirurgicale ginecologice (3 laparoscopii-ultima cu tubectomie bilaterală, histeroscopie) și are anamne-stic obstetrical agravat prin sterilitate primară timp de 8 ani.

S-a stabilit diagnosticul de Sarcină 30s+4z. obținută prin FIV. Triplex. AOC (sterilitate primară 8 ani). AGC (3 laparoscopii. Tubectomie bilaterală). Ruptura uterului cu expulzarea fătului al III-lea în cavitatea abdomina-lă. Moartea antenatală a fătului al III-lea. Pacienta a fost supusă operației cezariene urgente la indicații vitale ma-terne. S-a depistat placenta cezarea, ceea ce a condiționat pierderea sangvină sporită la etapa inițială a operației. La



Fig. 3. Prezența a doi feți în cavitatea uterului, formată la nivelul circumferinței abdominale



Fig. 4-5. Fragmente ale coloanei vertebrale și craniului fătului expulzat prin defectul peretelui uterin

nivelul cornului uterin drept s-a observat dehiscența cicatricii vechi posttubectomie prin care s-a depistat expulzia fătului al III-lea în cavitatea abdominală. (Fig. 6-7).

sănătoase. S-au aplicat pense moi hemostatice temporare pe arterele uterine și pe anexe bilaterale. S-a excizat cicatricia veche de la nivelul cornurilor uterine bilate-



Fig. 6-7. Expulzia fătului al III-lea în cavitatea abdominală prin dehiscența cicatricii vechi posttubectomie

La inspecția uterului s-a depistat dehiscență cicatricii posttubectomie și la nivelul cornului stâng al uterului cu diametrul de 1,5 cm. Pe peretele posterior al uterului, la nivelul segmentului inferior, se vizualizează imbițiție hemoragică cu diametrul aproximativ 4x6 cm. (Fig. 8-9) Intraoperator, s-a decis de păstrat uterul cu efectuarea exciziei marginilor dehiscențelor în limitele țesuturilor

ral. S-au aplicat suturi separate în 3 straturi anatomice cu controlul hemostazei, după care au fost înlăturate pensele hemostatice. Utilizarea acestor pense a permis scăderea vădită a cantității de sânge pierdut, care a constituit în total cca la 2100 ml, având în vedere supraextinderea uterului pe fond de triplex, prezența a trei placentă, sindromul-CID pe fundal de moarte antena-



Fig. 8-9. Dehiscentă de cicatrice veche posttubectomie la nivelul cornului stâng și imbibiția hemoragică a peretelui uterin posterior

tală a fătului și volum mare a intervenției chirurgicale. Cavitatea abdominală a fost drenată cu două tuburi. Pe parcursul intervenției chirurgicale a fost efectuată corecția volumului sângelui circulant. Feții gemeni au fost născuți în stare satisfăcătoare, cu masa 1300 și 1500 g, fiind oxigen-independenti. Fătul mort a fost cu masa de 980 g.

Perioada postoperatorie a evoluat fără complicații septicopurulente pe fond de tratament antibacterian complex, anticoagulant, uterotonic și antianemic. Starea postoperatorie a uterului a fost fără particularități, fapt confirmat ultrasonografic (Fig. 10-11). Pacienta a fost externată cu copiii la a 12-a zi după intervenția chirurgicală în stare satisfăcătoare.



Fig. 10-11. Cicatrice pe uter în segmentul uterin inferior ce conține material de sutură

Concluzii

1. Tubectomia laparoscopică din cadrul pregătirii pentru programele de reproducere asistată poate fi complicată cu traumatism obstetrical. Traumatismul se poate produce, în special, în cadrul supraextinderii uterului din cauza sarcinilor multiple. La femeile cu astfel de intervenții în anamneză nu se recomandă transferul a mai mult de 2 embrioni, deoarece în aceste condiții pot surveni nu doar complicații obstetricale, ci și rezultate perinatale nefavorabile.

2. Tehnica tubectomiei necesită precauție, în special la abordul laparoscopic cu evitarea implicării porțiunii istmice a cornului uterin, când este imposibil de a preciza profunzimea și suprafața zonei coagulate și, respectiv, calitatea cicatricei formate.

3. În sarcinile multiple obținute prin aplicarea tehnologiilor reproductive, insuficiența și dehiscenta cicatricelor pe uter pot avea un caracter asimptomatic sau atipic. Manifestarea tabloului clinic este adesea diminuată, la fel, pe fundal de terapie de păstrare a sarcinii și administrarea de preparate spasmolitice. Pacientele în cauză vor fi atribuite în grupul de risc pentru traumatism obstetrical din momentul survenirii sarcinii, iar conduita sarcinii va fi planificată minuțios.

4. Aplicarea penselor hemostatice temporare pe vasele uterine în cadrul intervențiilor chirurgicale masive permite reducerea pierderii sangvine și recuperarea postoperatorie mai rapidă.

5. Tehnologiile chirurgicale cu păstrare de organ (uter) sunt aplicate tot mai des în obstetrica contemporană, fapt ce permite păstrarea calității vieții femeilor și reducerea traumatismului obstetrical intraoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Eze JN, Anozie OB, Lawani OL, Ndukwe EO, Agwu UM, Obuna JA. Evaluation of obstetricians' surgical decision making in the management of uterine rupture. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jun 8;17(1):179. doi: 10.1186/s12884-017-1367-8. PMID: 28595646; PMCID: PMC5465586.
2. Hiroyuki Y., et al. Spontaneous uterine rupture in the 33rd week of IVF pregnancy after laparoscopically assisted enucleation of uterine adenomatoid tumor. *J. Obs-Gyn Res.*, 2011, 37(5): 452-457. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1447-0756.2010.01361.x>
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.12449>
3. Landon, M. B. (n.d.). Uterine rupture: After previous cesarean delivery. Retrieved February 23, 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/uterine-rupture-after-previous-cesarean-delivery>
4. Smith, J. F., & Wax, J. R. (n.d.). Uterine rupture: Unscarred uterus. Retrieved February 26, 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/uterine-rupture-unscarred-uterus#H24771926>
5. Uterine Rupture: Causes, Symptoms, and Treatment. (n.d.). Retrieved February 23, 2019, from <https://www.healthline.com/health/pregnancy/complications-uterine-rupture#treatment>

ALA BAJUREA^{1,3,4}, JANA BERNIC^{2,3,4}, ECATERINA COSTIUC^{2,3,4}

TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE ASOCIATE LA COPII

*Catedra de neurochirurgie¹, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică²,
USMF „Nicolae Testemițanu”³, IMSP Institutul Mamei și Copilului³,
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”⁴*

SUMMARY

ASSOCIATED CRANIOCEREBRAL INJURIES IN CHILDREN

Key words: associated craniocerebral injury, children, cerebrospinal fluid, rupture of the parenchymal organ, intraperitoneal bleeding, hemopneumothorax.

Purpose of the study was in the analysis of clinical features, diagnostic and therapeutic tactics, as well as prognostic assessment of various forms and stages of the course of associated craniocerebral injuries in children.

Materials and methods. A prospective study in associated craniocerebral injuries was conducted on 71 cases of children hospitalized at Natalia Gheorghiu National Research and Practical Center for Pediatric Surgery of the Institute of Mother and Child.

Results: Among the associated craniocerebral injuries in children, the association of craniocerebral injury with a musculoskeletal injury is prevailing - 24 patients. The largest percentage (53.52%) of seriously injured children and adolescents accounted for a group of patients aged 11 to 17 years. Traffic accidents were the cause of associated head injuries in 57.75% of cases.

Conclusion: taking timely diagnostic measures in combination with early and correctly selected treatment tactics allow to obtain a satisfactory result and a good prognosis.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫЕ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: ассоциированная черепно-мозговая травма, дети, ликворея, разрыв паренхиматозного органа, внутрибрюшное кровотечение, гемопневмоторакс.

Цель исследования заключалась в анализе клинических особенностей, диагностической и лечебной тактики, а также прогностической оценки разнообразных форм и стадий течения ассоциированных черепно-мозговых травм у детей.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование 71 случая детей госпитализированных в Национальный Научно-Практический центр Детской Хирургии „Natalia Gheorghiu” Института Матери и Ребѐнка по поводу ассоциированных черепно-мозговых травм.

Результаты: Среди ассоциированных черепно-мозговых травм у детей превалирует ассоциация черепно-мозговой травмы с травмой опорно-двигательного аппарата – 24 пациента. Наибольший процент (53,52%) серьёзно раненых детей и подростков приходится на группу пациентов в возрасте от 11 до 17 лет. В 57,75% причиной ассоциированных черепно-мозговых травм были дорожно-транспортные происшествия.

Заключение: проведение своевременных диагностических мероприятий в сочетании с ранней и корректно подобранной тактикой лечения позволяют получить удовлетворительный результат и хороший прогноз.

Întroducere. Traumatismele asociate reprezintă una din cauzele majore ale complicațiilor, dizabilității, letalității copiilor, în special în orașele mari și preponderent în urma accidentelor rutiere. Există studii care au demonstrat o mortalitate de la 5 la 15% [1]. În prezent se folosesc tehnici moderne de diagnostic precoce în traumatismele asociate. Un rol important îl are nu numai un diagnostic precoce, dar și un tratament diferențiat de la caz la caz, care ca urmare duc la reducerea ratei complicațiilor, a dizabilităților și deceselor. Protocolul de evaluare dat pe deplin își dovedește valoarea, dar își atinge limitele prin morbiditatea crescută datorită complicațiilor, în special a infecțiilor nozocomiale ale sistemului osos, abdominal, pulmonar, cerebral, renourinar.

În traumatismele asociate, indicațiile absolute pentru intervenții chirurgicale sunt hemoragiile intraabdominale și retroperitoneale, lezarea organelor parenchimatose, de tract digestiv, renourinar, traumatismele organelor mediastinale, bronhopulmonare, hemopneumotorax, ale diafragmei, compresia creierului și măduvei spinării. Deci, în cazul traumatismelor asociate, indicațiile absolute pentru intervențiile chirurgicale sunt bine definite. După un scurt tratament anti-șoc ele sunt realizate cât mai precoce posibil. Totodată, intervențiile chirurgicale în leziunile sistemului musculo-scheletal, ale sistemului osos pot fi efectuate într-o perioadă de 2-3 zile după traumatism. În ultima decadă, există studii, care demonstrează că subestimarea gravității stării copilului, diagnosticul și tratamentul inadecvat pot duce la erori, complicații, tactici necorespunzătoare de gestionare a pacientului și prelungirea duratei aflării lui în staționar [8]. Lezarea de diafragmă în traumatismele asociate la copii constituie 0,5-5% din cazuri și se caracterizează printr-o gravitate majoră a stării pacientului [10].

Scopul prezentului studiu a fost de a evalua particularitățile clinice, semnificația diagnostică, curativă și predictivă a tehnicilor de diagnostic diferențiat în diverse forme și stadii ale severității traumatismului craniocerebral asociat la copii.

Material și metode. Au fost analizați 71 de cazuri interne și tratate în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” a IMSP IMȘC. Datele au fost obținute din studiul foilor de observație, protocoalele intervențiilor chirurgicale. În lotul de studiu au fost incluși copii în vârstă de 0-18 ani cu traumatisme craniocerebrale asociate (TCCA) cu leziunea altor organe și sisteme. Incidența TCCA pe grupe de vârstă (tabelul 1). Pacienții au fost evaluați prin metode clinico-paraclinice: datele anamnestice, inclusiv ecografia organelor interne, radiografie, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară (RMN) a craniului și coloanei vertebrale. Evaluarea a fost efectuată de medicii: reanimatolog, neurochirurg, traumatolog, chirurg pediatru, chirurg oromaxilofacial, oftalmolog.

Din punctul de vedere al frecvenței traumatismului, s-a constatat o creștere a frecvenței TCCA la grupa de vârstă de 11-17 ani (tab. 1).

Această incidență o explicăm prin absența instinctului de autoapărare față de diferiți agenți externi: mijloace auto, animale domestice și imprudențele în cadrul diferitor jocuri.

Tabelul 1

Repartiția traumatismului craniocerebral asociat

Vârsta	Nr. pacienților (2017-2019)	După grupe de vârstă
0-1	3	16
1	6	
2	5	
3	2	17
4	4	
5	2	
6	1	
7	2	
8	2	
9	2	38
10	4	
11	4	
12	3	
13	2	
14	6	
15	5	
16	10	
17	8	
Total pacienți	71	
Media vârstei	9,91	
Mediana vârstei	11	

Frecvența TCCA la copii a fost mai mare la sexul masculin decât la cel feminin 3:1 (47 de băieți și 24 de fete). În ceea ce privește distribuția TCCA pe grupe etiologice, a fost următoarea (tabelul 2):

Tabelul 2

Etiologia TCCA

I	Accidente de circulație	41	57,75 %
II	Căderi de la înălțime	9	12,67 %
III	Căderi de la același nivel	6	8,45 %
IV	Loviri la cap cu obiecte contondente	9	12,67 %
V	Accidente cauzate de animale domestice	4	5,64 %
VI	Accidente prin explozie	2	2,83 %
	Total	71	100 %

Se poate observa o mai mare pondere a TCCA la copii care au suportat accidente de circulație (tabelul 3), dintre care au prevalat traumatismele cu implicarea automobilelor (78 % din toate accidente de circulație).

Tabelul 3

Traumatisme craniocerebrale prin accidente de circulație

Auto	Motocicletă Scuter	Bicicletă	Total
32	3	6	41

Dacă comparăm ca factor cauzal căderea de la diverse înălțimi (12,67%) cu cele ce se produc de la același nivel (8,75%) (tabelul 4, 5) obținem un număr comparativ mic de cazuri de TCCA, comparativ cu cele produse în cazul accidentelor ritiere (57,75%).

Tabelul 4

Traumatisme craniocerebrale prin căderi de la înălțime

Pom	Trepte scară	Etaj	Pat	Înălțimi diverse	Total
1	1	4	1	2	9

Tabelul 5

Traumatisme craniocerebrale prin cădere de la același nivel

Accident spontan	Accident provocat de altă persoană	Total
2	4	6

Studiul arată că traumatisme craniocerebrale provocate de diverse cauze sunt destul de frecvent întâlnite ca și în cele produse prin căderi de la înălțime și de la același nivel.

Celelalte cauze ale TCCA (lovituri cu obiecte contondente, animale domestice, prin explozie) nu au o pondere deosebită în comparație cu accidente de circulație. Putem remarca o frecvență mai mare a loviturilor cu obiecte contondente la copiii școlari în cadrul diferitor activități sportive sau jocuri. TCCA cauzate de animale domestice s-au produs în mediul rural.

Tabelul 6

Traumatisme craniocerebrale de diverse cauze

Agresiune fizică (Obiecte contondente)	Animale domestice	Accidente explozie	Total
9	4	2	15

Chiar dacă nu sunt condiții de război, au fost înregistrate două accidente prin explozie.

Tabelul 7

Repartiția pacienților cu traumatisme asociate celor craniocerebrale

Asociații	Nr. în grupă	Vârsta medie a pacienților pe grupe	Mediana vârstei pacienților pe grupe
1 Asociat, grav (mai multe sisteme afectate)	13	8,03	7
2 Traumatisme ale membrilor și centurilor	24	9,77	12
3 Cu traumatisme abdominale (sistemul renourinar)	4	8,75	8,5
4 Toracopulmonare	7	10,4	11
5 Vertebro-medulare	3	13,7	14
6 Oromaxilofaciale	16	11,1	13,5
7 Oftalmologice	4	9,75	9
Total	71	9,91	11

Afectarea cerebrală

1. Comoție	10	14,08 %
2. Gr. de contuzie		
A) I	46	64,79 %
B) II	8	11,27 %
C) III	7	9,86 %
Total	71	100%

Frecvența traumatismelor craniocerebrale cu și fără fracturile calotei și bazei craniului. Caracterul traumatismului:

• Închis, fără fractură:	49
• Închis, cu fractură:	13
• Deschis, cu fractură:	9
Total:	71

Rezultate și discuții

TCC, asociate cu cele ale membrilor și centurilor, sunt cele mai frecvente la copii (24 copii), cu media vârstei de 12 ani și sunt ca rezultat al accidentelor de circulație și frecvent însoțite de stare de șoc [4]. În managementul acestui grup, prioritate terapeutică au leziunile cerebrale grave. După stabilizarea clinică a funcțiilor cerebrale, se efectuează rezolvarea definitivă ortopedică sau chirurgicală a fracturilor membrilor și centurilor [6].

TCC asociate cu traumatisme vertebro-medulare sunt mult mai rar întâlnite la copii și sunt produse prin căderi de la înălțime și accidente de circulație. În traumatisme asociate, craniocerebrale și vertebro-medulare cel mai des implicat este segmentul cervical.

Ca regulă generală a managementului traumatismelor vertebro-medulare, se urmărește axarea elementelor coloanei și decompresia medulo-radiculară cu prevenirea dezaxărilor [2].

În grupul pacienților cu TCC asociate cu traumatismele oromaxilofaciale, afectarea zonelor superioare și mijlocii ale feței este mai frecventă. Se observă deseori licvorie, uneori pneumocefalie. Planificarea volumului tratamentului chirurgical a fost determinată în principal de gravitatea leziunii craniene. La pacienții cu scala Glasgow mai mică de 11 puncte, operația a avut ca scop îndepărtarea procesului volumetric intracranian, restabilirea integrității durei mater a bazei craniului, tratarea sinusurilor paranazale deteriorate. Pentru restaurarea completă a structurilor osoase ale zonelor faciale s-a intervenit după ameliorarea stării [3].

Etiologia leziunilor la nivelul nervului optic la pacienți a fost diferită: plăgile orbitale, fracturile pereților orbitei, compresie (hematoame în cavitatea orbitei, edemul țesuturilor retrobulbare). Contuzia nervului optic a fost de obicei însoțită de TCC închis, contuzie cerebrală gravă. Tratamentul a avut ca scop eliminarea principalelor cauze ale afectării nervului optic și a inclus tratament chirurgical și medicamentos.

Secvența măsurilor terapeutice în TCC, asociat grav cu afectarea mai multor sisteme, include corectarea funcțiilor vitale afectate, măsuri de deșocare. Important este mai întâi trierea acestor pacienți, inventarierea tuturor leziunilor

nilor (craniene, toracice, viscerale, spinale, ale centurilor, ale membrelor). Apoi eșalonarea tratamentului operator, evacuarea pneumo/hemotoraxului, evacuarea hematomului intracranian, laparotomie exploratorie în hemoragie abdominală. Când există concomitent două leziuni de urgență vitală, un hematom extradural și o ruptură de splină, în aceste cazuri se intervine în echipă complexă, concomitent [5, 7]. Evoluția stării pacienților depinde de promptitatea acțiunilor în timpul primei orei „golden hour” de la producerea TCC acute [9].

La 53,52%, cel mai mare procent de copii și adolescenți răniți grav aparține grupului de copii între 11 și 17 ani, îndeosebi cu o creștere semnificativă la copii între 14 și 17 ani. Cea mai frecventă cauză a producerii accidentului au fost accidentele de circulație (57,75%). Mecanismul accidentului și modul de accidentare se schimbă odată cu vârsta copiilor. Din 71 de internări cu traumatism asociat au fost două cazuri letale în primele 24 de ore de la internare, ambii pacienți fiind implicați în accidente rutiere în calitate de pasageri.

Problema esențială în traumatismele asociate la copii este stabilirea diagnosticului și a deciziei momentului operator. În majoritatea cazurilor a traumatismului asociat cu asocierea complicațiilor a fost consecința întârzierii diagnosticului prin erori de interpretare a tabloului clinic și paraclinic sau neprezentarea la medic.

Formele complicațiilor au creat ele înseși dificultăți și probleme de diagnostic, de tratament chirurgical, au fost urmate de complicații septice și de decese.

Concluzii. Chirurgia traumatismelor asociate la copii rămâne una dintre cele mai dificile ramuri ale neurochirurgiei și chirurgiei pediatrie. O abordare multidisciplinară în evaluarea naturii leziunii, a leziunilor asociate, înțelegerea regularității decurgerii procesului patologic ne permite să dezvoltăm o tactică medico-chirurgicală de reanimare, terapie intensivă, de îngrijire chirurgicală, care se bazează pe principiul tratamentului personalizat. Măsurile diagnostice în timp util, în comun cu intervențiile chirurgicale efectuate secvențial într-o singură ședință de operație, într-o instituție de prim nivel pe craniu, organe-

le toracelui, abdomenului și membrelor permit obținerea unui rezultat satisfăcător și a unui prognostic bun.

BIBLIOGRAFIE

1. Agadzhanian VV, Kravtsov SA, Shatalin AV, Levchenko TV. Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease. *Polytrauma*. 2015; 1: 6-15.
2. Bunch JT, Dimar II JR. Spinal Trauma in the Pediatric Polytrauma Patient. *Instr Course Lect*. 2018 Feb 15; 67:299-311.
3. Davidson E.H., Schuster L. și al. Severe pediatric midface trauma: a prospective study of growth and development. În: *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015 Jul; 26(5):1523-8.
4. Debus, F., Lefering, R. et al. Das Polytrauma von Kindern und Jugendlichen. *Unfallchirurg* 118, 432-438 (2015)
5. Lahoti O, Arya A. Management of orthopaedic injuries in multiply injured child. *Indian J Orthop* 2018;52:454-61
6. Pfeifle VA, Schreiner S și al. Damage control orthopedics applied in an 8-year-old child with life-threatening multiple injuries: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15294.
7. Tatem A, Kapoor R. Management of Multiply Injured Pediatric Trauma Patients in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2018 Jun; 15(6):1-20. Epub 2018 Jun 1.
8. Teisch L.F, Allen C.J., Tashiro J., Golpanian S., Lasako D., Namias N., Neville N., Sola J.F. Injury patterns and outcomes following pediatric bicycle accidents. *Pediatr. Surg*. 2015, p. 15-29.
9. Trunkey D.: Neural trauma: from the point of view of the general surgeon. În: *Trauma of the Central Nervous System* (sub red. Dacey R. G. jr. și colab.), Raven Press, Hewlet, N.Y., 1985.
10. Синица Н.С., Кравцов С.А., Агаларян А.Х., Обухов С.Ю., Малев В.А. Некоторые проблемы лечения политравмы у детей. *Политравма*. 2017, с. 59-66.

© Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Oster, Olesea Grin

DORINA SAVOSCHIN, ADELA HORODISTEANU-BANUH, MARINA OSTER, OLESEA GRIN
**MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPIII SUB 5 ANI
ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI OBIECTIVE**

SUMMARY

**MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN YOUNGER THEN 5 YEARS
IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: ACHIEVEMENTS AND GOALS**

Key words: pneumonia, children, clinical protocol, family physician.

Aim of the study: estimation of the degree of adherence to the clinical protocols, national and international guidelines regarding the treatment of community-acquired and the standards of the follow up of children younger than five years in the Republic of Moldova.

Materials and methods: a retrospective cohort clinical study that aimed at the evaluation of respiratory disease in children younger than five years of age was conducted. A confidential clinical audit of the mortality cases because of respiratory disease (44 cases) as well as a clinical audit that evaluated the management of the respiratory illness in the hospital setting were performed. The assessment of the antibiotic prescription in acute respiratory infections and the use of antibiotics were done through a descriptive cross-sectional study of 596 cases of respiratory disease in children younger than 5 years. In this study, an international audit method HAPPY AUDIT (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI) was used as an assessment tool. Statistical analysis was done using Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Results: the following results were achieved: the degree of adherence to existing local standards and guidelines were certainly lower in the cases of mortality due to pneumonia (45.5%) in comparison to average data from the country (88%). The protocol of the diagnosis of the community-acquired pneumonia was respected in $\frac{3}{4}$ of the cases (74,3%) and in $\frac{1}{4}$ of cases (25,5% was partially respected). However, adherence to the protocols varied significantly with respect to the level of medical assistance.

Conclusions: the results of the study could be used to optimize national clinical protocols and to elaborate tools for evaluation/auto evaluation of pneumonia management and the reduction of mortality due of the respiratory disease in children of 0-5 years.

РЕЗЮМЕ

**МЕНЕДЖМЕНТ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ
В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА: ДОСТИЖЕНИЯ И ЦЕЛИ**

Ключевые слова: пневмония, дети, клинический протокол, семейные врачи.

Цель исследования: оценка степени соблюдения положений клинических протоколов, национальных и международных руководств по диагностике и лечению пневмонии, а также стандартов мониторинга для детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова.

Материалы и методы: клинический аудит острой респираторной патологии у детей до 5 лет проводился путем проведения ретроспективного когортного исследования. В ретроспективном когортном исследовании был проведен конфиденциальный аудит случаев смертности от респираторной патологии (44 случая) и клинический аудит ведения респираторных заболеваний в стационаре (177 случаев). Оценка практики антибиотикотерапии при острых респираторных инфекциях и использовании антибиотиков была проведена путем проведения перекрестного описательного исследования 596 случаев острых респираторных инфекций у детей до 5 лет. В исследовании применялся метод аудита, использованный в международном проекте HAPPY AUDIT (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI). Статистический анализ проводился с применением набора статистических программ: Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Результаты: было установлено, что степень соответствия Стандартам в отношении профилактических осмотров детей, проведенных семейным врачом в медицинском учреждении, была, безусловно, ниже у детей, умерших от пневмонии (45,5% сравнительно с 88% в среднем по республике). Клинический протокол для диагностики внебольничной пневмонии был соблюден полностью в $\frac{3}{4}$ из изученных случаев (74,3%) и в $\frac{1}{4}$ из случаев (25,1%) он был соблюден частично. В то же время степень соответствия варьировала в зависимости от уровня медицинской помощи.

Заключение: результаты исследования могут служить научным доказательством для оптимизации национального клинического протокола и разработки инструментов для оценки/самооценки ведения пневмонии у детей и снижения смертности детей от 0-5 лет от острых респираторных заболеваний.

Actualitate. Pneumonia este cea mai importantă cauză infecțioasă de deces la copiii din întreaga lume. Conform relatărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2017, au murit din cauza pneumoniei **808.694** de copii cu vârsta sub 5 ani, ceea ce reprezintă 15% din totalul deceselor copiilor de această vârstă de pe glob. Pneumonia este larg răspândită. Totodată, ea poate fi prevenită prin măsuri simple, tratată cu medicamente ieftine și cu îngrijiri corespunzătoare. Pneumonia poate fi evitată prin imunizare, nutriție adecvată și eliminarea factorilor de mediu nocivi. [1]. Unul dintre obiective trasate de Republica Moldova în realizarea Obiectivelor Mileniului este reducerea mortalității infantile, care depășește indicatorul mediu european de circa două ori. În acest context, Republica Moldova (RM) a fost printre primele țări din Regiunea Europeană a OMS care au implementat inițiativa de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC), începând cu anul 1998, ca cea mai rentabilă strategie de îmbunătățire a sănătății mamei și copilului. La acea vreme, principala cauză a mortalității copiilor cu vârsta sub 5 ani în RM erau afecțiunile respiratorii și aproximativ 50% din cauzele de deces au fost estimate ca fiind posibil de prevenit, în timp ce mortalitatea la domiciliu se ridica la rate alarmante de peste 20% [5]. O altă problemă complexă la nivel mondial o constituie rezistența microbiană, având implicații grave asupra morbidității și mortalității din spitale și din comunitate. Rezistența mai mare a fost raportată în sud-estul Europei. Aceste diferențe sunt le-

virale, chiar dacă acestea sunt ineficiente în acest caz. Rezultatele unor cercetări efectuate în SUA și publicate în revista *Pediatrics* au arătat că: până la 11,4 mil. de prescripții de antibiotice destinate copiilor și adolescenților ar putea să nu fie necesare. OMS promovează implementarea ghidurilor și protocoalelor standarde cu scopul promovării practicilor bazate pe dovezi, reducerea tratamentelor neargumentate, inclusiv antibioterapiei. Pentru supravegherea și depistarea cât mai precoce a diverselor patologii ce necesită intervenția cadrelor medicale, copiii din Republica Moldova sunt supravegheați în conformitate cu Standardele de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu [4]. Totodată, pentru asigurarea diagnosticului și tratamentului calificat al diverselor patologii, pacienții pediatrici sunt tratați în conformitate cu protocoalele clinice implementate în RM.

Scopul studiului: estimarea gradului de respectare al prevederilor protocoalelor clinice și ghidurilor naționale și internaționale de diagnosticare și tratament al pneumoniei comunitare (PC) și standardelor de monitorizare la copiii sub 5 ani în Republica Moldova.

Materiale și metode: pentru a cerceta cum are loc respectarea protocoalelor de diagnostic și tratament al PC, la copii s-au efectuat auditul clinic al patologiei respiratorii acute și evaluarea practicilor de antibioterapie prin utilizarea consecutivă a câtorva tipuri de studiu (fig. 1).

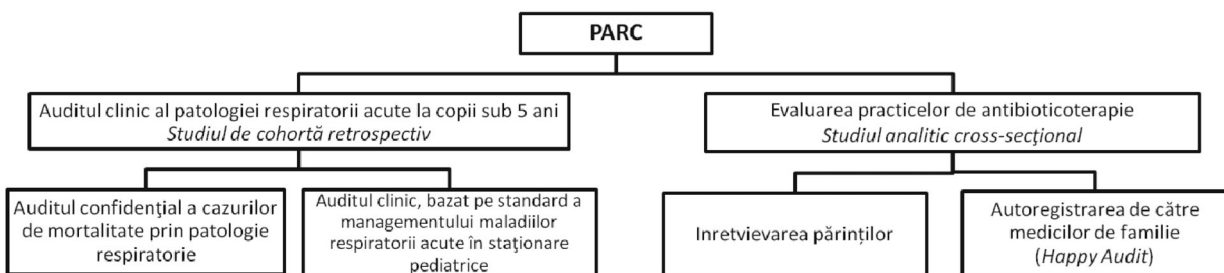


Fig. 1. Algoritmul studiului „Elaborarea programului de audit al patologiei respiratorii acute la copiii cu vârsta sub 5 ani (PARC)”

gate de modalitățile diverse de utilizare a antibioticelor, diferențe în diagnosticare și practicile de control în țările respective [3]. Îngrijorător este faptul că antibioticele sunt recomandate pentru tratarea infecțiilor respiratorii

Auditul clinic al patologiei respiratorii acute la copiii sub 5 ani a fost efectuat prin realizarea unui studiu de cohortă retrospectiv. În cadrul lui s-a efectuat auditul confidențial al cazurilor de mortalitate prin patologie respiratorie

(44 cazuri) și auditul clinic al managementului maladiilor respiratorii în staționar (177 cazuri). S-au extras date din

de pneumonie (45,5%, comparativ cu 88% în medie pe republică) (fig. 2).

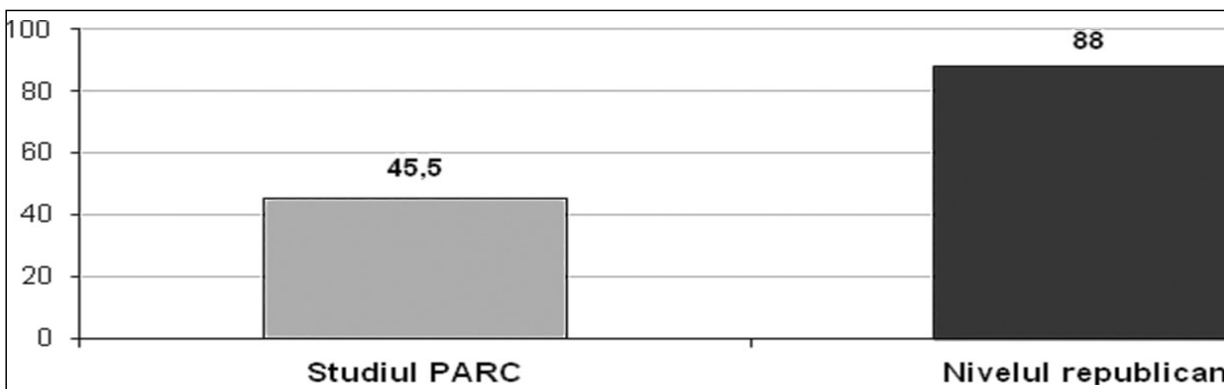


Fig. 2. Gradul de respectare al Standardelor referitor la examenele profilactice ale copiilor efectuate de către medicul de familie în instituția medicală (%)

documentele medicale statistice ale copiilor: Carnetul de dezvoltare a copilului (formular 112/e) și Fișa medicală a bolnavului de staționar (formular 003/e-212), procesul-verbal de discuție a cazurilor de mortalitate infantilă a copiilor sub 5 ani. Pentru fiecare copil inclus în studiu a fost completat un Chestionar de evaluare, special elaborat cu scopul delimitării factorilor medico-biologici, sociali, organizatorici etc.

Evaluarea practicilor de antibioterapie în infecții respiratorii acute și consumul de antibiotice la copiii până la 5 ani s-a realizat prin studiu descriptiv cross-secțional a 596 cazuri de infecții respiratorii acute la copiii cu vârsta până la 5 ani. Cercetarea s-a bazat pe metoda de audit utilizată în proiectul internațional HAPPY AUDIT (*Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI*).

Analiza statistică s-a efectuat cu aplicarea setului de programe statistice: Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Rezultate și discuții. Efectuând analiza documentației medicale primare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, decedați în anii 2013-2014 din cauza pneumoniei, în RM am constatat că 91,9% din cazurile analizate de deces prin infecții respiratorii au constituit cazuri de mortalitate infantilă, doar 9,1% fiind asociate mortalității primei copilării (a copiilor cu vârsta de 1-4 ani). Totodată, 2/3 (63,6%) dintre decese au survenit la domiciliu, iar 36,4% – în spitale. Dintre copiii decedați la domiciliu, 96,4% aveau vârsta sub 6 luni de viață. Am analizat în cadrul studiului nostru cum au fost respectate „STANDARDELE de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu” la copiii decedați, diagnosticați cu pneumonie. Datele obținute le-am raportat la rezultatele studiului „Monitorizarea procesului de implementare a Standardelor optimizate” (2014), efectuat pe un eșantion de circa 500 de copii. Astfel, am constatat că gradul de respectare al Standardelor referitor la examenele profilactice ale copiilor, efectuate de către medicul de familie în instituția medicală, a fost cert mai jos în cazul copiilor decedați

Conform rezultatelor studiului PARC, 1/4 din copiii decedați din cauza pneumoniei nu au fost examinați de către medicul pediatru nici o singură dată în viață (26,9, comparativ cu 11,9% copii sănătoși). Copiii decedați din cauza pneumoniei statistic veridic mai rar, comparativ cu populația pediatrică generală, au beneficiat de consultațiile specialiștilor de profil (în medie de 4 ori), au vizitat instituția medicală primară cu scopul unui examen profilactic de laborator (în medie de 2,5 ori). Formularul 112/e conține spații preconizate *Reperelor în dezvoltare a sugarului*, monitorizate de către medicul de familie la vârstele de 3, 6, 12 luni. Referitor la acest capitol au fost înregistrate următoarele rezultate: la vârsta de 3 luni datele despre dezvoltarea psihomotorie a copilului au fost prezente în volum deplin în doar 27,8% din formularele F 112/e ale copiilor decedați din cauza PC (în 2014 – 77,3%, $p < 0,0001$). Construirea *Curbelor de creștere*, care ajută medicului de familie să monitorizeze eficient parametrii dezvoltării fizice a copilului, se efectuează nesatisfăcător. Până la vârsta de 18 luni, *curbele de creștere* ale copiilor decedați au fost construite corect în doar 10,3% cazuri, ceea ce este de 6,2 ori mai puțin decât s-a constatat în cazul copiilor sănătoși ($p < 0,0001$); în 2/3 din cazuri (65,5%) acest compartiment al formularului F 112/e a fost totalmente ignorat de către lucrătorii medicali și în o pătrime din cazuri (24,1%) curbele de creștere erau construite parțial (fig. 3).

În concluzie, copiii sub 5 ani, decedați din cauza pneumoniei, n-au fost supravegheați conform Standardelor în vigoare, având gradul de respectare al Standardelor referitor la vizitele și examenele profilactice cert mai scăzut decât în populația pediatrică generală.

La etapa următoare a cercetării (a. 2016) a fost realizat studiul de cohortă retrospectiv a 177 cazuri de pneumonie acută la copii cu vârsta cuprinsă între 29 de zile și 5 ani, în scopul estimării managementului maladiilor respiratorii acute la copiii sub 5 ani la diferite nivele de acordare a asistenței medicale. Managementul PC la copii în Republica Moldova este reglementat de către protocoale

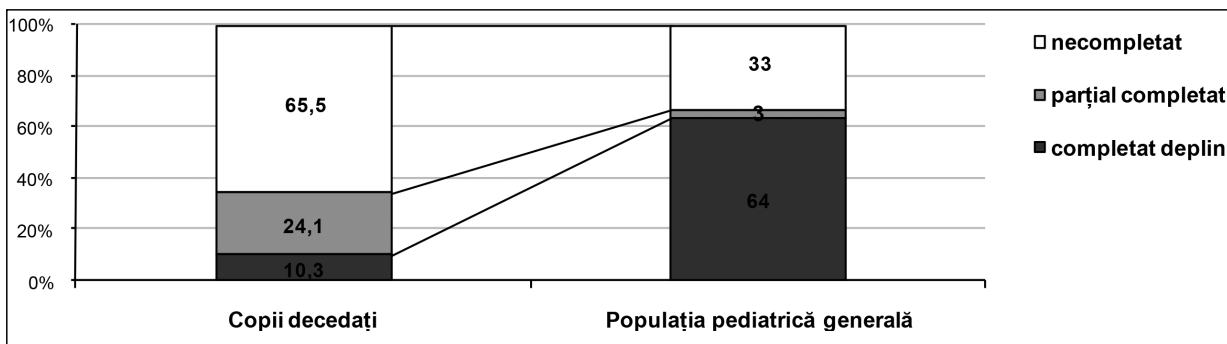


Fig. 3. Gradul de completare al compartimentului Curbele de creștere a copiilor de 0-18 luni în F 112/e

clinice standardizate și algoritmi de conduită, unde sunt specificate atât analizele și investigațiile necesare, cât și tratamentul care se efectuează la copiii diagnosticați cu această maladie. Aplicarea acestor protocoale permite întreprinderea acțiunilor concrete și administrarea tratamentului corect pacientului diagnosticat cu PC. Conform prevederilor Protoalelor naționale în vigoare, investigațiile obligatorii pentru copiii tratați în condiții de ambulatoriu sau spitalizați sunt: analiza generală a sângelui, sumarul urinei, radiografia cutiei toracice, pulsoximetria (se efectuează la copiii cu tahipnee sau semne de hipoxie). Investigațiile incluse în protocolul clinic național, ce poartă un caracter de recomandare, sunt: bacteriologia sputei, diagnosticul serologic pentru determinarea infecției atipice și spiograma. Studiind ghidurile internaționale și documentele directorii ale OMS, specificăm că investigațiile atât cu caracter obligatoriu, cât și cele recomandabile sunt corelate cu gradul de severitate al maladii.

În urma realizării studiului nostru am obținut următoarele rezultate: în medie, *Protocolul clinic de diagnosticare* a fost respectat în $\frac{3}{4}$ din cazurile investigate (74,3%) și în $\frac{1}{4}$ din cazuri (25,1%) a fost respectat parțial. Totodată, gradul de respectare a variat semnificativ în funcție de nivelul de asistență medicală. Dacă în secția de Pneumologie a IMȘIC și a Spitalului Clinic Municipal (SCM) protocolul de diagnosticare a fost respectat complet practic la toți copiii (97,6% și 93,6% respectiv), atunci în spitalele raionale indicii respectivi erau extrem de mici – în doar $\frac{1}{3}$ (31,6%) cazuri diagnosticarea pneumoniei acute corespundea protocolului în vigoare, iar la $\frac{2}{3}$ (65,8%) s-a atestat respectarea parțială a protocolului respectiv (RR=10,3; 95%IC:3,3-31,9; p=0,000).

Gradul de respectare al protocolului de diagnosticare a PC la copii în condiții de ambulatoriu de către medicii de familie a variat de asemenea în funcție de locul de reședință. Medicii de familie din raioane au respectat complet protocolul de diagnosticare a PC numai în $\frac{1}{4}$ (25,0%) cazuri, iar în $\frac{1}{2}$ de cazuri modul de tratament al copiilor de pneumonie în condiții de ambulatoriu relevă un grad nesatisfăcător de respectare a Protocolului, fiind mai jos de 50%. Aceasta nu se referă la medicii de familie din municipiul Chișinău, unde gradul de respectare al cerințelor protocolului practic corespun-

deau nivelului republican, fiind de 93,0% (RR = 10,7; 95%IC:5,1-22,1; p = 0,000).

Gradul de respectare al *Protocolului clinic național de tratament* al PC la copii a variat considerabil și în funcție de nivelul de asistență medicală. Astfel, 85,7% copii tratați în IMȘIC și 87,1% în SCM au primit tratament în conformitate cu Protocolul clinic în vigoare; în restul cazurilor s-au atestat doar neconformități unice. În raioane indicii obținuți denotă o situație mai puțin favorabilă: la doar $\frac{1}{2}$ din copiii tratați în spitale sau în condiții de ambulatoriu (50,0% și 52,5% respectiv) le-a fost prescris tratament în conformitate cu cerințele, ceea ce este cert mai puțin decât în SCM și IMȘIC (RR=3,5; 95%IC:1,9-6,5; p=0,0000); în 10,6% cazuri s-a constatat nerespectarea sau respectarea <50% a prevederilor protocolului.

Următorul aspect pe care l-am cercetat este evaluarea practicilor de antibioterapie în infecții respiratorii acute și prescrierea de antibiotice copiilor sub 5 ani. Cu acest scop am realizat un **studiu descriptiv cross-sectional** a celor 596 cazuri de infecții respiratorii acute la copiii cu vârsta până la 5 ani. Datele colectate prin interviuarea a 140 de părinți demonstrează că majoritatea îngrijitorilor din cadrul studiului nostru au apelat la cadrele medicale pentru diagnosticarea și prescrierea tratamentului. Doar 7% din îngrijitori au tratat de sine stătător copiii. O revizuire a răspunsurilor primite de la mamele intervievate a arătat un fapt îmbucurător că antibioterapia a fost inițată cel mai frecvent de către specialiști, cel mai des solicitați fiind medicii de familie – în 65,2% cazuri, iar aproximativ fiecare al treilea copil (30,3%) a fost tratat cu antibiotice, respectând prescripțiile pediatrice. În cazul a 1,5% din copiii investigați, antibioticul a fost prescris de alți specialiști (ORL, nefrolog etc.). Contrar așteptărilor, doar în 3,0% cazuri, antibioterapia s-a aplicat fără indicații medicale autorizate. În scopul evaluării practicilor de antibioterapie în IRA la copii cu vârsta < 5 ani la nivelul medicinei primare, noi am aplicat metodologia studiului internațional HAPPY AUDIT (*Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI*), care și-a propus îmbunătățirea calității procesului de diagnosticare și tratament al IRA în 6 țări. Conform datelor autoînregistrării efectuate de către 130 medicii de familie în tratamentul cazurilor de IRA la copiii sub 5 ani în

condiții de ambulatoriu, antibiotice au fost administrate în 40,8% cazuri, ceea ce corespunde datelor altor țări (*Happy Audit* – 30-45%, $p>0,05$). Medicii de familie, în baza simptomelor clinice și a testelor diagnostice disponibile, au identificat: prezența infecției bacteriene la doar 16% dintre copiii cu IRA, iar etiologia afectării căilor respiratorii ca fiind una virală – la 42,9% dintre copii (alte țări-participante la *HappyAudit* au arătat aceeași proporție – 1:2, $p>0,05$). În 41,1% cazuri, etiologia IRA nu a fost specificată (*HappyAudit* – 2-11%, $p<0,05$). Medicii de familie, care nu au dispus de date privind etiologia IRA, au administrat antibiotice în mod empiric în ½ din cazurile gestionate. Totodată, în cca 13% din cazurile în care au presupus etiologie bacteriană, ei nu au administrat preparate antibacteriene, fapt ce nu-și avea motivația. Totodată, medicii de familie, care au presupus o etiologie virală a IRA, în 11% dintre aceste cazuri au administrat antibiotice, probabil „cu scop profilactic” sau la insistența părinților. Astfel, putem concluziona că medicii de familie nu dețin criterii convingătoare pentru aprecierea etiologiei IRA la copii și deci pentru administrarea corectă a antibioterapiei.

Frecvența administrării antibioticelor la copii cu IRA nu a fost influențată statistic veridic de factori ca: nivelul și durata febrei, prezența sau lipsa dispneei, rezultatele hemogramei și examenelor radiologice ($p>0,05$). Cea mai des utilizată grupă de preparate a fost Amoxicilina + Acidul clavulanic (17,1%) și Amoxicilina (11,2%). Totodată, Amoxicilina, strict recomandată de către ghidurile naționale/internaționale în calitate de preparat de elecție, nu a fost prescrisă de către medicii de familie în pneumonie non-severă la copiii sub 5 ani. În tratamentul acestor copii s-au utilizat Amoxicilină+Acid clavulanic (46,2%), Macrolide (38,5%) și Cefalosporine (la circa 15,4% copii tratați ambulatoriu). Antibioterapia de start cu *Amoxicilină* este strict recomandată de către ghidurile internaționale și protocolul național în cazul pneumoniei non-se-

vere la copiii anterior sănătoși, vaccinați complet. În spitalele raionale s-a înregistrat cel mai mare procent al antibioterapiei de start cu Amoxicilină – în 47,4% cazuri, totodată, la 10,5% copii în calitate de primul antibiotic au fost prescrise cefalosporine de generația a IV-a, ceea ce este periculos din punctul de vedere al dezvoltării antibioretistenței. Durata antibioterapiei la 1/2 dintre copii depășea durata recomandabilă dublu sau triplu. Într-un număr mare de cazuri, tratamentul de durată era legat cu severitatea evoluției maladei, însă există și cazuri de prelungire neargumentată a lui, ceea ce stimulează rezistența microbiană.

Concluzii

Rezultatele studiului pot servi drept dovezi științifice pentru optimizarea protocolului clinic național de diagnosticare și tratament al pneumoniei, elaborarea instrumentelor pentru evaluarea/autoevaluarea managementului pneumoniei la copii și reducerea mortalității copiilor de 0-5 ani prin maladii respiratorii acute.

BIBLIOGRAFIE

1. Buletin informativ al OMS din 2 august 2019.
2. BJERRUM L., MUNCK P., GHAHRN-HANSEN B. Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI (Happy audit). BMC Family Practice 11(1)2010.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017.
4. Ordinul MSMPS nr. 1000 din 08.10.2012 cu privire la aprobarea Standartelor de supraveghere a copiilor în condiții de ambulatoriu și a Carnetului de dezvoltare a copilului.
5. UNICEF. Evaluarea Inițiativei de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii în Republica Moldova. Anii 2000-2010.

REVIUL LITERATURII

© Diana Hovanschi, Anatolie Serbenco, Stanislav Groppa

DIANA HOVANSCHI, ANATOLIE SERBENCO, STANISLAV GROPPA

STRESUL OXIDATIV ÎN EPILEPSIE

IPMS INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
USMF „Nicolae Testemițeanu”, Catedra obstetrică și ginecologie

SUMMARY

OXIDATIVE STRESS IN EPILEPSY

Oxidative stress (OS) is the condition that occurs when the steady state balance of prooxidants to antioxidants is shifted in the direction of the former, creating the potential for organic damage. Prooxidants are, by definition, free radicals, atoms or groups of atoms with a single unpaired electron [1].

The article describes, based on the study of bibliographic sources from the last 10 years, the changes in the central nervous system caused by oxidative stress. Based on the analysis of several studies here are thoroughly described the pathophysiological, biochemical, immunological changes, etc., in patients with epilepsy caused by lipid pyrooxidation and the influence of antioxidants on the evolution of the disease. In the review presented by the authors, based on the data of literary sources, there are reported the changes that occur in the evolution of the disease (epilepsy) under the influence of antiepileptic drugs.

РЕЗЮМЕ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ЭПИЛЕПСИИ

Оксидативный стресс (ОС) - это состояние, которое возникает, когда равновесный баланс между прооксидантами и антиоксидантами смещается в направлении первых, создавая потенциал для органического повреждения. Прооксиданты по определению являются свободными радикалами, атомами или группами атомов с одним неспаренным электроном [1].

В статье на основе изучения библиографических источников за последние 10 лет описаны изменения в центральной нервной системе, вызванные оксидативным стрессом. На основе анализа нескольких исследований, здесь подробно описаны патофизиологические, биохимические, иммунологические изменения и т.д. у пациентов с эпилепсией, вызванной перекисным окислением липидов и влиянием антиоксидантов на развитие заболевания. В представленном авторами обзоре, основанном на данных литературных источников, сообщается об изменениях, происходящих в эволюции заболевания (эпилепсии) под влиянием противоэпилептических препаратов.

Introducere

Inițial, stresul oxidativ a fost descris ca un dezechilibru între generarea și eliminarea speciilor reactive de oxigen (ROS) și speciile de azot reactiv (RNS). Aceste specii reactive au fost considerate inițial exclusiv în detrimentul celulelor, dar acum se consideră că reglarea redox care implică ROS este esențială pentru modularea funcțiilor celulare critice (în principal în astrocite și microglie), cum ar fi activarea în cascadă a proteinei activate mitogene (MAP) kinazei, transportul ionic, mobilizarea calciului și activarea programului apoptosis [2].

S-a stabilit că stresul oxidativ este asociat cu modificări ale căilor de semnalizare a ROS, RNS și oxidului nitric (NO), prin care scade NO biodisponibil și crește producția de ROS și RNS [29]. Căile de stres oxidativ și nitrosativ sunt induse de răspunsurile inflamatorii și proce-

sele metabolice mitocondriale ulterioare care generează molecule de radicali liberi foarte reactivi. Într-adevăr, ROS și RNS constau din părți active care pot reacționa cu alte substraturi. Exemple de ROS și RNS sunt anionul superoxid, radicalul hidroxil și peroxinitrita. În condiții fiziologice, căile de apărare contrabalansează producția de ROS și RNS, astfel, în aceste condiții, speciile reactive au roluri fiziologice care includ semnalizarea. În condiții de producție excesivă sau în cazul în care apărările corpului sunt compromise, ROS și RNS pot reacționa cu acizii grași, proteinele și ADN-ul provocând astfel deteriorarea acestor substraturi [4].

Bolile neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer, boala Parkinson și scleroza laterală amiotrofică, sunt definite prin pierderea progresivă a populațiilor specifice de celule neuronale și sunt asociate cu agregate proteice. O

caracteristică comună a acestor boli este dovada extinsă a stresului oxidativ și nitrosativ (O&NS), care ar putea fi responsabil pentru disfuncția sau moartea celulelor neuronale, care contribuie la patogeneza bolii [4] [5].

Aceste boli neurodegenerative afectează grupe diferite de populație: copii, adulți tineri și vârstnici. Ele sunt mult mai răspândite la persoanele mature și la vârstnici, ca urmare a îmbătrânirii fiziologice a celulelor, a influenței negative a factorilor de mediu și, într-o măsură mai mică, a factorilor genetici [6].

Vom menționa că vârsta este un factor de risc independent atât pentru bolile neurodegenerative, cât și pentru epilepsie [31] [8]. Epilepsia apare la aproximativ 1% dintre pacienții cu vârsta peste 65 de ani (aproximativ un sfert din epilepsiile recent diagnosticate) [8-13]. În această populație, predomină epilepsia postaccident vascular cerebral, dar patologiiile traumatice și neurodegenerative asociate cu tumori sunt de asemenea asociate cu epilepsia. [8-14]. În unele afecțiuni, cum ar fi accidentul vascular cerebral, traumatismul sau o tumoră, asocierea cu debutul epilepsiei poate fi imediat evidentă. În cazurile cu o neurodegenerare insidioasă, fără markeri clari ai bolii, legătura cu epilepsia poate fi mai greu stabilită.

Astfel, având în vedere faptul că vârsta este un factor de risc important pentru epilepsie și tulburările neurodegenerative, aceste tulburări neurodegenerative sunt factori de risc pentru epilepsie și O&NS, ce sunt legate atât de condițiile patologice (epilepsie), cât și de tulburări neurodegenerative, este evident rolul căilor O&NS în inducerea și evoluția convulsiilor.

Scopul lucrării

Scopul studiului efectuat a fost realizarea unei sinteze a literaturii de specialitate consacrate influenței stresului oxidativ asupra evoluției epilepsiei.

Rezultate obținute

Rolul homeostaziei radicalilor liberi în tulburările neuronale este de interes major, deoarece celulele din SNC sunt deosebit de vulnerabile la efectele nocive ale ROS și ale speciilor de azot reactiv (RNS). Mecanismele de apărare antioxidante ale SNC sunt foarte limitate. Acest lucru este deosebit de important, deoarece creierul este bogat în mitocondrii și se caracterizează prin activitate metabolică aerobă ridicată, consum sporit de oxigen, raport înalt între suprafața membranei și volumul citoplasmatic, concentrație mare de acizi grași polinesaturați și o rețea neuronală vulnerabilă la perturbări.

Creierul este, de asemenea, bogat în fier, iar afectarea creierului eliberează ioni de fier capabili să catalizeze reacțiile radicalilor liberi [15]. Mai mult, radicalii superoxidici pot apărea și din autooxidarea catecolaminelor și în citoplasmă de către enzime, cum ar fi xantina oxidază [16]. Este important de menționat că antioxidanții endogeni și capacitatea de reparare slăbesc odată cu înaintarea în vârstă [32]. Dintre celulele creierului, neuronii sunt deosebit de vulnerabili la insultele oxidative din cauza nivelului scăzut de enzime antioxidante, în special catalază (CAT)

și glutatation peroxidază (GPX) și a antioxidanților neenzimatici, respectiv vitamina E și glutatationul (GSH) [33].

În SNC există doi neurotransmițători cu acțiune contrară majori: glutamatul care acționează excitativ și acidul γ -aminobutiric care acționează inhibitor (GABA). Glutamatul excitator, care ar putea acționa toxic la concentrații mai mari, este considerat a fi unul dintre principalii contribuitori la dezvoltarea stresului oxidativ [35].

Stresul oxidativ este capabil să deterioreze diverse componente celulare sau ținte moleculare, inclusiv acizi nucleici, lipide, proteine și carbohidrați [36]. Oxidarea glucidelor monozaharide are ca rezultat formarea oxaldehidelor, care pot contribui la agregarea proteinelor [21].

Radicalii liberi pot declanșa perturbarea acizilor nucleici. Ei pot să altereze fragmentele ADN sau modifica direct bazele purinei și piridinei, ceea ce duce la ștergeri și alte mutații. Deteriorarea ADN-ului activează enzima de reparare a AND-poli-ADP-riboză polimerază-1 (PARP-1), care prin supraactivare își epuizează substratul nicotinamidă adenină dinucleotidă (NADH), încetinind rata glicolizei, transportului de electroni și formării ATP, ducând în cele din urmă la afectarea funcțională sau moarte celulară [22]. Există, de asemenea, mtDNA, care este o țintă și mai vulnerabilă pentru daunele radicalilor liberi din cauza diminuării mecanismelor de reparație și a lipsei de histone și datorită vecinătății sale cu locul de generare a ROS. Întreruperea mtDNA poate cauza disfuncția mitocondrială care duce la funcționarea perturbată a celulei. În cele din urmă, ARN este cel mai susceptibil la deteriorarea oxidativă, întrucât este monocatenar, nu este protejat de legarea hidrogenului și este mai puțin protejat de proteine. Daunele ARN pot duce la alterarea proteinelor sau la regregarea expresiei genice [23]. Una dintre afecțiunile mitocondriale este epilepsia mioclonului cu sindromul de fibre roșii zdrenți (MERRF), care este legată de mutații punctuale în gena tRNALys mitocondrială [24] [25]. Crizele parțiale sunt de asemenea frecvent observate în encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și cu sindromul MELAS (episoade asemănătoare), care este asociată cu mutații ale genei tRNALeu mitocondrială [26] [27]. Crizele parțiale sunt, de asemenea, frecvent observate în encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și sindromul episoadelor asemănătoare accidentului vascular cerebral (MELAS), care este asociat cu mutații în gena tRNALeu mitocondrială [26] [27]. Acizii grași polinesaturați din lipoproteine și fosfolipide ale membranelor biologice sunt, de asemenea, foarte sensibili la deteriorarea oxidativă, ceea ce duce la peroxidarea lipidelor (LP). LP afectează membranele biologice și, prin urmare, este foarte dăunătoare pentru structura și funcția lor. [28]

În acest proces se formează un număr mare de subproduse, deoarece hidroperoxidii nesaturați generați de peroxidarea acizilor grași polinesaturați se pot descompune pentru a forma aldehide reactive diferite, cea mai cunoscută fiind malondialdehida (MDA). Aldehidele reactive se pot lega covalent de proteine, modificându-și astfel funcția și inducând daune celulare [29].

O altă consecință posibilă a creșterii producției de ROS este deprecierea Na^+/K^+ -ATPazei, care menține în mod normal gradientii ionici ai membranelor neuronale. Acești gradientii chimici și electrice generează fondul activității electrice, care este esențial pentru funcțiile normale ale sistemului nervos. O scădere a Na^+/K^+ -Activitatea ATPase ar putea scădea pragul convulsiv și, prin urmare, duce la o creștere a eliberării neurotransmițătorilor excitațori, ca glutamatul și aspartatul sau la o scădere a neurotransmițătorilor inhibitori, cum ar fi GABA.

Glutamatul este prezent mai ales în spațiul intracelular. Concentrația crescută de glutamat în compartimentul extracelular poate fi toxică pentru neuroni [30]. Creșterea concentrației extracelulare de glutamat în cazul leziunii sau bolii SNC este legată de o serie de mecanisme potențiale, inclusiv eliberarea excesivă și absorbția celulară afectată. Generarea de ROS poate, de asemenea, contribui la inducerea activității convulsive prin inactivarea directă a glutaminsintazei (GS), permițând astfel o creștere excesivă a glutamatului. Activarea excesivă a receptorilor glutamatului, cauzată fie de agoniștii receptorilor de glutamat, fie de glutamat, poate induce neurotoxicitate, care este descrisă de termenul excitotoxicitate. Aceasta se manifestă prin stimularea excesivă a receptorilor de glutamat.

Uneori Ca^{2+} poate atinge niveluri ridicate în celulele neuronale deja în faza de leziune. Se anticipează că convulsiile prelungite, precum statutul epileptic, au ca rezultat o producție suficientă de ROS pentru a coplesi apariția antioxidantelor mitocondriale endogene [36].

De regulă, în faza de accidentare, nivelurile Ca^{2+} sunt insuficiente pentru a provoca moartea celulelor. Cu toate acestea, mai târziu, în faza latentă, Ca^{2+} rămâne ridicat și inițiază multe efecte mediate de alți mesageri și, în consecință, determină modificări de lungă durată ale neuronilor, inclusiv moartea lor. Dacă celulele neuronale supraviețuiesc în faza latentă, nivelul Ca^{2+} rămâne în continuare crescut în faza cronică și, prin urmare, joacă un rol important în menținerea convulsiilor recurente spontane [31].

În general, toate modificările oxidative pot perturba funcția enzimelor, receptorilor, neurotransmițătorilor și proteinelor structural, fapt ce contribuie la declinul progresiv al celulelor, la schimbări neuroplastice aberante și, în final, chiar la moartea celulelor [36].

Epilepsie și stres oxidativ. Producerea radicalilor liberi are un rol esențial în reglarea funcției biologice, în afectarea structurilor celulare, precum și în patogeneza bolilor neurodegenerative ale sistemului nervos central [32] [33]. Stresul oxidativ și cel nitrosativ sunt considerate mecanisme posibile în patogeneza epilepsiei [34]. Cercetările arată că statutul epileptic modifică potențialul redox și scade nivelul de ATP, ceea ce poate duce la un colaps al producției și aprovizionării cu energie a creierului [35]. Există date despre convulsii generalizate asociate cu mutații mitocondriale în mai multe forme de epilepsie, inclusiv ADN-polimerază mitocondrială (POLG1) [36] și

tRNAPhe (MT-TF) [37]. Mai multe mutații ale ADN-ului mitocondrial, care compromit lanțul respirator mitocondrial sau sinteza ATP mitocondrială, au fost asociate cu fenotipurile epileptice [38].

Utilizarea modelelor animale a făcut contribuții importante la înțelegerea convulsiilor la oameni. De exemplu, injecția cu o singură doză de acid kainic (KA), agonist glutamatergic la șobolani, s-a dovedit a provoca statusul epilepticus (SE). S-a demonstrat că, la 16 ore de la injecția cu KA, enzima aconitază, care participă la ciclul Krebs, devine inactivă, scăzând disponibilitatea agenților reductori, NADH și FADH₂, pentru lanțul de transport al electronilor mitocondriali și compromițând sinteza ATP [39]. Injecțiile S-temice sau intracerebrale KA pot duce la o activitate epileptică consistentă. În cadrul unui experiment în care KA a fost injectat direct în zona CA3 a hipocampului, a fost demonstrată o creștere a sintezei de NO, contribuind la moartea celulelor prin apoptoză în zona respectivă, după inducerea unui SE în lobul temporal experimental [40]. Prin urmare, în modelul de inducție KA se atestă creșterea producției de ROS, disfuncția mitocondrială și apoptoza neuronilor în mai multe zone ale creierului, în special a celor din hipocamp [41]. Un alt studiu care a utilizat KA în regiunea CA3 a produs convulsii și scăderea activității nicotinamidei adenină dinucleotidă citocrom c reductază (NCCR), un marker pentru complexe I și III ale ETC. Acest lucru a fost observat în întregul hipocamp, la 180 de minute după inducție [42]. Pilocarpina (un agonist muscarinic) este un alt model de inducție chimică. Stimularea excitotoxică cu acest preparat are ca rezultat producerea excesivă de ROS, formarea peroxidării lipidelor și a nitritului în hipocamp, striat și cortexul frontal. Pilocarpina este considerată un model adecvat pentru studierea epilepsiei lobului temporal (ELT). Animalele sunt tratate sistematic cu o doză de pilocarpină care induce o criză acută a sistemului limbic. Starea de statut epileptic se rezolvă de obicei cu administrarea de diazepam. Această intoxicație acută este urmată de o perioadă de „latență” (adică fără convulsii), care durează de obicei între 1-2 săptămâni. Este urmată curând de o afecțiune a crizelor spontane cronice, similară cu ELT uman. Din perspectivă patologică, animalele tratate cu pilocarpină prezintă modificări foarte asemănătoare cu scleroza hipocampală, o afecțiune similară cu cea atestată la majoritatea pacienților cu ELT. Există dovezi care indică creșterea producției ROS în SE, indusă de pilocarpină sau KA, ceea ce reduce cantități considerabile de O_2^- și provoacă supraîncărcarea mecanismelor de protecție endogene (GPx, SOD și CAT). Drept urmare, are loc deteriorarea oxidativă a proteinelor, fosfolipidelor și ADN-ului mitocondrial [43]. Mai mult, există date recente care demonstrează implicarea OS-ului mitocondrial în deteriorarea oxidativă a ADN-ului, care se produce în etape diferite ale epileptogenezei declanșate de pilocarpină sau KA [45].

Waldbaum și colab. și-au propus să investigheze dacă leziunile acute induse de formarea ROS contribuie mecanic la formarea epilepsiei cronice. Aceștia au cercetat posibile

modificări mitocondriale și celulare produse în „perioada de latență”, dintre leziunea inițială a creierului și apariția convulsiilor spontane recurente, cu implicație în progresia simptomelor către epilepsie cronică. Ei au stabilit că procesele adaptive de reparație mtDNA apar imediat după creșterea ROS indusă de SE acută. Cu toate acestea, creșterea cronică a producției de ROS este însoțită de eșecul în inducerea reparației mtDNA [44]. Deși producția mitocondrială de H_2O_2 revine la nivelurile de control în timpul „perioadei de latență”, măsurătorile indicilor sistemelor de operare mai sensibile sugerează apariția sistemelor de operare în curs de desfășurare, în special în compartimentul mitochondrial, în această perioadă [45]. Indicii markerilor stresului oxidativ (GSH) și ai markerilor specifici ai stării redox în mitocondrii (coenzima A) s-au dovedit a fi cu scădere în hipocamp după inducerea de SE de litiu-pilocarpină și se reduc definitiv în timpul epileptogenezei și epilepsiei cronice, chiar și atunci când măsurătorile producției de H_2O_2 și deteriorarea mtDNA revin la nivelurile de control [42]. Aceasta poate contribui la o disfuncție mitocondrială semnificativă, dăunând excitabilității neuronale prin disfuncția ETC și scăderea producției de ATP. Deteriorarea ADN-ului mtDNA și H-ul mitocondrial anormal, producția de O_2 s-a atastat în hipocampul șobolanilor la trei luni după SE. Astfel de date indică implicarea OS-ului mitochondrial în epilepsie și sugerează, de asemenea, că leziunile mitocondriale ar putea contribui la epileptogenază [44]. Astfel de dovezi confirmă ipoteza că disfuncția mitocondrială cauzată de producția radicalilor liberi ar crește susceptibilitatea la convulsii [46].

Disfuncția mitocondrială și mecanismele O&NS în timpul epileptogenezei rămân neelucidate până la capăt. Întrucât fosforilarea oxidativă mitocondrială este principala sursă de ATP pentru neuroni, iar mitocondrii participă în homeostazia calciului intracelular, disfuncția sa poate afecta puternic excitabilitatea neuronală și transmiterea sinaptică [46]. Astfel, scăderea nivelului de ATP intracelular și modificările aduse de calciul neuronal pot fi factori care contribuie la sensibilitatea crescută la convulsii epileptice asociate cu disfuncția mitocondrială. Aceste schimbări pot puternic afecta excitabilitatea neuronală și transmisia sinaptică, a cărei puritate trebuie să fie extrem de relevantă pentru generarea convulsiilor [47]. Walbaum și Patel propun un model care leagă modificările acute de epilepsia cronică, în timp ce Costello și Delanty consideră că epilepsia este un proces dinamic caracterizat printr-o perioadă de „latență” a epileptogenezei după afectarea creierului, de exemplu, o leziune la nivelul capului care apare înainte de prima confiscare neprovocată. Ulterior, riscul unor noi convulsii este din ce în ce mai mare și, prin urmare, „convulsiile ar putea genera convulsii” [48].

6.3. Medicamente antiepileptice. Utilizarea medicamentelor antiepileptice (AED) cu efecte neuroprotectoare a fost indicată în modele umane sau animale de insulte excitotoxice/nonexcitotoxice [49]. Clasic, obiectivul principal al controlului epilepsiei s-a concentrat pe

suprimarea activității convulsive după ce s-a dezvoltat epilepsia, dar provocarea rămâne să controlăm epilepsia dobândită prin prevenirea epileptogenezei, proces prin care creierul devine epileptic [58].

Într-un articol consacrat efectelor medicamentelor antiepileptice în modele experimentale de epileptogenază, A. Legido a folosit modelul de aprindere, care implică stimularea electrică subconvulsivă repetată la creier, ceea ce duce la convulsii spontane. Medicamentele clasice, precum fenobarbitalul, diazepamul și acidul valproic, au fost mai efective decât fenitoina și carbamazepina (care a fost practic inefective). Etosuximida a avut efect pozitiv doar pe un singur model. Noile medicamente antiepileptice, vigabatrin, levetiracetam, tiagabină și zonisamidă, atenuează convulsiile. Felbamatul are un efect nesemnificativ, lamotrigina și topiramatul sunt inefective [50]. Studii pe animale privind efectul fenitoinii pe peroxidarea lipidelor creierului, inițiate de un mecanism de generare a radicalilor liberi, au arătat că tratamentul cu fenitoină previne apariția stării convulsive [51].

Temkin a efectuat o metaanaliză consacrată efectelor AED pentru prevenirea convulsiilor și studierii eficacității lor asupra convulsiilor provocate. Au fost evaluate datele furnizate de șapte studii de medicamente sau combinații ale lor folosite pentru prevenirea convulsiilor asociate cu febră, alcool, malarie, asfixie perinatală, medii de contrast, tumori, craniotomie și leziuni cerebrale traumatice. S-a stabilit că AED-urile erau efective sau au avut rezultate promițătoare predominant în caz de convulsii provocate (acute, simptomatice). Pentru convulsiile (epileptice) neprovocate, nici unul dintre medicamentele cercetate nu a fost efectiv, iar unele au avut o importanță clinică redusă [52].

La rândul lor, Hamed și Abdellah au analizat relația dintre elementele esențiale ale homeostaziei creierului (oligoelemente, electroliți, peroxidarea lipidelor membranare și antioxidanți), excitotoxicitatea neuronală și AED. Autorii au identificat diferite efecte printre tratamentele AED în care carbamazepina (CBZ) s-a dovedit a fi un preparat antiepileptic mai bun pentru controlul convulsiilor legate de radicalii liberi și nivelul oligoelementelor a fost mai bine reglementat cu CBZ, decât cu valproat (VPA) și fenitoină (PHT) în timpul terapiei [53].

Cercetând realizările ce țin neuro protecție, antioxidanți, radicali liberi, stres oxidativ și AED, Azam și colab. au ajuns la concluzia că utilizarea substanțelor cu radicali liberi în tratamentul epilepsiei oferă perspective mari în ceea ce privește crearea medicamentelor antiepileptice noi. Deși au fost elaborate noi medicamente pentru epilepsie, rata de eșec a terapiilor neuroprotectoare prezentate în studiile clinice este ridicată [49].

Conform lui Schmidt și Loscher, există o serie de studii clinice care nu au reușit să dovedească un efect semnificativ al mai multor AED în epilepsie posttraumatică. Astfel de rezultate sugerează necesitatea de a studia în continuare mecanismele de bază ale epilepsiei. În ceea ce privește prevenirea epilepsiei, este important să se identifice markeri de diagnosticare și substanțe care ar ajuta la

identificarea pacienților care pot dezvolta epilepsie după un traumatism suportat [54].

Epilepsie și antioxidanți. Crizele induse pot fi prevenite parțial cu tratament folosind substanțe antioxidante, cum ar fi mimetice SOD, melatonină și vitamina C [32]. Kong și colab. au investigat rolul oxidării ARN în epileptogeneză. Folosind pilocarpina pentru a induce SE, ei au observat o creștere semnificativă a oxidării ARN la neuroni vulnerabili la creierul de șobolan imediat după SE, urmată de moarte neuronală [32]. S-a constatat că un supliment zilnic de antioxidanți (coenzima Q10) reduce semnificativ oxidarea ARN în cazul șobolanilor protejați de SE și pierderea neuronală. Aceste rezultate sugerează că oxidarea ARN poate fi un factor important care contribuie la procesul de degenerare în convulsii induse de neuron și epileptogeneză [32].

S-a demonstrat că antioxidanții catalitici reduc daunele oxidante la animalele cu epilepsie, deși nu au efecte asupra duratei sau latenței convulsiei. Pretratarea cu EUK-134 (un superoxid sintetic dismutază / catalază mimică) previne deteriorarea neuronală și scade nivelul markerilor de deteriorare oxidativă, inclusiv nitrarea de proteine, care rezultă din convulsii induse de KA [55].

Sudha și colab. au studiat parametrii stresului oxidativ (peroxidarea lipidelor, superoxid dismutaza (SOD), glutatión peroxidaza (GP), glutatión reductaza (GR) și catalaza) și nivelurile de substanțe antioxidante (vitamina C, vitamina E, vitamina A și indicii activității ceruloplasminei) determinați la pacienții epileptici în raport cu datele grupului de control. Peroxidarea lipidelor la pacienții cu epilepsie a fost semnificativ mai mare, în comparație cu controalele. Mai mult, concentrațiile plasmatiche de ceruloplasmă au fost semnificativ crescute în aceste cazuri. Concentrațiile plasmatiche de vitaminele C și A au fost cu mult mai scăzute în epileptici în comparație cu controalele. La pacienții examinați, nivelurile de GR au fost considerabil mai mari decât în timpul tratamentului, iar concentrațiile plasmatiche de vitaminele A, E și C au rămas în limite normale. Rezultatele indică faptul că statutul de antioxidanți în sângele pacienților epileptici, care a fost scăzut comparativ cu grupul de control, s-a îmbunătățit după tratamentul cu AED, ceea ce sugerează că radicalii liberi pot fi implicați în epilepsie [56].

Wojtal și colab. au revizuit rolul NO în acțiunea anticonvulsivă a AED-urilor. Influența diversilor inhibitori de sintaza NO (INOS) asupra activității anticonvulsivante AED a fost testată pe modele experimentale de epilepsie animală. Rezultatele au arătat că unele NOSI au fost în măsură să modifice (prin potențare, inhibare sau lipsă de efect) proprietățile anticonvulsive ale AED, dar efectele NOSI nu au fost inversate de L-arginină, un precursor al NO [57].

Creșterea răspunsului inflamator, observată la pacienții epileptici (creierul îmbătrânit), este asociată cu modificările structurale (reducerea dimensiunii neuronale și pierderea substanței albe) și funcții afectate în zone precum cortexul prefrontal [58] și lobul temporal [59], care este legat de un declin progresiv al funcțiilor cognitive și

de memorie, precum și de epilepsie [59]. Studiile prospective sugerează că markeri inflamatori (de exemplu, proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate, interleukina-6, fibrinogenul) sunt predictorii importanți ai rezultatelor cognitive adverse, iar rapoarte recente leagă biomarkerii inflamatori cu atrofia cerebrală accelerată de vârstă [62]. Într-adevăr, epilepsia cronică pare a fi asociată cu un risc crescut de expunere la factori de risc inflamator legați de îmbătrânirea cognitivă anormală și demență. Dovada că persoanele cu epilepsie pot fi deosebit de vulnerabile la inflamații provin atât din studii umane, cât și la animale. De exemplu, convulsiile induse experimental declanșează un răspuns inflamator important în zonele neuronale implicate în debutul și propagarea convulsiilor [77] [78]. Au fost depistați markeri inflamatori crescători în ser, LCR și creierul persoanelor cu epilepsie. Există constatări relevante ale creșterii IL-6 în urma convulsiilor tonico-clonice recente [79] [80]. În general, există o corelație între stresul oxidativ și inflamația la persoanele cu epilepsie, ceea ce sporește apariția bolilor neurodegenerative.

Metabolizarea lipidelor prezintă un interes deosebit datorită concentrațiilor mari în SNC. Într-un articol despre efectele de modificare a metabolismului lipidic pe mecanismul leziunilor cerebrale și tulburărilor, Adibhatla și Hatcher descriu importanța aterosclerozei care rezultă din acumularea de lipide derivate din LDL în peretele arterial. Lipidele au fost asociate cu fiziopatologia multor tulburări neurologice și boli neurodegenerative [61].

Secvența evenimentelor de ischemie cerebrală începe cu pierderea de energie, ceea ce duce la eliberarea excesivă de neurotransmițători; stimularea ridicată a receptorilor glutamatului duce la creșterea nivelului Ca⁺⁺ intracelular și activarea fosfolipazei A2 (PLA2) [61]. Activarea PLA2 are ca rezultat hidroliza fosfolipidelor membranare și eliberarea acizilor grași liberi, incluzând acid arahidonic, un precursor al eicosanoidelor care semnalizează celulele importante [61]. ROS este produs prin metabolismul acidului arahidonic care reacționează cu lipidele celulare pentru a genera peroxizi lipidici. ROS poate fi, de asemenea, format neenzimatic (autooxidarea catecolaminelor) [60]. ROS produce oxidarea acizilor grași polinesaturați, urmată de producerea de aldehide conjugate. Cea mai studiată aldehydă este 4-hidroxi-2-nonenal (HNE).

HNE este considerată un potențial inductor al morții celulelor apoptotice și cauzează disfuncția celulară prin numeroase mecanisme (absorbția extracelulară a calciului, epuizarea GSH, alterarea funcției mitocondriale care duce la eliberarea citocromului C și la activarea ulterioară a cascadei caspazei și pierderea funcției proteasomului) [63]. Într-un studiu care demonstrează că apoptoza celulară poate activa un răspuns inflamator, ducând la mai multe daune oxidative, Rong și colab. au investigat efectele superoxidului dismutază / catalază mimetică sintetică (EUK-134) pe indicii de stres oxidativ, comparativ cu manifestările patologice produse de convulsia indusă de acidul kainic (KA). EUK-134 a prevenit stresul oxidativ și deteriorarea creierului de șobolan atenuat indusă de KA și a arătat că excitotoxicitatea indusă de kainat este cauzată,

cel puțin parțial, de acțiunea speciilor de oxigen reactiv. De asemenea, stresul oxidativ are loc înainte de moartea neuronală semnificativă [55]. Creșterea producției de ROS inițiază un ciclu patologic cu pierderea apărărilor antioxidante care contribuie la deteriorarea progresivă a celulelor, ceea ce crește în continuare producția de radicali liberi care provoacă daune tuturor componentelor celulei (proteine, carbohidrați, acizi nucleici și lipide). În consecință, are loc distrugerea celulară, producând o creștere a stresului oxidativ. Acest ciclu poate duce la scăderea progresivă a funcției fiziologice și, în final, la moartea celulelor [60]. Studiile epidemiologice au arătat că nivelurile crescute de fosfolipază A2 în sânge asociate lipoproteinei sunt predictorii ai riscului crescut de accident vascular cerebral [64]. Niveluri crescute de peroxidare lipidică și ale produselor secundare neurotoxice ale peroxidării lipidelor (HNE) au fost stabilite în regiunile vulnerabile ale creierului în cazul bolii Alzheimer (AD), precum și nivelurilor crescute de HNE în țesutul cerebral prelevat de la pacienți cu epilepsie [65].

Stresul oxidativ și cel nitrosativ au un efect important la debutul și menținerea convulsiilor, așa cum s-a discutat anterior. Totuși, acest efect pare să aibă un impact diferit asupra grupurilor de diferite vârste (copii, adulți tineri și vârstnici). SNC este extrem de sensibil la stresul oxidativ, în special la pacienții cu epilepsie și la vârstnici. Urmează ca studiile experimentale viitoare să confirme relația dintre stresul oxidativ, persoanele în vârstă și epilepsia.

BIBLIOGRAFIE

1. Stamler J.S., Simon D.J., Jaraki O. et al. S-nitrosylation of tissue-type plasminogen activator confers vasodilating and antiplatelet properties on the enzyme, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 89, no. 17, pp. 8087-8091, 1992.
2. Emerit J., Edeas M., and Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress, *Biomedicine and pharmacotherapy*, vol. 58, no. 1, pp. 39-46, 2004.
3. Tabima D.M., Frizzell S. and Gladwin M.T. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary arterial hypertension, *Biology and Free Radical Medicine*, vol. 52, no. 9, pp. 1970-1986, 2012.
4. Maes M., Galecki P., Chang Y.S. and Berk M. A review of oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to (neuro) degenerative processes in this disease, *advances in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 35, no. 3, pp. 676-692, 2011.
5. Barnham K.J., Masters C.L. and Bush A.I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Review Drug Discovery*, vol. 3, no. 3, pp. 205-214, 2004.
6. Verucel L. Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review. *Epileptic Disorders*, vol. 8, supplement 1, pp. S44 - S54, 2006.
7. McCullagh C.D., Craig D., McIlroy S.P. and Passmore A.P. Risk factors for dementia. *Advances in psychiatric treatment*, vol. 7, no. 1, pp. 24-31, 2001.
8. Rowan A.J. Epilepsy in the elderly. *Epilepsy and Behavior*, vol. 1, supplement 1, pp. S12 - S14, 2000.
9. Masnou P. Epilepsy of the elderly subject. *The Letter of Neurology*. vol. 5, pp. 337-341, 2001.
10. Van Cott A.C. Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsy*, vol. 43, Supplement 3, pp. 94-102, 2002.
11. Stephen L.J. and Brodie M.J. Epilepsy in the elderly. *The Lancet*, vol 355, no. 9213, pp. 1441-1446, 2000.
12. Tallis R., Boon P., Perucca E. and Ștefan L. Epilepsy in the elderly: management problems. *Epileptic Disorders*, vol. 4, Supplement 2, pp. S33 - S39, 2002.
13. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurologica Scandinavica*, Supplement, vol 180, pp. 33-36, 2003.
14. Sirvfn T.T. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 76, no. 2, pp. 175-183, 2001.
15. Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. *J. Neurochem.*, 1992, 59 (5), 1609-1623.
16. Halliwell B. The role of free radicals in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for treatment with antioxidants. *Drug Aging*, 2001, 18 (9), 685-716.
17. Halliwell, B.; Gutteridge, J. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th Edition. 2007, Chapter 4: Cellular responses to oxidative stress: adaptation, deterioration, repair, senescence and death. 2007, 187.
18. Shivakumar B.R; Anandatheerthavarada, H.K; Ravindranath V. Free radical scavenging systems in the brain of the developing rat. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1991, 9 (2), 181-185.
19. Coyle J.T; Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*, 1993, 262 (5134), 689-695.
20. Waldbaum S.; Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a link that contributes to acquired epilepsy? *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2010, 42 (6), 449-455.
21. Sayre L.M; Moreira P.I; Smith M.A; Perry G. Metal ions and oxidative protein modification in neurological diseases. *Ann Ist Super Sanita*, 2005, 41 (2), 143-164.
22. Facchinetti F; Dawson V.L; Dawson T.M. Free radicals as mediators of neuronal damage. *Mol cellular. Neurobiol.*, 1998, 18 (6), 667-682.
23. Nunomura A.; Moreira P.I; Takeda A.; Smith M.A; Perry G. Oxidative RNA damage and neurodegeneration. *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14 (28), 2968-2975.
24. Zeviani M.; Muntoni F; Savarese N.; Serra G.; Tiranti V.; Carrara F; Mariotti C.; DiDonato S. A MERRF / MELAS overlap syndrome associated with a new point mutation in the mitochondrial mitochondrial DNA (Lys) gene. *Euro. J. Hum. Genet.*, 1993, 1 (1), 80-87.
25. Shoffner J.M; M.T lot; Lezza A.M; Seibel P; Ballinger S.W; Wallace D.C Myoclonic epilepsy and ragged

- red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial mutation in mitochondrial DNA (Lys). *Cell*, 1990, 61 (6), 931-937.
26. Goto Y.; Nonaka I.; Horai S. A new cDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, 1097 (3), 238-240.
 27. Canafoglia L.; Franceschetti S.; Antozzi C.; Carrara F.; Farina L.; Granata T.; Lamantea E.; Savoardo M.; Uziel G.; Villani F.; Zeviani M.; Avanzini G. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology*, 2001, 56 (10), 1340-1346.
 28. Poon H.F.; Calabrese V.; Scapagnini G.; Butterfield D.A. Free radicals and brain aging. *Clin. Geriatr. Med.*, 2004, 20 (2), 329-359.
 29. Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: the cause and consequence of epileptic seizures. *Free root. Biol. Med.*, 2004, 37 (12), 1951-1962.
 30. Chamoun R.; Suki D.; Gopinath S.P.; Goodman J.C.; Robertson C. The role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 2010, 113 (3), 564-570.
 31. Delorenzo R.J.; Sun Y.E.S.; Deshpande L.S. Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: the calcium hypothesis in inducing and maintaining epilepsy. *Pharmacol. Ther.*, 2005, 105 (3), 229-266.
 32. Kong Q. and Lin C.L.G. Oxidative damage to RNA: mechanisms, consequences and diseases. *Sciences of cellular and molecular life*, vol. 67, no. 11, pp. 1817-1829, 2010.
 33. Malinska D., Kulawiak B., Kudin A.P. et al. Complex III-dependent superoxide production of cerebral mitochondria contributes to the formation of convulsions-related ROS, *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1797, no. 6-7, pp. 1163-1170, 2010.
 34. Chang S.J. and Yu B.C. Mitochondrial brain problems: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, vol 42, no. 6, pp. 457-459, 2010.
 35. Wasterlain C.G., Fujikawa D.G., Penix L. and Sankar R. The pathophysiological mechanisms of brain damage in status epilepticus. *Epilepsy*, vol 34, supplement 1, pp. S37 - S53, 1993.
 36. Zsurka G., Baron M., Stewart J.D. et al. Cloned mitochondrial DNA mutations expanded in epileptic individuals with mutated DNA polymerase. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol 67, no. 9, pp. 857-866, 2008.
 37. Zsurka G., Hampel K.G, Nelson I. et al., Severe epilepsy as a major symptom of new mutations in the mitochondrial tRNA^{Phe} gene. *Neurology*, vol 74, no. 6, pp. 507-512, 2010.
 38. Zsurka G. and Kunz W.S. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, vol 42, no. 6, pp. 443-448, 2010.
 39. Liang L.P., Ho Y.S. and Patel M. Production of mitochondrial superoxide in kainate-induced hippocampal damage. *Neuroscience*, vol 101, no. 3, pp. 563-570, 2000.
 40. Chuang Y.C., Chen S.D., Lin T.K. et al. Nitrogen oxide upregulation synthase II contributes to apoptotic cell death in the hippocampal CA3 subfield through a cytochrome c / caspase-3 signaling cascade after induction of the experimental status of the epileptic temporal lobe in rats. „*Neuropharmacologie*”, vol. 52, nr. 5, pp. 1263-1273, 2007.
 41. Shin E.J., Jeong J.H., Chung Y.H. et al. The role of oxidative stress in epileptic seizures, *Neurochemistry International*, vol. 59, no. 2, pp. 122-137, 2011.
 42. Waldbaum S. and Patel M., Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a link that contributes to acquired epilepsy? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, vol 42, no. 6, pp. 449-455, 2010.
 43. Folbergrova 'and Kunz W.S. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Mitochondrion*, vol. 12, no. 1, pp. 35-40, 2011.
 44. Jarrett S.G., Liang L.P., Hellier J.L., Staley K.J. and Patel M., Mitochondrial DNA damage and base excision repair damage during epileptogenesis, *Neurobiology of the disease*, vol. 30, no. 1, pp. 130-138, 2008.
 45. Waldbaum S., Liang L.P. and Patel M., Persistent insufficiency of mitochondrial and tissue redox status in lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis, *Journal of Neurochemistry*, vol. 115, no. 5, pp. 1172-1182, 2010.
 46. Patel M., Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: the cause and consequence of epileptic seizures, *Biology and Free Radical Medicine*, vol. 37, no. 12, pp. 1951-1962, 2004.
 47. Kudin A.P., Zsurka G., Elger C.E. and Kunz W.S., Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy, *Experimental Neurology*, vol. 218, no. 2, pp. 326-332, 2009.
 48. Costello D.J. and Delanty N., Oxidative Lesion in Epilepsy: Potential for Antioxidant Therapy? *Expert Review of Neu-rotherapeutics*, vol 4, no. 3, pp. 541-553, 2004.
 49. Azam F., Prasad M.V.V. and Thangavel N., Targeting the oxidative stress component in epilepsy therapy, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 9, pp. 994-1007, 2012.
 50. Legido A., Prevention of epilepsy, *Journal of Neurology*, vol. 34, no. 2, pp. 186-195, 2002.
 51. Willmore L.J. and Triggs W.J., Effect of phytoin and corticosteroids on seizures and lipid peroxidation in experiential posttraumatic epilepsy, *Journal of Neurosurgery*, vol. 60, no. 3, pp. 467-472, 1984.
 52. Temkin N.R., Antiepileptogenesis and seizure prevention studies with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled studies, *Epilepsy*, vol. 42, no. 4, pp. 515-524, 2001.
 53. Hamed S.A. and Abdellah M.M., Traces of elements and homeostasis with electrolytes and their relationship with the activity of antioxidant enzymes in the hyperexcitability of the brain of epileptic

- patients, *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 96, no. 4, pp. 349-359, 2004.
54. Loscher W. and Schmidt D., *New Horizons in the Development of Antiepileptic Drugs*, *Epilepsy Research*, vol. 50, no. 1-2, pp. 3-16, 2002.
 55. Rong Y., Doctrow S.R., Tocco G. and Baudry M., EUK-134, a superoxide of synthetic and mimetic catalase dismutase, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United. State of America*, vol 96, no. 17, pp. 9897-90902, 1999.
 56. Sudha K., Rao A.V. and Rao A., Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clinica Chimica Acta*, vol. 303, no. 1-2, pp. 19-24, 2001.
 57. Is Wojtal K., Gniatkowska-Nowakowska A., and Czuczwar S.J., Is nitric oxide involved in the anticonvulsant action of antiepileptic drugs? *Polish Journal of Pharmacology*, vol. 55, no. 4, pp. 535-542, 2003.
 58. Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., Kokmen E. and Rocca W.A., Dementia and unprovoked seizures with onset in adults, *Neurology*, vol. 46, no. 3, pp. 727-730, 1996. H.
 59. Mangge, Almer G., Truschnig-Wilders G., Schmidt A., Gasser R. and Fuchs D., "Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk, *Current Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 36, pp. 4511-4520, 2010.
 60. Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., Transformation of lipid metabolism into brain lesions and disorders, *Subcellular biochemistry*, vol. 49, pp. 241-268, 2008.
 61. Muralikrishna Adibhatla R., Hatcher J.F. and Dempsey R.J., Phospholipase A2, hydroxyl radicals and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia, *Antioxidants and redox signaling*, vol. 5, no. 5, pp. 647-654, 2003.
 62. Adibhatla R.M. and Hatcher J.F., Phospholipase A2, reactive oxygen species and lipid peroxidation in CNS pathologies, *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 41, no. 8, pp. 560-567, 2008.
 63. Uchida K., 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and a mediator of oxidative stress, *Progres in Research Lipid*, vol. 42, no. 4, pp. 318-343, 2003.
 64. Vittos O., Toana B., Vittos A. and Moldoveanu E., Phospholipase A2-lipo-protein (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker, *Bio-markers*, vol. 17, no. . 4, pp. 289-302, 2012.
 65. Williams T.I., Lynn BC., Markesbery W.R. and Lovell M.A., Elevated levels of 4-hydroxynonenal and acrolein, neurotoxic markers of lipid peroxidation in the brain, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease, *Neurobiology of aging*, vol. 27, no. 8, pp. 1094-1099, 2006.

IN MEMORIAM

Conf.univ. dr.șt.med. Mihail MOLDOVANU

A plecat dintre noi un om de o deosebită curățenie morală, care ne-a fost aproape sufletului prin temeinica și înalta sa cultură, personalitate care a muncit cu abnegație, fiind exigent față de sine și față de colegi, totdeauna dând dovadă de competență profesională, erudiție, capacități manageriale. S-a născut la 2 august 1938 în raionul Florești, în 1955 absolvent eminent al școlii medii din această localitate. În același an a fost admis la Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În 1961, după absolvire, și-a început activitatea ca obstetrician-ginecolog la Spitalul Raional din Florești. În 1962, prin ordinul MS, a fost transferat în funcția de șef al Secției Organizator Metodice în cadrul Maternității Republicane, activând în această calitate până în 1977. În perioada anilor 1964-1969 în cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, a urmat studiile prin aspiratură în obstetrică și ginecologie și cu succes a susținut teza de doctor în medicină și a fost premiat cu medalia de bronz a Expoziției Realizărilor Economiei Naționale a URSS. Din 1977 până în anul 2015 a activat în calitate de asistent, apoi conferențiar universitar la Catedra obstetrică și ginecologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Grație aptitudinilor deosebite de pedagog și savant, în 1985 a obținut titlul de conferențiar universitar. Zeci de ani a lucrat șef de studii, a implementat metode avansate de instruire, a pregătit materiale ilustrative, contribuind la optimizarea procesului didactic. În urma activității științifico-didactice, îl constituie peste 80 de lucrări științifice, a înaintat 20 propuneri de raționalizare ce abordează probleme în obstetrică și ginecologie. A prezentat rapoarte la conferințe unionale și alte foruri științifice naționale. Ca și orice conferențiar, a știut să îmbine activitatea științifică, didactică și practica clinică. În virtutea specialității practicate ca specialist de frunte, a cutreierat toată Moldova în cadrul serviciului AVIASAN pentru acordarea asistenței medicale de urgență gravidelor, parturientelor și ginecopatelor. Din 1995 a fost numit în calitate de șef al Secției Patologia Cardiovasculară la Gravide IMSP ICȘDOSMȘIC și a implementat metode noi de tratament și conduită a sarcinii cu risc crescut în patologia cardiovasculară. Mulți ani a fost membru al Comisiei de Atestare a medicilor obstetricieni-ginecologi. În 2000, pentru merite destinse, a fost decorat cu ordinul Gloria Muncii. Foarte onest, inteligent și cu cunoștințe vaste în domeniu, cu o școală practică deosebită, care s-a evidențiat prin simplitate



și omenie mereu în preajma pacienților, mereu gata să te ajute, să-ți dea un sfat, se bucura de respectul binemeritat din partea pacienților, colegilor de catedră, medicilor și rezidenților.

Mihail Moldovanu a contribuit în mod direct la crearea sistemului de activitate în obstetrică și ginecologie, aflându-se în diferite funcții pe care le-a deținut demonstrând devotament profesional și alese calități omenești, atenție față de pacienți, exigență față de subalterni și stimă față de discipoli. A avut o viață intensă, care s-a încununat cu numeroase realizări și succese. Plecarea Dumnealui dintre noi este o

pierdere pentru familie, colegi, serviciu, un mare gol lăsat în sufletele tuturor celor care l-au cunoscut.

Mihail Moldovanu a desfășurat o muncă pedagogică și științifică de mare amploare și, pe bună dreptate, s-a aflat în fruntea unei școli de obstetricieni-ginecologi, în care se îmbină cu succes tradițiile marilor săi înaintași. Activitatea practică și pedagogică s-a dovedit a fi foarte fructuoasă. Interesele științifice și profesionale ale Dlui și ale discipolilor săi se extind în diverse domenii ale obstetricii și ginecologiei.

Pe parcursul anilor de activitate, Mihail Moldovanu s-a manifestat ca un specialist de înaltă calificare, posedând cunoștințe vaste și multilaterale în domeniul obstetricii și ginecologiei, chirurgiei, precum și în alte domenii conexe. Îi erau caracteristice spiritul de inițiativă, capacitățile de lider și o mare dăruire de sine, precum și sentimentul de responsabilitate pentru viața și sănătatea mamelor și copiilor. A inspirat bolnavilor încredere și dragoste, găsind pentru fiecare un cuvânt potrivit, care să le redea optimismul. Diagnostician de mare finețe, specialist cu o intuiție clinică inedită, un gânditor prin excelență al științei și practicii, cu un simț deosebit în elaborarea tacticilor personalizate terapeutice și de prevenire a complicațiilor, evoluțiilor morbide severe, Mihail Moldovanu a reușit, prin activitatea sa prodigioasă, să-și facă un nume de preferință și respect în detașamentul obstetricienilor din țară.

Mihail Moldovanu a selectat și a educat mulți medici specialiști în obstetrică, ginecologie și alte specialități medicale. A fost o personalitate marcantă, dotată cu onestitate, sinceritate, înțelepciune. Tactul lui deosebit a impus respect, a exclus atitudini agresive, creând în jurul său un climat de înțelegere, fără altercații, fără situații conflictuale, o atmosferă binevoitoare, care permitea fiecărui membru al colectivului să se realizeze profesional, ca medic, cadru didactic, cercetător.

Calitatea de lider i-a fost dată de Dumnezeu, posedând un simţ rafinat al vieţii, forţa şi capacităţile sale medicale au fost binevenite societăţii. E greu să ne imaginăm că nu va mai fi alături cu sfatul şi vorba această personalitate de o inteligenţă rară, cumsecădenie. În cei 60 de ani de activitate, s-a dovedit a fi un savant de vocaţie prin studiile realizate, un doctor cu o intuiţie fenomenală, prin lucrările elaborate demonstrând un model excelent pentru urmaşii din domeniu.

A fost o prezenţă luminoasă şi irepetabilă pe acest pământ, făcând mult ca semenii din preajma lui să înţeleagă mai bine rolul cunoaşterii şi creativităţii în evoluţia unei societăţi şi a civilizaţiei, în ansamblu. Mihail Moldovanu a îndrumat zeci de generaţii de specialişti, care activează cu succes în domeniul obstetricii şi ginecologiei. Nu vom da uitării recomandările privind abordarea sistemică a problemelor, examinarea lor şi în profunzime, acordarea atenţiei tuturor aspectelor care sunt importante pentru

găsirea unei soluţii optime. Avea verticalitate şi poziţie civică în tot ce realiza, oferea suport şi încredere subalternilor săi.

Exprimăm tuturor celor care l-au cunoscut profundele noastre condoleanţe, mângâindu-le durerea cu ruga către bunul Dumnezeu să-l primească în împărăţia cerurilor ca pe un bun creştin şi iubitor de oameni, care a adus pe lume mii de prunci şi a salvat viaţa mamelor. Dispariţia dumnealui lasă un gol imens în viaţa noastră medicală. Toţi cei care l-au cunoscut îi vor păstra vie amintirea. El va rămâne în inimile colegilor, discipolilor şi pacienţilor ca o personalitate cu renume, înconjurată de profesionalism, dăruire şi înţelepciune, o flacără, ce palpită şi generează bunătate sufletească, un foc al dorinţei de a cunoaşte, care arde până în prezent.

Fie-i ţărâna uşoară şi Dumnezeu să-l odihnească în pace.

Colegiul de redacţie al Buletinului de Perinatologie

IN MEMORIAM

**Simion GURANDA – profesionist,
organizator remarcabil și om de omenie
(07.12.1940-30.05.2004)**

Simion Guranda face parte din personalitățile marcante ale medicinei Republicii Moldova.

Născut la 7 decembrie 1940 în or. Florești. În anul 1957 a absolvit remarcabila școală medie din satul natal, iar în anul 1963 a terminat, cu diplomă de mențiune, Facultatea de Medicină Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

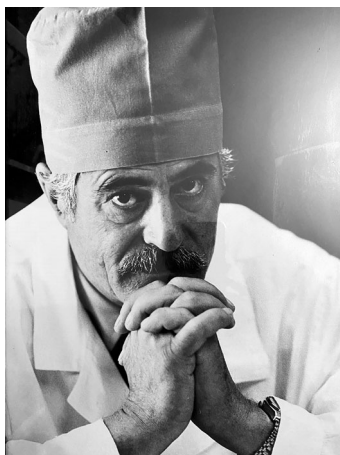
Anul 1963 este anul începutului activității sale îndelungate și neobosite de medic obstetrician-ginecolog.

Activând pe parcursul anilor 1963-1965 în spitalul or. Telenești, Simion Guranda și-a demonstrat cele mai bune calități profesionale și omenești de medic obstetrician-ginecolog, de organizator, fiind numit medic-șef al maternității și conducător al serviciului asistenței medicale Mamei și Copilului. Datorită acestor merite, în anul 1965, medicul Simion Guranda a fost transferat de Ministerul Sănătății în calitate de medic-șef al uneia din cele mai mari maternități din republică, a maternității din or. Bălți, unde a activat pe parcursul a 20 de ani.

Sub conducerea directă a lui Simion Guranda, maternitatea în scurt timp a devenit, în blocurile maternității nou-construite cu capacitate de 305 paturi, un centru diagnostic-curativ, metodic și consultativ în problemele obstetricii și ginecologiei de importanță republicană, care acorda ajutor practic întregii zone de nord a republicii.

În calitate sa de medic-șef, Simion Guranda a demonstrat cele mai nobile calități de medic, de conducător și educator al tinerilor specialiști. În această perioadă a fost creată o bază material-tehnică completament nouă și modernă a serviciului obstetrico-ginecologic din oraș, a fost organizat un colectiv de specialiști înalt calificați și sărguincioși. La baza maternității din orașul Bălți, în internatură, sub conducerea directă a lui Simion Guranda, au fost pregătiți peste 200 de medici obstetricieni-ginecologi, care activează până în prezent, majoritatea în raioanele republicii.

Rezultatele activității maternității or. Bălți și personale ale lui Simion Guranda au fost nenumărate ori înalt



apreciate de Ministerul Sănătății și de Guvernul Republicii.

În anul 1998, i s-a conferit titlul onorific „OM EMERIT”, a fost decorat cu ordinul „INSIGNA DE ONOARE” și medalia „MERITUL CIVIC”.

Experiența bogată de conducător, nivelul profesional superior, calitățile omenești deosebite au fost acei factori care în anul 1985 l-au promovat în funcția de vicedirector pe obstetrică și ginecologie a Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, care a deținut-o până la 30.05.2004, timpuriu plecând în lumea

celor dreapți.

Personalitate de o cultură vastă, Simion Guranda s-a manifestat plener în activitatea medicală, a contribuit cu perseverență la progresul în obstetrică și ginecologie, implementând noi tehnologii și metode de ameliorare a sănătății femeii și copilului. În particular a promovat tehnologiile „parteneriat la naștere” și „mamă-copil”.

Simion Guranda a fost un om de o inteligență înnăscută, un medic prin excelență, un profesionist și organizator remarcabil, un om care nu știa de odihnă, implicându-se în lucrul cotidian și ca manager al ocrotirii sănătății mamei și copilului, și ca medic practician (pe parcursul activității sale, a operat mii de femei salvându-le viața și ameliorându-le sănătatea, a asistat la sute de mii de nașteri), și ca medic consultant (inclusiv pe linia AVIASAN). Cei care i-au fost în preajmă beneficiază și în prezent de experiența acumulată sub îndrumarea sa.

Respectuos cu fiecare angajat – de la infirmieră până la șefii secțiilor și departamentelor. Simion Guranda a consolidat un colectiv capabil să rezolve cele mai dificile probleme în domeniu, a lansat un șir de idei care, fiind realizate, au contribuit la îmbunătățirea considerabilă a asistenței medicale. Prin conferințe clinico-anatomice bine pregătite, i-a ajutat fiecare să-și îmbogățească cunoștințele și să-și crească nivelul profesional.

Concomitent, Simion Guranda a efectuat și o activitate obștească multilaterală: în repetate rânduri a fost ales ca deputat al Sovietului Orașenesc Bălți, iar în 1990 – deputat în primul Parlament al Republicii Moldova.

Pe parcursul anilor, Simion Guranda a reușit substanțial să perfecțeze asistența obstetrico-ginecologică de staționar și policlinică, specializată populației republicii, asigurând implementarea în practică a celor mai moderne metode de diagnostic, tratament și îngrijire, ce au contribuit la îmbunătățirea vădită a indicilor de activitate în domeniul ocrotirii sănătății femeii și copilului în Republica Moldova.

Personalitatea lui Simion Guranda a adăugat vigoare artei medicale, contribuind esențial și la continuitatea ei, fapt de care dau dovadă în prezent foștii săi colegi de breaslă și familia.

Continuitatea medicală din Republica Moldova, toți cei care l-au cunoscut pe Simion Guranda vor păstra în inimile lor chipul Domniei sale de medic profesionist, organizator remarcabil și Om de omenie.

*Colectivul IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Colegiul de redacție al Buletinului de Perinatologie*



24+4
DIMIA[®]

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile
hormonale***

Combi-nația optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenon 3 mg. 4 comprimate filmate placebo (inactive) veri: **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor veri placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiență renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspatarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV); Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertigliceridemie sau antecedente heredo-laterale de hipertigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispușe la doasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidrată 37,26 mg per comprimat filmat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conține agentul de colorare „galben amurg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic; doasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

* Dimia[®] RCP.

Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol

contraceptiv microdozat oral combinat
cu drospirenon



Planifică
imprevizibilul

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI : Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscuți sau suspectați (de exemplu la nivelul aparatului genital sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii: Riscul de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente hereditare de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu colestază, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic-uremic, icter colestatic, Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZIILOR TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



Belara®

0,03 mg etinilestradiol și 2 mg acetat de clormadinonă

...pur și simplu feminin!

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Belara 2 mg/0,03 mg, comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg (echivalent cu 1,71 mg clormadinonă) și etinilestradiol 0,030 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție hormonală. **Doze și mod de administrare:** Un comprimat filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile în care nu se administrează medicamentul, tratamentul trebuie continuat cu următoarea cutie de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziua corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat: Diabet zaharat necontrolat terapeutic; Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg); Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV); Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA); Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice; Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice; Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar; Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale; Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală; Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfria dobândită); Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor); Tulburări severe ale metabolismului lipidic; Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă; Simptome de cefalee migrenoasă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă; Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice; Tulburări motorii (în special pareze); Creșterea frecvenței crizelor epileptice; Depresie severă; Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare; Amenoree inexplicabilă; Hiperplazie endometrială; Sângerări vaginale de etiologie necunoscută; Hipersensibilitate la acetat de clormadinonă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienții. **Atenționări și precauții speciale:** Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârstă peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive. Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat. **Tromboembolism și alte afecțiuni vasculare:** Rezultatele studiilor epidemiologice arată, că există o conexiune dintre administrarea contraceptivelor hormonale și apariția riscului afecțiunilor tromboembolismului venos sau arterial, de ex. infarct miocardic, apoplexie, tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară. Aceste evenimente sunt rare. Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de

exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. **Precauții:** Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri: epilepsie; seleroză multiplă; tetanie; migrenă; astm bronșic; insuficiență cardiacă sau renală; choree minoră; diabet zaharat; afecțiuni hepatice; dislipoproteinemie; boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic); obezitate; hipertensiune arterială; endometrioză; boală venoasă varicoasă, flebită; coagulopatii; mastopatie; fibrom (miom) uterin; herpes gestațional; depresie; boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă). **Reacții adverse:** a) Studiile clinice cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii. Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, s-au raportat următoarele reacții adverse. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:** S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asociate de contraceptive hormonale combinate inclusiv etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg: S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungite a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen. În cazuri rare s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital. Agravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colita ulcerativă). **Numărul certificatului fe înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2015. **Statutul legal:** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU
ISSN 1810-5289

