

ARTICOLE ORIGINALE

Natalia Barbova, Vladimir Egorov,
Elena Halabudenco,
Natalia Uşurelu, Igor Opalco.

REZULTATELE MONITORIZĂRII
MALFORMAȚIILOR CONGENITALE
LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA
PENTRU PERIOADA 2013-2019

Blăniță Daniela, Boiciuc Chiril,
Stamati Adela, Hadjiu Svetlana,
Țurea Valentin, Morava Eva,
Uşurelu Natalia.

SCREENING-UL IEFT ÎN DIAGNOSTICUL
TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE
PROCESELOR DE GLICOZILARE

Ninel Revenco, Irina Nikitina,
Angela Cracea, Rodica Eremciuc,
Olga Gaidarji, Vladimir Iacomi.

SECREȚIA HORMONULUI DE
CREȘTERE BIOINACTIV LA COPII CU
ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

CONFERINȚA NAȚIONALĂ „ZIUA BOLILOR RARE 2023”

NATIONAL CONFERENCE “RARE DISEASE DAY 2023”



MINISTERUL SĂNĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

Chișinău, 2023

CONFERINȚA NAȚIONALĂ

NATIONAL CONFERENCE

„ZIUA BOLILOR RARE 2023”

“RARE DISEASE DAY 2023”

28 FEBRUARIE, 2023

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Natalia Ușurelu, Igor Opalco.
REZULTATELE MONITORIZĂRII MALFORMAȚIILOR
CONGENITALE LA COPII ÎN REPUBLICA
MOLDOVA PENTRU PERIOADA 2013-2019

6

Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Natalia Ușurelu, Igor Opalco.
RESULTS OF THE MONITORING OF CONGENITAL
ANOMALIES IN CHILDREN IN THE REPUBLIC
OF MOLDOVA FOR THE PERIOD 2013–2019

Blăniță Daniela, Boiciuc Chiril, Stamatî Adela, Hadjiu Svetlana, Țurea Valentin, Morava Eva, Ușurelu Natalia.
SCREENING-UL IEFT ÎN DIAGNOSTICUL
TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE
PROCESELOR DE GLICOZILARE

12

Blanita Daniela, Boiciuc Chiril, Stamatî Adela, Hadjiu Svetlana, Turea Valentin, Morava Eva, Ușurelu Natalia.
IEFT SCREENING IN THE DIAGNOSIS
OF CONGENITAL DISORDERS OF
GLYCOSYLATE PROCESSES

Ninel Revenco, Irina Nikitina, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Vladimir Iacomî.
SECREȚIA HORMONULUI DE CREȘTERE BIOINACTIV
LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

17

Ninel Revenco, Irina Nikitina, Angela Cracea, Rodica Eremciuc, Olga Gaidarji, Vladimir Iacomî.
THE SECRETION OF BIOINACTIVE
GROWTH HORMONE IN CHILDREN WITH
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Boian Veaceslav, Draganel Andrei, Utchina Olesea.
MODIFICĂRILE HOMEOSTAZEI ÎN
MALADIA HIRSCHSPRUNG LA COPII

22

Boian Veaceslav, Draganel Andrei, Utchina Olesea.
CHANGES IN HOMEOSTASIS IN
HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN

Eșanu Valeriu, Vudu Lorina, Gudumac Valentin, Cobeț Valeriu, Revenco Ninel, Palii Ina.
MARKERII CIRCULANȚI AI STRESULUI
OXIDATIV ȘI SISTEMULUI ANTIOXIDANT ÎN
DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA COPII

26

Esanu Valeriu, Vudu Lorina, Gudumac Valentin, Cobeț Valeriu, Revenco Ninel, Palii Ina.
CIRCULATING MARKERS OF OXIDATIVE
STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN
CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

REVIU DE LITERATURĂ

REVIEW OF THE LITERATURE

Виктория Сакарэ, Игорь Опалко.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ТРОМБОФИЛИИ.
ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

31

Victoria Sacara, Igor Opalco.
DETERMINATION OF HEREDITARY THROMBOPHILIA.
ASSISTANCE TO THE GENERAL PRACTITIONER

CAZ CLINIC

CLINICAL CASE

Eșanu Veronica, Pîrțu Lucia, Rodoman Iulia, Eșanu Valeriu, Palii Ina.
DISLIPIDEMIA LA COPII: UN CAZ
INCIDENTAL SAU UN ANUMIT TIP DE
HIPERCOLESTEROLEMIE FAMILIALĂ?

37

Esanu Veronica, Pirtu Lucia, Rodoman Iulia, Esanu Valeriu, Palii Ina.
DYSLIPIDEMIA IN THE CHILD: AN
INCIDENTAL CASE OR A PARTICULAR TYPE
OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA?

**Ninel Revenco, Olga Gaidarji, Rodica Eremciuc,
Vladimir Iacomi, Elena Nedalcova.**
DIAGNOSTICUL PRECOCE DE SCLERODERMIE
SISTEMICĂ LA UN COPIL CU FENOMEN RAYNAUD

42

**Ninel Revenco, Olga Gaidarji, Rodica Eremciuc,
Vladimir Iacomi, Elena Nedalcova.**
EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN
A PATIENT WITH RAYNAUD PHENOMENON

**Ninel Revenco, Foca Silvia, Rodica Eremciuc,
Olga Gaidarji, Nedalcova Elena.**
LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC – DIFICULTĂȚI
IN DIAGNOSTIC PE BAZA UNUI CAZ CLINIC

46

**Ninel Revenco, Foca Silvia, Rodica Eremciuc,
Olga Gaidarji, Nedalcova Elena.**
DIFFICULT ISSUES IN THE DIAGNOSIS
OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
IN ADOLESCENTS (CASE REPORT)

Comitetul organizatoric:

Președinte:	Prof. Ninel Revenco , Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
Co-Președinte:	Conf. Ușurelu Natalia , dr. șt. med., IMSP IMC
Membri:	Conf. Barbova Natalia , dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Sacară Victoria , dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Olga Cîrstea , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Prof. Svetlana Hadjiu , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Comitetul științific-editorial:

Președinte:	Prof. Svetlana Hadjiu , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Co-Președinte:	Conf. Ușurelu Natalia , dr. șt. med., IMSP IMC
Membri:	Conf. Angela Cracea , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Asist. Eremciuc Rodica , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Asist. Nedalcova Elena , Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

COMITETUL ORGANIZATORIC:

Președinte: Prof. Ninel Revenco, Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

Co-președinte: Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

Membri: Conf. Barbova Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Sacară Victoria, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Olga Cîrstea, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

COMITETUL ȘTIINȚIFIC:

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

Co-președinte: Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

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

Asist. Eremciuc Rodica, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Asist. Nedalcova Elena, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Conferința națională „Ziua Bolilor Rare 2023” = National conference „Rare Disease Day 2023” : 28 februarie 2023 / comitetul științific: Svetlana Hadjiu (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2023 (Taicom (Ridgeone Group)). – 51 p. : fig., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, USMF „Nicolae Testemițanu”, Societatea de Pediatrie din Republica Moldova. –

Texte : lb. rom., engl., rusă. – Cuprins paral.: lb. rom.-engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-297-1 (PDF).

616-053.2(082)=135.1=111=161.1

C 65



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL
Comanda Nr. 08/1023
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111
taicom@taicom.md | www.taicom.md
022-227-368 | 067-713-082

Agenda

Conferinței naționale științifico-practice „Ziua Bolilor Rare 2023”

28 februarie 2023

Evenimentul științific va fi înregistrat pe platforma www.rarediseaseday.org

Modul de desfășurare: regim on-line – platforma ZOOM

Motto: „Creștem gradul de conștientizare și generăm schimbări pentru cei 300 de milioane de oameni din întreaga lume care trăiesc cu o boală rară, familiile și îngrijitorii lor.”

Materialele conferințelor vor fi publicate sub formă de articole în extenso și rezumate în Culegere cu atribuirea ISSN.

Colaborări: Societatea de Pediatrie din Moldova în colaborare cu Institutul Mamei și Copilului, Centrul Genetic de Excelență din R. Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU)

Coordonator: Ninel Revenco, Președintele Societății de Pediatrie din Moldova, dr. hab. șt. med., prof. univ., Șefa Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”

Ora	Tematica și raportul
12:45 – 13:00	Conectarea și înregistrarea participanților Film de fundal „Ziua Bolilor Rare 2023” Video „Retrospectiva Flash-mob 2016-2023”
13:00 – 13:10	Cuvânt de salut Sergiu Gladun, Director IMSP IMC, dr. qt. med., Ninel Revenco, Președintele Societății de Pediatrie din Moldova, dr. hab. șt. med., prof. univ., Șefa Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”
13:10 – 13:30	Programul Național pe Boli Rare în Republica Moldova Natalia Ușurelu, dr. șt. med., conf. univ., IMSP IMC
13:30 – 13:50	Evidențe rare în monitoring-ul malformațiilor congenitale în Moldova Natalia Barbova, dr. șt. med., conf. univ., IMSP IMC
13:50 – 14:10	Galactozemia și fructozemia – abnormalități secundare ale tulburărilor congenitale ale glicozilării Daniela Blăniță, Natalia Ușurelu, IMSP IMC
14:10 – 14:30	Screening-ul neonatal pentru amiotrofia spinală (SMA): aspecte metodologice internaționale și naționale Iulia Coliban, Ninel Revenco, Victoria Sacară, IMSP IMC
14:30 – 14:45	Strategii actuale pentru diagnosticul genetic al maladiilor mitocondriale cauzate de mutații în ADN-ul mitocondrial în Republica Moldova Doina Secu, Victoria Sacară, IMSP IMC
14:45 – 15:00	FragalyseQt – un nou instrument în procesarea datelor analizei fragmentelor de ADN în diagnosticul bolilor rare Alexandr Dorif, Victoria Sacară, IMSP IMC
15:00 – 15:20	Rarități în trisomia cromosomului 18 – prezentare de caz clinic Vladimir Egorov, dr. șt. med., Ana Mișina, Natalia Barbova, IMSP IMC

15:20 – 15:40	Mecanisme imunopatogenetice în imunodeficiențele primare dependente de defectele fagocitozei Lucia Andrieș, dr. hab. șt. med., prof. univ., Laboratorul de alergologie și imunologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
15:40 – 16:00	Abordarea metodelor inedite în terapia imunodeficiențelor primare Lucia Andrieș, Ninel Revenco, Doina Barba, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:00 – 16:15	Agamaglobulinemia Bruton sau hipogamaglobulinemia comuna de expresie variabilă Oxana Turcu, Lucia Andrieș, Ninel Revenco, Doina Barba, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:15 – 16:30	Boala granulomatoasă cronică: abordare diagnostică și terapeutică Elena Dolapciu, Lucia Andrieș, Ninel Revenco, Ecaterina Stasii, E. Privalova, USMF „Nicolae Testemițanu”
16:30 – 16:50	Modificările homeostatice în maladia Hirschsprung la copil Andrei Draganel, Olesea Utchina, Veaceslav Boian, IMSP IMC
16:50 – 17:00	„Și noi vom face viitorul!” Viorica Cobzarenco, Președintele ARC-PKU (ONG)
17:00 – 17:15	Istории reale ale pacienților cu boli rare
17:15 – 17:30	Întrebări și discuții / Încheierea lucrărilor conferinței

RESULTS OF THE MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA FOR THE PERIOD 2013 – 2019

¹*PMSI Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova*
²*State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitsanu"*

REZUMAT

REZULTATELE MONITORIZĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA PENTRU PERIOADA 2013-2019

Cuvinte cheie: monitorizare, malformații congenitale, registrul internațional "EUROCAT", frecvență, structura anomalilor congenitale.

Articolul prezintă datele Registrului Național al Malformațiilor Congenitale (MC) al Republicii Moldova, constituit în cadrul Laboratorului de Profilaxie a Patologiilor Ereditare din incinta Institutului Mamei și Copilului. Epidemiologia malformațiilor congenitale la nou-născuți a fost analizată prin compararea frecvențelor populației, dinamicii și structurii acestora pentru perioada 2013-2019 în comparație cu datele Registrului European EUROCAT. Se raportează frecvența totală a MC pentru perioada 2013-2019 în RM care este de 17,14 la 1000 de nașteri comparativ cu datele EUROCAT, acestea fiind aproximativ 20,57/1000 de nou-născuți. În structura MC la nou-născuții din RM, locul de frunte în frecvența apariției acestora este ocupat de MC ale sistemului cardiovascular (4,02/1000 nou-născuți), malformații multiple (3,28/1000 nou-născuți) și defecte ale sistemului musculo-scheletic (2,84/1000 nou-născuți), care diferă de structura MC din Registrul European: în acesta frecvența MC ale sistemului cardiovascular este de 6,78/1000 nou-născuți, clasamentul secund cu o frecvență de 3,79/1000 nou-născuți îl ocupă MC ale sistemului musculo-scheletic, pe loculul al treilea sunt defectele renale congenitale (frecvență – 2,91/1000 nou-născuți) și MC multiple care sunt înregistrate de 2 ori mai rar. Se recomandă necesitatea optimizării și perfecționării proceselor de înregistrare a anomalilor congenitale în Republica Moldova cu implicarea resurselor științifice, practice și de stat necesare pentru îmbunătățirea metodelor de diagnosticare și prevenire a acestora.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА ЗА 2013-2019 ГОДЫ

Ключевые слова: мониторинг; врожденные пороки развития; Международный регистр «EUROCAT»; частота; структура врожденных аномалий.

В статье представлены данные Национального Регистра врожденных пороков развития (ВПП) Республики Молдова, сформированного на базе лаборатории профилактики наследственной патологии при Институте Матери и Ребенка. Проведен анализ эпидемиологии врожденных аномалий (ВА) развития у новорожденных путем сравнения популяционных частот, их динамики и структуры за период с 2013 по 2019 годы в сопоставлении с данными Европейского регистра EUROCAT. Показано, что общая частота ВПП за 2013-2019 гг. в РМ составила 17,14 на 1000 рождений по сравнению с аналогичным показателем в EUROCAT, который составляет 20,57/1000 новорожденных. В структуре ВПП в Молдове преобладали ВА сердечно-сосудистой системы (4,02/1000 новорожденных), множественные ВПП (3,28/1000 новорожденных) и пороки опорно-двигательного аппарата (2,84/1000 новорожденных). Эти показатели отличаются от структуры ВПП в Европейском регистре, в нем частота ВПП сердечно-сосудистой системы выше и составляет 6,78/1000 новорожденных, второе место с частотой 3,79/1000 новорожденных занимают ВПП костно-мышечной системы, третье место

– врожденные пороки почек (частота – 2,91/1000 новорожденных), а множественные ВПР регистрируются в 2 раза реже. Обоснована необходимость оптимизации и улучшения процессов регистрации врожденных аномалий в Молдове с вовлечением необходимых научных, практических и государственных ресурсов для совершенствования методов их диагностики и профилактики.

Introduction. In recent years much attention has been paid to rare or orphan diseases what is related to the development of etiological as well as pathogenetic treatment for a number of hereditary diseases, the effectiveness of which is directly dependent on the early diagnosis and start of therapy. However, the same serious problem of public health are congenital anomalies since these diseases have a great impact on the health of the population, especially in children.

Congenital anomalies (CA) are a heterogeneous group of pathological conditions that include isolated, systemic and multiple malformations of various etiologies, e. g. genetic, environmental and multifactorial [1, 2]. CA are a serious medical and social problem due to their significant sharing in the structure of infant and child mortality [1, 2, 4] as well as child disability [7].

The relevance and rationale for studying CA and the attention to the topic of health authorities were clearly defined in the report of the WHO Secretariat to the 63rd WHO Assembly [8]. The report identifies the importance of birth defects for as a cause of stillbirths and neonatal deaths. Particular attention is paid to further improving the effectiveness of the prevention of birth defects, which will be determined by the level of our knowledge of the causes of these processes. Thus, at the 63rd WHO Assembly it was decided to focus on improving the care of children with CA and the prevention of CA by promoting researches on the etiology, diagnosis and prevention of congenital anomalies, as well as development of systems for birth defect registration and improvement of international cooperation in the study of congenital anomalies [8,9].

In the Republic of Moldova (RM) the CA ranks second among the causes of child mortality. CA and hereditary pathologies occupy an important place in the structure of perinatal pathologies [6].

Planning and implementation of preventive measures aimed at reducing the incidence of CA should be based on epidemiological studies [1, 2]. Among the preventive measures an important place is CA monitoring [2, 4, 6]. At the international level there are two systems of CA registers, namely, Clearinghouse and EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies), which includes 38 registers of European countries [5].

Monitoring the level of prevalence of CA makes it possible to register any changes with further studies of the causes of the observed changes [3]. In Moldova, regular CA monitoring has been started since 1991, and from 2009 has been started activity to associate the National CA Register with EUROCAT.

Aim of the study is on the basis of genetic and epidemiological studies which were carried out from 2013 to 2019 determine the prevalence, structure and changes in CA in the population of RM.

Material and methods of the study. The study used an epidemiological approach. The system of genetic monitoring in the Republic of Moldova is based on the registration of the entire range of congenital pathologies among newborns, stillbirths and deaths of children with a weight of more than 500 g at a gestational age of 22 weeks or more. CA were registered in children under 1 year of age. Information about the families of children with CA was specified within the framework of the medical and genetic counseling and included in the National CA Register of the Republic of Moldova for the period from 2013 to 2019. Keeping in a mind that during the COVID pandemic, i. e., from 2020 to 2021, the CA registration has become more complicated not only in our country, but also in Europe in a whole, we presented the data of the National CA Register only until 2019 (Fig. 1).

Registration of CA cases was carried out in accordance with the requirements of the "National Program for the Prevention and Decreasing of Child Mortality and Morbidity of Birth Defects and Hereditary Pathologies for 2013 – 2017". Monitoring of CA in the Republic of Moldova includes the following stages:

1. Collection of primary information at the level of all maternity hospitals;
2. Development of a database, i. e., transfer of completed CA registration questionnaires to the Department of Statistics and Monitoring of the Institute of Mother and Child of the Republic of Moldova, RM;
3. Analysis of results of research is carried out in the Laboratory for the Prevention of Hereditary Pathology of the Institute of Mother and Child;
4. Decision-making activity is the task of the Ministry of Health, Labor and Social Protection.

The method of ultrasound prenatal screening was carried out in the period of 10 – 14 weeks of pregnancy for studying markers of chromosomal abnormalities, i. e., nuchal scan reveal translucency thickening more than 2,5 mm, nasal bones ultrasound scan, etc.

Cytogenetic studies were carried out on metaphase chromosomes of peripheral blood lymphocytes in accordance with the standard procedure (Culeshov N. Alehin V, 1974). In order to carry out prenatal karyotyping to obtain cells of embryonic origin in the II trimester of pregnancy (in 16-18 weeks), the method of amniocentesis was used (Corotev, 2007).

The prevalence of CA was calculated using EUROCAT formulas [5] as the ratio of the total number of CA cases in newborns, stillbirths and deceased children and all cases of abortions for medical reasons with CA in the fetus, to

the total number of live births and stillbirths, multiplied by 1000 (%). The results of the study are processed statistically using standard methods of parametric statistics.

The official materials of the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova were used to compare, as well as materials from the official website of the European Register EUROCAT [9].

The results of the study. On the territory of the Republic of Moldova in 2013 – 2019, 262090 children were born, of which 4491 were with CA (Fig. 1). In recent years, there has been a negative trend of giving birth fertility, so since 2014, the birth rate has decreased from 40709 to 29230 newborns in 2021. The total prevalence of CA from 2013 to 2019 was 17.16 per 1000 newborns, this parameter in EUROCAT was 20.57/1000 newborns.

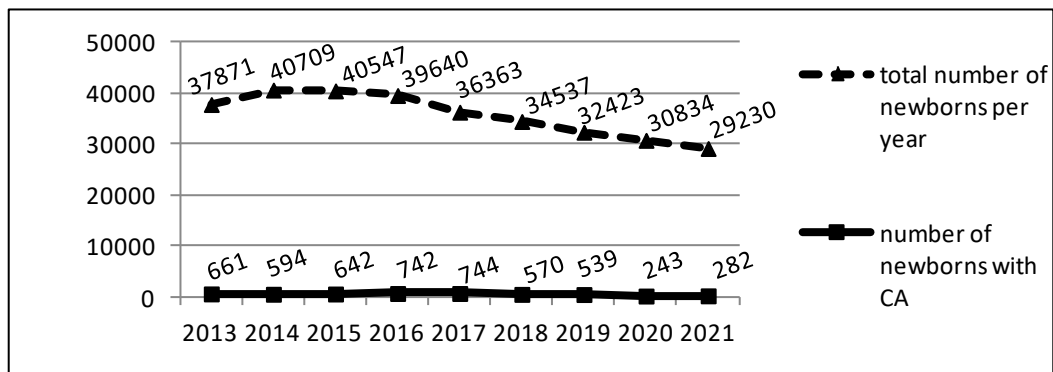


Fig. 1. Changes of the total number of newborns and the numbers of newborns with CA over time in the Republic of Moldova.

The total prevalence of CA in PM for the period 2013 – 2019 fluctuated, so the minimum prevalence of CA was registered in 2014 (14.59‰), the maximum prevalence in

2017 (20.46‰), and there was a tendency to decreasing the number of CA cases, which may also indicate a deterioration in registration system (Fig. 2).

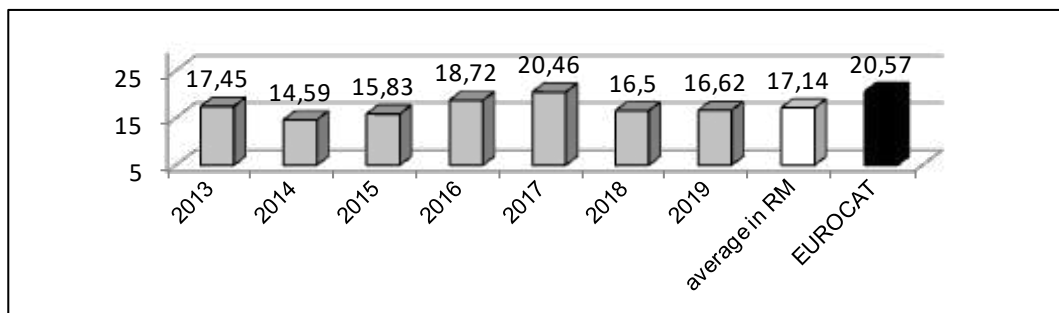


Fig. 2. The prevalence of CA for 1000 of newborns, 2013 – 2019.

Thus, in the reviewed period the absolute frequencies of CA in RM and EUROCAT countries were 1:58 and 1:49

newborns, respectively, which indicates a high prevalence of CA and the need in the preventive measures.

A long-term trend analysis of the CA prevalence in EUROCAT countries shows its slight fluctuations from 19.7/1000 to 21.6/1000 newborns (Fig. 3). In accordance with EUROCAT recommendations, the prevalence of CA below 20/1000 of newborns indicates incomplete registering of all CA cases.

The frequency of CA in the RM fluctuated, so, the minimum prevalence of CA was registered in 2014 (14.59‰), the maximum frequency – in 2017 (20.46‰) and was showed trend to decreasing of CA prevalence, which may also indicate a deterioration in the system of

registering. The improvement of the registration of CA in the RM in 2014 – 2017 is associated with the "National Program for the Prevention, Reduction of Morbidity and Mortality from Congenital Malformations and Hereditary Pathology of Children in the Republic of Moldova for 2013-2017" [5]. The end of this program led to a worsening of state control over the registration of the CA in Moldova, so the decrease in the CA prevalence to 16.6/1000 newborns in 2019 cannot be considered reliable (Fig. 3).

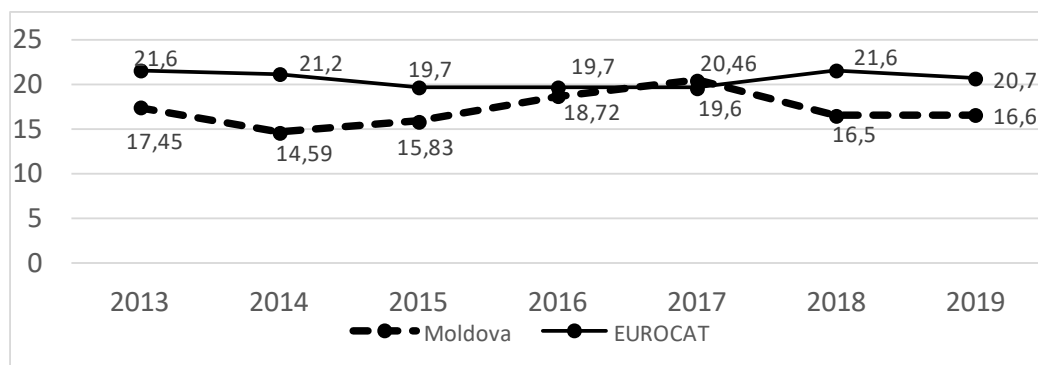


Fig. 3. Changes over time the CA in newborns in the RM and EUROCAT countries in 2013 – 2019.

To determine the structure of the CA the data of the National Register for the period 2013 – 2019 and the

data of the European Register EUROCAT (Table 1) were analyzed.

Table 1

The structure of the CA on 1000 livebirths in 2013 – 2019

System of organs:	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	average	EUROCAT
Osteomusc	1,77	2,06	3,28	3,2	3,77	3,04	2,84	2,84	3,79
Cardiovasc	3,33	3,0	3,5	5,12	5,0	4,0	4,38	4,02	6,78
Reproductiv	0,9	0,61	0,91	0,53	0,94	1,07	0,89	0,83	2,04
Multiple	5,41	2,63	2,47	3,38	3,47	2,55	3,05	3,28	1,65
Maxilofacial	1,14	1,08	0,62	0,98	1,16	0,99	0,68	0,95	1,27
Digestive	0,5	0,93	0,64	0,68	0,52	0,58	0,43	0,62	1,43
Urinary	1,21	1,65	2,56	2,14	2,15	1,68	2,04	1,92	2,91
Nervous	1,48	1,72	1,58	1,99	1,93	1,85	1,67	1,74	1,17
Respiratory	0,24	0,27	0,13	0,24	0,28	0,30	0,22	0,23	0,34

Thus, in the both Registers the predominance of anomalies of the cardiovascular system (ACS) was noted. In Moldova the prevalence of these anomalies was 4.02/1000

or 1:29 of newborns, and in Europe these CA are registered with a frequency of 6.78/1000 or 1:147 newborns and did not considered rare. Such a discrepancy in the

analyzed data can be explained by the incomplete registering of ACS in our country. The prevalence varies in the range from 3.0/1000 in 2014 to 5.12/1000 newborns in 2016.

The second place in the structure was occupied by multiple CA (MCA), in which two or more systems of organs are affected and having the prevalence of 3.28/1000 or 1:305 newborns. These CA are the most severe since require surgical correction and are characterized by a high mortality. The same indicator in the EUROCAT register is half as much and is 1.65/1000 (1:606 newborns). This is due to the effective prenatal diagnosis (PD) in Europe, including cytogenetic diagnosis, given that most of these CA are due to chromosomal aberrations. The prevalence range of MCA in our country was from 5.41/1000 in 2013 to 2.47/1000 newborns in 2015. The third place occupies anomalies of the musculoskeletal system with a prevalence of 2.84/1000 (1:352 newborns), this figure in EUROCAT is higher and amounts to 3.79/1000 or 1:264 newborns. The prevalence of these CA was minimal minimum in 2013, i. e., 1.77/1000, and maximal in 2017 was 3.77/1000 newborns, which corresponded to the same value according to the EUROCAT data. The smallest share in the structure of CA our country belongs to the anomalies of the respiratory system, i. e., 0.23/1000 (1:4348 newborns), which is comparable to the same value in the EUROCAT Registry – 0.34/1000 or 1:2941 newborns.

Congenital anomalies of the reproductive system are registered in our country with a frequency of 0.83‰ (1:1205 newborns), i. e., 2 times less often than in the European Register, i. e., 2.04/1000 or 1:490 newborns. This value in the Republic of Moldova ranged from 0.53‰ to 1.07‰.

The CA of the nervous system is registered in Moldova with a frequency of 1.74/1000 (1:575 newborns), and in the EUROCAT countries this figure is lower and is 1.17/1000 (1:855 births). This is also due to the contribution of PD and more effective prevention of CA using folic acid in Europe. The highest frequency of cardiovascular CA was noted in 2016, i. e., 1.99/1000 newborns, and the lowest value in 2013, i. e., 1.48/1000 newborns.

Relatively less often, i. e., 1.92/1000 or 1:521 newborns were registered CA of the urinary system, the same value in EUROCAT Registry is 2.91/1000 or 1:344 newborns. The prevalence ranged from 1.21/1000 newborns in 2013 to 2.56/1000 newborns in 2015. CA of the gastrointestinal tract in Moldova are registered almost 3 times less often than in other European countries. For gastrointestinal CA these values for the study period were 0.62/1000 or 1:1613 and 1.43/1000 or 1:699 newborns with a maximal prevalence of 0.93/1000 newborns in 2013 and a minimal

prevalence in 2019 i. e. 0.43/1000 newborns. A slight discrepancy with EUROCAT data was noted in the prevalence of maxillofacial CA, which for the period 2013 – 2019 were registered in Moldova with a frequency of 0.95/1000 or 1:1053 of newborns, and in the EUROCAT Register with a lower frequency, i. e. 1.27/1000 or 1:787 of newborns.

Discussion. The study of the changes of the frequencies of CA over time in the Republic of Moldova for the period 2013 – 2019 showed the important role of the State Policy in the field of CA prevention. Thus, during the implementation of the "National Program for the Prevention of CA and Hereditary Pathology in 2014-2017", the registration of CA improved, many values of the prevalence of CA by 2017 approached the European level, attention was paid to prenatal screening. After the expiration of this Document, the quality of CA registration deteriorated, which shows the need to extend this important State Program.

Conclusions:

1. The overall CA prevalence for 2013 – 2019 in the Republic of Moldova was 17.14 per 1000 births, the same indicator in EUROCAT is 20.57/1000 newborns.
2. In the structure of CA in newborns in the Republic of Moldova, the leading place is occupied by the CA of the cardiovascular system, i. e., 4.02/1000 newborns, multiple CA, i. e., 3.79/1000 newborns and CA of the musculoskeletal system, i. e., 2.84/1000 newborns, which differs from the structure of the CA in the European Register, where the second place is occupied by the CA of the musculoskeletal system with a prevalence of 3.79/1000 newborns, the third place is occupied by congenital malformations of the urinary system with prevalence of 2.91/1000 newborns, and MCA are registered 2 times less often.
3. The analysis of the frequency of CA for the period 2013 – 2019 in Moldova showed the need to optimize and improve the processes of registration of congenital anomalies with the involvement of the necessary scientific, practical and state resources to improve the methods of their diagnosis and prevention.

Bibliography

1. Archer, J.M., Yeager, S.B., Kenny, M.J. et al. Distribution of and Mortality From Serious Congenital Heart Disease in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, vol. 127, no. 2, pp. 293-299, 2011.
2. Corsello, G., Giuffrè, M. Congenital malformations. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 25, no. 1, pp. 25-29, 2012.

3. Демикова, Н.С., Лапина, А.С., Подольная, М.А. и др. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2020; 65:(5): 7–11. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–7–11

4. Детская смертность (Тенденции, причины и пути снижения). Под ред. А. А. Баранова, В. Ю. Альбицкого. М., 2001, 15.

5. EUROCAT Website Database. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data_en – retrieved: 14.02.2023.

6. Hotărîre Guvernului Republicii Moldova Nr. 988 „Cu privire la aprobarea Programului național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare pentru anii 2013-2017” Monitorul Oficial Nr. 291-296 art. 1097. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=103093&lang=ro

7. Новиков, П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2004; № 1: 5-9.

8. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua=1

9. World Health Organization. Birth defects. 28 February 2022. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.

© BLĂNIȚĂ DANIELA¹, BOICIUC CHIRILI, STAMATI ADELA², HADJIU SVETLANA², ȚUREA VALENTIN²,
MORAVA EVA³, UȘURELU NATALIA¹

SCREENING-UL IEFT ÎN DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE PROCESELOR DE GLICOZILARE

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

³Translational Metabolic Laboratory, Radboudumc, Nijmegen, Olanda

REZUMAT

Cuvinte cheia: tulburările congenitale ale proceselor de glicozilare, screening, diagnostic

Introducere. Dereglările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de patologii genetice cu afectare multisistemică determinate de defecte enzimatică ce compromit biosinteza glicoproteinelor și gliconjugatelor. Datorită progresului științific, CDG se bucură de o creștere exponențială, iar numărul acestora crește în paralel cu cunoașterea căilor de glicozilare și conștientizarea acestor afecțiuni în rândul comunităților medicale și științifice. Primul caz raportat de CDG a fost în 1980 de către prof. J. Jaeken, care în 1984 a implementat Focusarea Izoelectrică a Transferinei (IEFT), ca metodă de screening pentru diagnosticul CDG. *Material și metode.* În cadrul Proiectului SCREENGEN PS-20.80009.8007.22, în IMSP Institutul Mamei și Copilului, a fost implementată IEFT în scopul diagnosticului CDG. Au fost colectate și prelucrate 50 de probe de ser a pacienților suspecți pentru CDG, prin metoda de screening IEFT. *Rezultate.* Au fost determinate 4 profiluri patologice caracteristice pentru CDG tip I. Restul probelor au fost negative. Pentru excluderea abnormalităților secundare au fost efectuate testări metabolomice și analizele moleculare genetice (panel de gene/WES/WGS). Astfel, au fost determinate 2 cazuri de Intoleranță ereditară la Fructoză și 1 caz cu Galactozemie, considerate ca tulburări secundare ale glicozilării. În urma testărilor moleculare—genetice, în cadrul celorlalte profiluri patologice ale transferinei s-au determinat 1 caz de ALG 9 –CDG și 2 cazuri de Miopatie tip GNE. *Concluzii.* Ținând cont de faptul că CDG este un grup de tulburări ultra-rare cu implicare multisistemică și fenotip heterogen, criteriile de screening pentru suspectarea CDG ar trebui să include un spectru larg de manifestări clinice. IEFT se necesită a fi implementat în toate laboratoarele de cercetare ca instrument de diagnostic al CDG.

SUMMARY

IEFT SCREENING IN THE DIAGNOSIS OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATE PROCESSES

Keywords: congenital disorders of glycosylate processes, screening, diagnosis

Introduction: Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) represent a group of genetic pathologies with multisystemic effects determined by enzyme defects that compromise the biosynthesis of glycoproteins and glycoconjugates. Due to scientific progress, CDG is enjoying exponential growth, and their number is increasing in parallel with the knowledge of the glycosylation pathways and the awareness of these conditions among the medical and scientific communities. The first reported case of CDG was in 1980 by Prof. J. Jaeken, who in 1984 implemented Isoelectric Focusing of Transferrin (IEFT) as a screening method for the diagnosis of CDG. *Material and methods.* Within the SCREENGEN Project PS-20.80009.8007.22, in the IMSP Institute of Mother and Child, IEFT was implemented for the purpose of diagnosing CDG. 50 serum samples from patients suspected of CDG were collected and processed by the IEFT screening method. *Results.* Four characteristic pathological profiles for CDG type I were determined. The rest of the samples were negative. To exclude secondary abnormalities, metabolomic testing and molecular genetic analyses (gene panel/WES/WGS) were performed. Thus, 2 cases of Hereditary Fructose Intolerance and 1 case of Galactosemia were determined and considered as secondary disorders of glycosylation. Following the molecular-genetic testing, among the other pathological profiles of transferrin, 1 case of ALG 9-CDG and 2 cases of GNE type Myopathy were determined. *Conclusions.* Considering that CDG is a group of ultra-rare disorders with multisystem involvement and a

heterogeneous phenotype, screening criteria for suspected CDG should include a broad spectrum of clinical manifestations. IEFT needs to be implemented in all research laboratories as a diagnostic tool for CDG.

Introducere. Dereglările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de patologii genetice determinate de defecte enzimatice ce compromit biosinteza glicoproteinelor și glicoconjugatelor. Datorită progresului științific, CDG se bucură de o creștere exponențială, astfel că la moment sunt relatate 160 tipuri, care afectează multiple căi a glicozilării printre care: N-, O-glicozilarea, biosinteza ancorei GPI și mixte. Numărul acestora va crește în paralel cu cunoașterea căile de glicozilare, îmbunătățirea diagnosticului și conștientizarea crescută a acestor afecțiuni în rândul comunităților medicale și științifice. Majoritatea tipurilor de CDG sunt extrem de rare, prevalența acestora fiind cuprinsă între 0.1-0.5/100.000 populație, 70% corespunzând tipului CDG Ia (PMM2-CDG), cu o frecvență de 1:20.000 de nașteri. Glicozilarea reprezintă un proces esențial în funcționarea tuturor celulelor organismului uman, datorită faptului că aproximativ jumătate din proteinele corpului nostru (și aproape toată suprafața celulară și proteinele secretate) sunt glicozilate [1]. Astfel compromiterea acestui proces esențial pentru dezvoltarea tuturor sistemelor va determina heterogenitate clinică și implicare multisistemică, ceea ce reflectă complexitatea identificării CDG-ului.

Material și metode. În cadrul proiectului SCREENGEN PS-20.80009.8007.22, în IMSP Institutul Mamei și Copilului, ca urmare a consultului medico-genetic au fost colectate 50 de probe biologice a pacienților suspecți pentru CDG. Criteriile de selecție au inclus afectare multisistemică de etiologie neidentificată, preponderent implicarea sistemului nervos central. Serurile pacienților au fost analizate prin metoda de screening IEFT în colaborare cu echipa de cercetare din Laboratorul de Translare Metabolomică RadboudUMC, Nijmegen, Olanda. Pentru excluderea abnormalităților secundare au fost efectuate teste metabolice (analiza urinei la acizi organici, galactoză totală în sânge) și analizele moleculare genetice (panel de gene/WES/WGS) în colaborare cu Institutul de Chimie Macromoleculară ”Pentru Poni” din Iași și Cytogenomic Medical Laboratory, București, România.

Rezultate. În urma analizării prin screeningul IEFT al serurilor pacienților suspecți pentru CDG s-au determinat 4 profiluri patologice caracteristice pentru CDG tip I. Restul probelor au fost negative. La etapa de excludere a abnormalităților secundare ale glicozilării, în unul din cazurile cu IEFT pozitiv s-a determinat galactitol în urină și valoare scăzută a galactozei totale în sânge, ceea ce relevă prezența Galactozemiei, care ulterior a fost confirmată la nivel molecular-genetic prin prezența mutațiilor

heterozigote în gena *GALT*. În alte 2 cazuri a fost diagnosticată Intoleranța Ereditară la Fructoză, determinându-se la nivel molecular genetic mutații în gena *ALDO B*. Atât Galactozemia, cât și Fructozemia sunt clasificate ca tulburări secundare ale glicozilării, excluzând CDG-ul. În același timp, în unul din cazurile cu profil patologic ale transferinei de tip I, au fost efectuate teste de secvențierea (pe panel de gene/WES/WGS). Au fost determinate mutații în caracteristic pentru tipul *ALG9-CDG*. În 2 cazuri ale unor pacienți cu tabloul clinic asemănător și mult sugestiv pentru CDG, dar paterne IEFT negative, a fost efectuat WGS, unde s-a determinat mutație în gena *GNE*, unul din tipurile mixte de CDG, determinat de deficiența biosintezei acidului sialic.

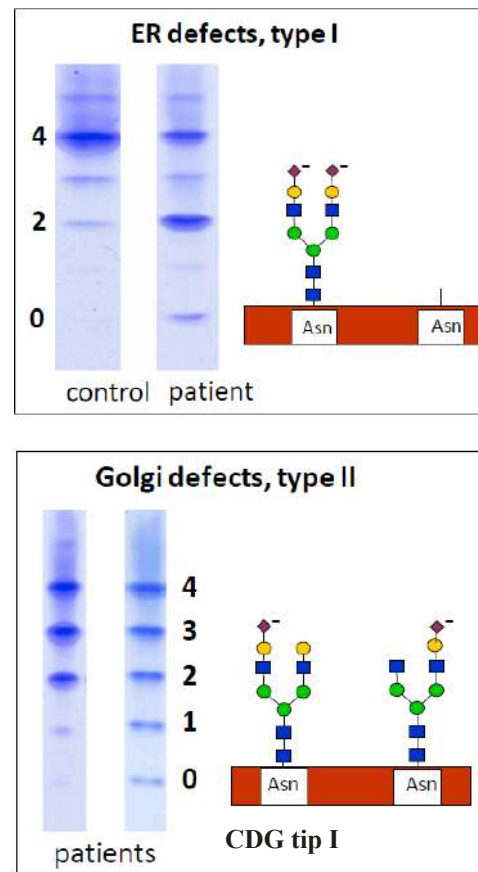


Fig. 1. Profilul transferinei tip 1 și tip 2 la IEFT .

Discuții. Glicozilarea este un proces enzimatic, în urma căruia sunt legate molecule de glican de proteine sau de alte molecule organice. Sunt descrise câteva tipuri principale de glicozilare: N-glicozilare și O-glicozilare,

biosinteza ancorei GPI și mixte. N-glicozilarea (legarea N-glicanilor la gruparea amino a asparaginei) cuprinde etapa de asamblare și de procesare care acoperă trei compartimente distincte: citoplasmă, reticul endoplasmatic (RE) și complex Golgi (AG). O-glicozilarea (legarea O-glicanilor la grupări hidroxil treonină sau serină) implică doar etapa de asamblare în AG. Biosinteza ancorei GPI începe pe prospectul citoplasmatic al RE și se finalizează pe partea luminală. Primul caz raportat de CDG a fost în 1980 de către prof. J. Jaeken, care în 1984 a implementat Focusarea Izoelectrică a Transferinei (IEFT). La momentul actual, această este folosită pe scară largă ca metodă de screening în vederea diagnosticului CDG-ului. Transferina (Tf) este o proteină de transport a fierului plasmatic cu două situsuri de N-glicozilare a asparaginei (Asn432 și Asn630), iar izoforma dominantă la indivizii sănătoși este tetrasialo-Tf, în timp ce izoformele asialo- și monosialo-Tf nu sunt de obicei detectabile. Fiecare N-glican se termină cu doi acizi sialici încărcăți negativ. În timpul analizării probelor de ser prin IEFT se realizează o deplasare catodică ca o consecință a deficienței parțiale de acid sialic. Defectele glicozilării pot fi împărțite în două tipuri pe baza glicoformelor anormale de transferină: un model caracterizat printr-o creștere a di- și/sau asialotransferinei, specific tipului CDG-I și al doilea model specific tipului CDG-II, caracterizat printr-o creștere a tri-, di-, mono- și/sau asialotransferină (fig1). Modelul de tip 1 (CDG-I) indică un defect de asamblare sau de transfer al glicanului legat de dolicol în calea citosolului sau RE, specific perturbării N-glicozilării. Modelul de tip 2 (CDG-II) indică un defect de procesare după transferul glicanului în RE sau în timpul glicozilării în AG, specific dereglării O-glicozilării [10]. Se remarcă faptul că, IEFT pozitiv apare și în alte patologii care implică afectarea secundară a glicozilării cum ar fi Galactozemia, Intoleranța ereditară la fructoză, boala hepatică, abuzul cronic de alcool, infecțiile cu microorganisme producătoare de neuraminidază și polimorfismele transferinei [11,12]. Astfel, se recomandă în algoritmul de diagnostic al CDG-ului, excluderea abnormalităților secundare ale glicozilării. În același timp, au fost raportate și rezultate fals pozitive, cu paterne caracteristice CDG-ului tip 2, în cazul nou-născuților și sugarilor până la vârsta de 3 luni. Motivul biochimic rămâne până acum neclar, considerându-se imaturitatea proceselor enzimatică la nivelul ficatului [13]. În același timp, în tipul mixt de CDG, putem avea profil normal al transferinei, ceea ce determină omiterea unui diagnosticului ca în cazul deficitului de sinteză a acidului sialic, asociat cu stresul oxidativ care duce la atrofie musculară și slăbiciune în miopatia GNE.

Ținând cont de faptul că CDG implică afectare multisistemică, criteriile de suspiciune sunt foarte

variabile. Se recomandă a considera CDG în toate cazurile cu: dismorfii (mameloaane inversate, distribuția anormală subcutanată a grăsimii, microcefalie, deformări scheletice, cutis laxa), retard de creștere, manifestări neurologice (retard psihomotor sever, hipotonie axială, ataxie, distonie, convulsii frecvente, episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral, neuropatie, sindrom piramidal), modificări ale RMN cerebral (hipoplazie cerebeloasă, atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, atrofie corticală, ventriculomegalie), manifestări oftalmice (strabism, nistagmus, retinopatie pigmentar, cataractă, atrofie optică, colobom ocular, glaucom), hepatopatie, fibroză hepatică, osteopenie, diaree cronică, tulburări endocrine (hipogonadism hipogonadotrop, hiperinsulinism), cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de coagulare, modificări biochimice (hipoglicemie, abnormalități ale transaminazelor, colesterol, CK, CK-MB, fosfataza alcalină, proteine), malformații cardiace congenitale (defect de sept ventricular (VSD), valvă aortică și tetralogia Fallot), malformații de tip Dandy-Walker și orice alte afecțiuni multisistemice de etiologie nedeterminată. Luând în considerare heterogenitatea clinică care deseori mimează alte patologii CDG este încă în mare măsură subdiagnosticat, chiar și în Europa, cea mai activă regiune în ceea ce privește screeningul CDG la nivel mondial. Ținând cont de nespecificitatea tabloului clinic unii autori recomandă screeningul prin IEFT pentru diagnosticul CDG la pacienții cu cel puțin 2 organe afectate, în special neurologic, oftalmoplegie *progresivă* sau coagulopatie, pe când alții sugerează screeningul prin IEFT la orice maladie inexplicabilă [14]. Afectarea sistemului nervos central este relatată în peste 80 %, 22% - revenind sistemului hepatic, 20% -cardiac și 20%-dermatologic. Aproape 10% din toate tipurile de CDG descrise prezintă un anumit grad de implicare imunologică [2].

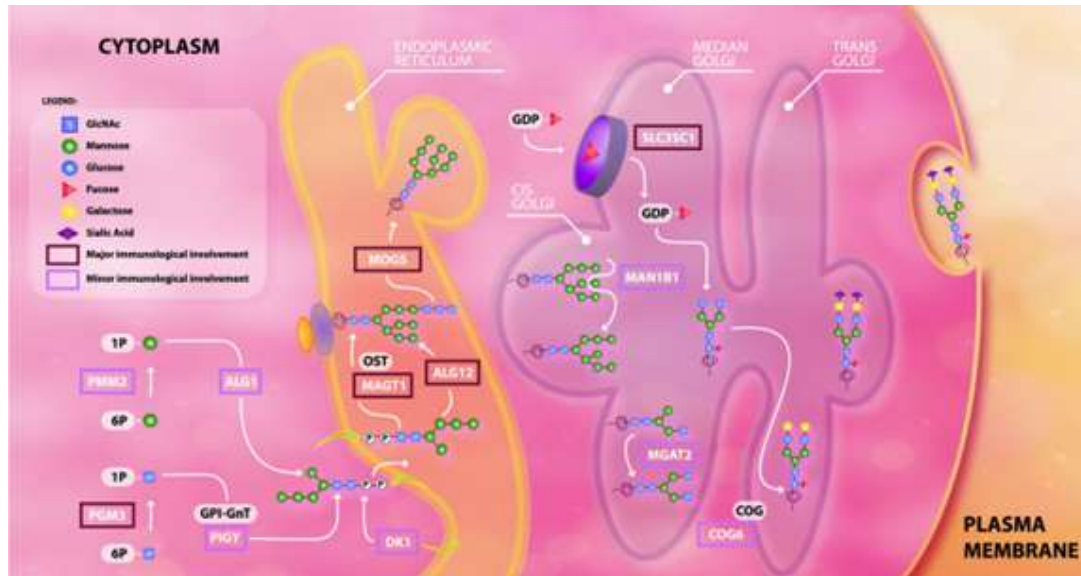


Fig. 2. Tipurile de CDG cu implicare imunologică majoră și minoră [2].

Glicani, datorită expresiei lor omniprezente în practic toată suprafața celulară și proteinele secretate, au un rol important în complexitatea și diversitatea răspunsului imun. Atât glicanii, cât și proteinele care îi leagă, creează o platformă de contact și comunicarea intercelulară. Rolul larg răspândit al glicozilării este evidențiat de către molecule glicolizate ale sistemului imunitar. Acestea includ imunoglobuline, molecule de adeziune (de exemplu, integrine și selectine), PRR (de exemplu, toll like receptori - TLR - și lectine), molecule de complement, citokine, chemokine și receptorii acestora [3,4]. Glicozilarea receptorilor imuni gazdei guvernează inițierea corectă a răspunsului imun. Deoarece glicanii constituie de obicei o parte semnificativă a întregului receptor, ele pot afecta modul în care receptorii se pliază și se asociază între ei înșiși sau cu alte proteine, precum și stabilitatea acestora. Gradul de disfuncție imunologică între și în cadrul fiecărui tip de CDG variază de la fenotipuri de imunodeficiență până la infecții recurente fără anomalii celulare (fig 2). PGM3-CDG, MOG2-CDG, SLC35C1-CDG și MAN2B2-CDG au un fenotip imunologic bine definit [2,5,6]. În ceea ce privește PMM2-CDG, infecțiile contribuie major la mortalitatea infantilă de 20% [7]. În același timp, infecțiile au fost identificate ca declanșatori ai episoadelor asemănătoare AVC [8]. Pe lângă infecțiile relevante, există raportări de manifestări alergice și într-o măsură mai mică de boli autoimune în CDG [2,5]. Au fost de asemenea descrise răspunsuri la vaccinare ineficiente [7]. Din punct de vedere biologic, aceste descrieri clinice pot fi explicate prin rolul central al glicanilor și al glicozilării în căile imune, în special în interacțiunea celulă-celulă și recunoașterea patogenului, precum și în modularea răspunsului imun.

În același timp, deoarece majoritatea CDG prezintă numeroase defecte anatomice și funcționale în majoritatea sistemelor de organe, inclusiv sistemul imunitar, patofiziologia imună a acestor pacienți poate fi foarte complexă și multifactorială [9].

În același timp, IEFIT determină modificări ale profilului transferinei, doar în 60 %, în special la prezența defectelor N-Glicozilării. Însă, un rezultat normal la IEFIT nu exclude CDG, de aceea ca etapă finală de diagnostic se recomandă metode de secvențiere de noua generație de tip- panel de gene sau secvențierea întregului exom/genom (WES/WGS) în cazul unei suspiciuni clinice și bi-ochimice puternice [11].

Concluzii. Ținând cont de faptul că CDG este un grup de tulburări ultra-rare cu implicare multisistemică și fenotip heterogen, criteriile de screening pentru suspectarea CDG-ului necesită includerea unui spectru larg de manifestări clinice. Diagnosticul diferențial al acestui grup de tulburări ar trebui să fie foarte detaliat și meticulos, deoarece fenotipul imită cel mai adesea alte patologii genetice. Procesul de diagnostic al CDG-ului reprezintă deseori o provocare pentru clinicieni, de aceea se necesită implementarea IEFIT ca metodă de screening în toate laboratoarele de cercetare, în scopul depistării cât mai precoce și evitarea omiterii acestor grupuri de patologii.

Sursa de finanțare: proiectul de cercetare "Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice pentru generații Sănătoase în Republica Moldova" [Acronim: SCRENGEN, Cifru: 20.800009.8007.22].

Bibliografie:

1. Apweiler R., Hermjakob H., Sharon N (1999). On the frequency of protein glycosylation, as deduced from analysis of the SWISS-PROT database. *Biochim Biophys Acta* 1473:4–8.
2. Monticelli, M., Ferro, T., Jaeken, J., dos Reis Ferreira, V., & Videira, P. A. (2016). Immunological aspects of congenital disorders of glycosylation (CDG): a review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39(6), 765–780. doi:10.1007/s10545-016-9954-9.
3. Bartsch YC., Rahmüller J., Mertes MMM, et al. Sialylated autoantigen-reactive IgG antibodies attenuate disease development in autoimmune mouse models of lupus nephritis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2018;9(1183).
4. Siddiqui S., Schwarz F, Springer S, et al. Studies on the detection, expression, glycosylation, dimerization, and ligand binding properties of mouse Siglec-E. *J Biol Chem.* 2017;292:1029-1037.
5. Pascoal C., Francisco R., Ferro T., Dos Reis Ferreira V., Jaeken J., Videira P.A. CDG and immune response: From bedside to bench and back. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019:1–35. doi: 10.1002/jimd.12126.
6. Verheijen J., Wong S.Y., Rowe J.H., Raymond K., Stoddard J., Delmonte O.M., Bosticardo M., Dobbs K., Niemela J., Calzoni E., et al. Defining a new immune deficiency syndrome: MAN2B2-CDG. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020:1008–1011. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.016.
7. Blank C., Smith L., Hammer D., Fehrenbach M., DeLisser H., Perez E., Sullivan K.E. Recurrent infections and immunological dysfunction in congenital disorder of glycosylation Ia (CDG Ia) *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006;29:592. doi: 10.1007/s10545-006-0275-2.
8. Izquierdo-serra M., Martínez-Monseny A.F., López L., Carrillo-García J., Edo A., Ortigoza-Escobar J.D., García Ó., Cancho-Candela R., Carrasco-Marina M.L., Gutiérrez-Solana L.G., et al. Stroke-like episodes and cerebellar syndrome in phosphomannomutase deficiency (PMM2-CDG): Evidence for hypoglycosylation-driven channelopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:619. doi: 10.3390/ijms19020619.
9. Francisco R., Pascoal C., Marques-da-Silva D., Brasil S., Pimentel-Santos FM., Altassan R., Jaeken J., Grosso AR., Dos Reis Ferreira V., Videira PA. New Insights into Immunological Involvement in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) from a People-Centric Approach. *J Clin Med.* 2020 Jul 3;9(7):2092. doi: 10.3390/jcm9072092.
10. Lefeber, DJ., Morava E., Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Aug;34(4):849-52. doi: 10.1007/s10545-011-9370-0. Epub 2011 Jul 8.
11. Francisco, R., Marques-da-Silva, D., Brasil, R., Pascoal, C., dos Reis Ferreira, V., Morava, E., et al. The challenge of CDG diagnosis *Mol Genet Metab*, 126 (2019), pp. 1-5.
12. Zühlendorf, A., Park, H.J., Wada, Y., Rust, S., Reunert, J., DuChesne, I. et al. Transferrin variants: Pitfalls in the diagnostics of congenital disorders of glycosylation *Clin Biochem.*, 48 (2015), pp. 11-13.
13. Thiel, C., Meßner-Schmitt, D., Hoffmann, GF., Körner, C. Screening for congenital disorders of glycosylation in the first weeks of life. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Sep;36(5):887-92. doi: 10.1007/s10545-012-9531-9. Epub 2012 Sep 19.
14. Brum, JM., de Oliveira Rizzo, IMP, de Carvalho, DR., Villaça Coelho, AL., Machado Navarro, MM, et al. (2012) Clinical and Molecular Features of Patients with Congenital Disorders of Glycosylation in Brazil. *Pediatr Therapeut* S3:001.

© NINEL REVENCO^{1,2}, IRINA NIKITINA³, ANGELA CRACEA¹, RODICA EREMCIUC^{1,2},
OLGA GAIDARJI¹, VLADIMIR IACOMI¹

SECREȚIA HORMONULUI DE CREȘTERE BIOINACTIV LA COPIII CU ARTRITĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția reumatologie

³Centrul național de cercetări medicale Almazov, Sankt Peterburg, Federația Rusă

REZUMAT

Cuvinte cheie: creștere, inflamație, artrita juvenilă idiopatică, sistemul IGF, axa GH-IGF.

Introducere. Majoritatea bolilor inflamatorii cronice ale copilăriei sunt caracterizate de afectarea creșterii. Întârzierea creșterii în bolile inflamatorii cronice în copilărie poate fi secundară unei disfuncții în mai multe sisteme, cum ar fi întreruperea axei GH-IGF și a sistemului IGF. *Scopul* acestui studiu a fost de a reevalua și compara metodele de diagnostic al deficienței de hormoni de creștere la copiii cu artrită juvenilă idiopatică. *Material și metode.* Au fost incluși 90 de pacienți cu diagnostic de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Pacienții cu orice alte afecțiuni cronice au fost excluși din studiu. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. *Rezultate și discuții.* Caracteristicile generale ale lotului au relevat vârsta medie de $9,95 \pm 0,49$ ani, vârsta medie la debutul bolii $4,31 \pm 0,46$ ani. Conform studiului am determinat stagnarea creșterii la 14,58% dintre subiecți, fiind constatate atât variantele de hipostatură, cât și stări de subnutriție. 17,39% dintre subiecți au avut date ale IGF₁ mai mici de percentila 5 pentru vârstă și sex. În 3,26% cazuri au fost constatate și valori scăzute ale IGF-BP₃. Din acei copii cu stagnarea creșterii, în doar 3 cazuri au fost constatate valori normale ale GH, dar valori scăzute ale IGF₁, cât și ale IGF-BP₃, ceea ce reprezintă cazuri solitare de secreție a GH bioinactiv. *Concluzii.* Creșterea liniară trebuie întotdeauna evaluată la fiecare examen medical. Diagnosticul deficitului de hormon de creștere se face prin combinarea informațiilor din auxologie, biochimie și neuroimagică. Stagnarea creșterii poate fi recuperată la mulți pacienți odată cu obținerea remisiunii bolii.

SUMMARY

THE SECRETION OF BIOINACTIVE GROWTH HORMONE IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: growth, inflammation, juvenile idiopathic arthritis, IGF system, GH-IGF axis.

Background. Most chronic childhood diseases are characterized by growth impairment. Growth delay in pediatric chronic inflammatory diseases may be secondary to dysfunction in multiple systems, such as disruption of the GH-IGF axis and the IGF system. *The aim* of this study was to reevaluate and compare the methods of diagnosis of growth hormone deficiency in children with juvenile idiopathic arthritis. *Material and methods.* 90 patients diagnosed with JIA according to the criteria of the International League of Rheumatology Associations were included. Patients with any other chronic conditions were excluded from the study. The study was approved by the Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" from the Republic of Moldova. *Results and discussion.* The characteristics of the group revealed a general average age of 9.95 ± 0.49 years, average age at the onset of the disease 4.31 ± 0.46 years. According to the study, we determined the impairment of growth in 14.58% of the subjects, both variants of hypostature and undernutrition being noted. 17.39% of subjects had IGF₁ data below the 5th percentile for age and sex. In 3.26% of cases low values of IGF-BP₃ were also found. Of those children with growth stagnation, in only 3 cases were found normal values of GH, but low values of IGF₁ and IGF-BP₃, which represents solitary secretion of bioinactive GH. *Conclusion.* Linear growth should always be assessed at each medical examination. Diagnosis of growth hormone deficiency is made by combining information from auxology, biochemistry and neuroimaging. Growth retardation can be recovered in many patients once disease remission is achieved.

РЕЗЮМЕ**СЕКРЕЦИЯ БИОИНАКТИВНОГО ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ С
ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Ключевые слова: рост, воспаление, ювенильный идиопатический артрит, система ИФР, ось ГР–ИФР.

Введение. Для большинства хронических детских болезней характерна задержка роста. Задержка роста при хронических воспалительных заболеваниях у детей может быть вторичной по отношению к дисфункции многих систем, например, нарушению оси ГР-ИФР и системы ИФР. *Целью данного исследования* было анализировать и сравнить методы диагностики дефицита гормона роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Материал и методы.* В исследование включены 90 пациентов с диагнозом ЮИА по критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций. Пациенты с любыми другими хроническими заболеваниями были исключены из исследования. Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемитану из Республики Молдова. *Результаты и обсуждения.* Характеристика группы выявила общий средний возраст $9,95 \pm 0,49$ года, средний возраст начала заболевания $4,31 \pm 0,46$ года. По данным исследования у 14,58% участников определяли нарушение роста, причем отмечались как варианты низкоростность, но и недостаток веса. 17,39% субъектов имели данные ИФР-1 ниже 5-го перцентиля по возрасту и полу. В 3,26% случаев также были обнаружены низкие значения 3го связывающего инсулиноподобного фактора роста. Из детей с задержкой роста только в 3 случаях были обнаружены нормальные значения СТГ, но низкие значения ИФР-1 и ИФР-связывающий белок 3, что свидетельствует об солитарной секреции биоинактивного ГР. *Заключение.* Оценка роста всегда следует исполнять при каждом медицинском осмотре. Диагностика дефицита гормона роста проводится путем объединения данных антропометрии, гормональные биохимические исследования крови и нейровизуализации. Задержка роста может быть устранена у многих пациентов после достижения ремиссии заболевания.

Introducere. Creșterea este un proces fundamental al copilăriei, iar dereglările de creștere rămân a fi una dintre cele mai frecvente cauze de evaluare a copilului de către medicul pediatru-endocrinolog. [6]

Majoritatea maladiilor inflamatorii cronice ale copilăriei sunt caracterizate de afectarea creșterii. [2] Iar, artrita idiopatică juvenilă (AJI) este una dintre cele mai răspândite boli cronice la copii. [5]

Axa hormonală a hormonului de creștere – factorul 1 de creștere al insulinei (GH-IGF₁) joacă un rol major în faza de copilărie a creșterii, cu un rol semnificativ de comun cu acțiunea hormonilor steroizi sexuali în perioada de pubertate, în timp ce hormonul tiroidian și nutriția sunt vitale de la început. [6]

Calea de semnalizare a factorului 1 de creștere a insulinei (IGF₁) numită și somatomedina C este esențială în dezvoltarea normală, precum și în ceea ce privește creșterea și homeostazia țesuturilor. În timp, valorile IGF₁ oscilează și poate fi înregistrată o scădere constantă odată cu influența diferitor factori, precum ar fi avansarea vârstei și/sau creșterea adipozității viscerale. [1]

Proteina 3 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-BP₃) este principalul purtător al somatomedinei C. IGF-BP₃ are rol atât în transportul IGF1, cât și în

prelungirea duratei sale de viață. Totodată, variațiile IGF-BP₃ se găsesc în diverse afecțiuni, inclusiv valori scăzute la copiii cu AJI. [3]

Scopul acestui articol este de a trece în revistă metodele de diagnostic al deficienței de hormoni de creștere la copiii cu artrită juvenilă idiopatică juvenilă printr-o combinație de auxologie, teste biochimice și imunologice.

Material și metode. Acest studiu a fost realizat în cadrul secției de reumatologie pediatrică a Institutului de Sănătate Mamei și Copilului din Chișinău. Au fost incluși 90 de pacienți cu diagnostic de AJI conform criteriilor Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie. Evaluarea pacienților a inclus evaluarea inițială și urmărirea la 6, 12 și 18 luni. La momentul inițial au fost evaluate informații generale, caracteristicile AJI (subtip, durata bolii și activitatea bolii), parametrii de creștere, stadiile pubertale și testele de laborator ale axelor hipotalamo-hipofizare-periferice. Îndeosebi, am evidențiat importanța acurateței testelor IGF₁/IGF-BP₃ în plan diagnostic, întrucât sunt cunoscute dificultățile de efectuare a testelor de stimulare a hormonului de creștere.

Rezultate și discuții. Caracteristicile generale ale lotului au relevat vârsta medie de $9,95 \pm 0,49$ ani, vârsta medie la debutul bolii $4,31 \pm 0,46$ ani, durata bolii în lotul general

de studiu a fost de $5,73 \pm 0,43$ ani. Distribuția pe sexe în această populație cu AJI este de 1,36 la 1, respectiv fete versus băieți. Distribuția participanților în funcție de subtipurile AJI a arătat că 38% aveau boală oligoarticulară, în timp ce 29% aveau poliartrita RF negativă și 20% AJI cu debut sistemic. În funcție de distribuția pe sexe, cea mai frecventă formă la fete a fost oligoartrita. Cu toate acestea, debutul sistemic al JIS a fost mai frecvent observat la băieți decât la fete.

Afecțiunile inflamatorii cronice sunt adesea asociate cu falimentul creșterii, variind de la scăderea ușoară până la forme severe de stagnare a creșterii. [3]

Conform studiului desfășurat, am determinat stagnarea creșterii la 14,58% dintre subiecții incluși în studiu, fiind constatate atât variantele de hipostatură cu indicii deviației standard pentru talie de $-0,53 \pm 0,14$ SD [IÎ: $-2,98$; $+0,99$], cât și stări de subnutriție cu indicii deviației standard pentru masă de $-0,5 \pm 0,16$ SD [IÎ: $-2,72$; $+1,1$], iar pentru indicele de masă corporală $-0,25 \pm 0,18$ SD [IÎ: $-3,37$; $+1,32$].

Conform datelor de literatură la copiii cu AJI, afectarea creșterii liniare este o complicație frecvent întâlnită. [4] Prevalența staturii mici variază de la 10,4% la copiii cu debut poliarticular, până la 41% dintre pacienții cu forma sistemică. [3,5]

În funcție de subtipul bolii, în studiu a fost constatat că deteriorarea creșterii este mai pronunțată la debutul sistemic al AJI, care se observă și în viteza de creștere. Astfel, în primele 6 luni de la debut avem cele mai mici valori ale Z-score-ului pentru înălțime ($-1,21 \pm 0,62$ SD), ceea ce ar putea fi explicat prin procesul inflamator intens, de asemenea prin doze mai mari de tratament cu corticosteroizi până la realizarea controlului bolii prin terapia DMARD. AJI oligoarticulară are un scor Z mai bun pentru înălțime ($-0,42 \pm 0,34$ SD) la momentul inițial, dar și în timpul monitorizării la distanță. Copiii cu AJI poliarticulară au valoare SD intermediară ($-0,6 \pm 0,17$ SD), în funcție mai mult de activitatea bolii. Cu cât activitatea bolii este mai mare, Δ SDS la 6,12 și 18 luni este mai mică decât valoarea 0.

Mecanismele care stau la baza patofiziologiei deteriorării creșterii în bolile inflamatorii cronice în copilărie este un fenomen complex în care inflamația cronică joacă un rol central. [2] Întârzierea creșterii poate fi, prin urmare, secundară unei disfuncții în mai multe sisteme, cum ar fi întreruperea axei GH-IGF și a sistemului IGF, modificări ale plăcii de creștere, modificări epigenetice și malnutriție. [3, 5]

Conform analizei datelor studiului, 17,39% dintre subiecți au avut date ale IGF1 mai mici de percentila 5 pentru vârstă și sex. În 3,26% cazuri au fost constatate și valori scăzute ale proteinei 3 de transport al IGF₁ (IGF-BP₃).

Hormonul de creștere și factorul IGF₁ sunt stimulatori importanți ai creșterii osoase longitudinale. La nivel sistemic, șase proteine de legare a IGF (IGF-BP), subunitatea acidă labilă (ALS) și receptorul manoză-6-fosfat (receptor IGF₁ de tip 2) sunt principalii regulatori ai biodisponibilității IGF₁. De fapt, multe studii au arătat că cel mai important regulator al creșterii este nivelul de IGF₁ liber (nu doar IGF₁ total), care este influențat și de legarea sa de proteinele reglatoare, mai ales de IGF-BP₃. [3,6]

Axa GH-IGF și sistemul IGF la copiii cu inflamație cronică pot fi alterate de mai multe mecanisme, cum ar fi insuficiența GH/IGF₁, rezistența GH/IGF₁, down-regularea receptorilor GH/IGF, perturbarea GH/IGF-ului din cascada căilor de semnalizare IGF sau dereglarea proteinelor de legare a IGF (IGFBP). [2,3]

Din cei aproximativ 15% copii cu stagnarea creșterii, în doar 3 cazuri au fost constatate valori normale ale GH, dar valori scăzute ale IGF₁, cât și ale IGF-BP₃, ceea ce reprezintă cazuri solitare de secreție a GH bioinactiv. Imunologic toți acești copii au fost fără date de hipofizită, întrucât toți anticorpii antihipofizari au fost negativi prin metoda de imunofluorescență indirectă.

Conform datelor din literatură, statura mică asociată cu niveluri normale până la ridicate de hormon de creștere cu concentrații scăzute de IGF₁ seric „GH bioinactiv” a fost descris pentru prima dată în 1978. Această tulburare este asociată cu un răspuns clinic bun la terapia cu GH și au fost raportate mai multe cazuri ulterioare în literatură. Aceste rapoarte multiple de caz nu conțineau informații despre cauza genetică a tulburării. [6]

Citokinele proinflamatorii joacă un rol crucial în dezvoltarea acestor anomalii. Multe studii din ultimul deceniu demonstrează în mod clar interacțiuni uriașe între citokinele proinflamatorii și sistemul IGF. [2]

S-a raportat că interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 β (IL-1 β) și factorul de necroză tumorală- α (TNF α) au un rol major în AJI. [3, 7]

Calea de semnalizare IGF este influențată de o serie de factori diferiți. Biodisponibilitatea IGF₁ în circulație și activitatea la nivel de țesut este modulată de asocierea sa cu șase IGFBP. Proteina 3 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-BP₃) este principalul purtător al somatomedinei C. Dar IGF-BP₃ este mai mult decât un simplu transportor. De asemenea, ajută la prelungirea duratei de viață a IGF₁ în sânge și ajută la controlul efectelor

acesteia asupra țesuturilor corpului. Knockout-ul combinat al IGF-BP₃, IGF-BP₄ și IGF-BP₅ duce la o reducere a creșterii și, de asemenea, la scăderea grăsimii și a dimensiunii adipocitelor. [1]

Concentrații scăzute de IGF-BP₃ se găsesc și în debutul sistemic al AJI, cu o scădere marcată a timpului de înjumătățire al IGF-1 și clearance-ul crescut al IGF₁. IGF-BP₃ este produs de celulele Kupffer, care exprimă receptorul IL-6, astfel IL-6 poate afecta direct producția de IGF-BP₃ sau poate crește proteoliza acestuia prin stimularea secreției de proteaze (catepsină B și L, metaloproteinaze MMP) din diferite tipuri de celule. [3]

Similar datelor din studiul propriu, o altă cercetare efectuată de Wong S.C. et al (2008), relevă o scădere a IGF-BP₃ la copiii cu AJI și un grad ușor de întârziere a creșterii. Totodată, conform aceluiași studiu citokinele nu au arătat o asociere cu markerii sistemici ai secreției de GH. [7] Însă, pe de altă parte unele studii identifică valoarea crescută a vitezei de sedimentare a eritrocitelor precum un bun predictor al riscului de întârziere a creșterii. [2]

Deși sunt disponibile noi opțiuni terapeutice pentru a controla inflamația, există încă 10-20% dintre pacienții cu forme severe de boală care prezintă tulburări de creștere continuă, care se termină cu o statură finală scurtă. [3]

Creșterea liniară trebuie întotdeauna evaluată la fiecare examen medical. Stagnarea creșterii, cât și întârzierea pubertară ce poate agrava velocimetria creșterii, dar pot decurge ca două complicații concomitente, pot fi recuperate la mulți pacienți odată cu obținerea remisiunii bolii.

Concluzii. Procesul inflamator este o cauză clară a afectării creșterii. Diagnosticul deficitului de hormon de creștere se face prin combinarea informațiilor din auxologie, biochimie și neuroimagică. Mecanismele legate de secreția și rezistența hormonului de creștere, modificările sistemului IGF/IGF-BP₃ și unele modificări ale plăcii de creștere au fost studiate destul de amplu, dar nu sunt încă pe deplin elucidate.

Bibliografie:

1. Bleach , R., Sherlock, M., O'Reilly, M. W., & McIlroy, M. (2021). Growth Hormone/Insulin Growth factor axis in sex steroid associated disorders and related cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 1-15.
2. Cirillo, F., Lazzeroni , P., Sartori, C., & Street, M. E. (2017). Inflammatory disease and growth: effects on the GH-IGF axis and on growth plate. *International Journal of molecular sciences*, <https://doi.org/10.3390/ijms18091878>.

3. d'Angelo, D. M., Di Donato, G., Breda, L., & Chiarelli, F. (2021). Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00521-5>.

4. Lundell, A.-C., Erlandsson, M., Bokarewa, M., Liivamagi, H., Uibo, K., Tarraste, S., . . . Pullerits, R. (2018). Low serum IGF-1 in boys with recent onset of juvenile idiopathic arthritis. *Journal of immunology research*, <https://doi.org/10.1155/2018/3856897>.

5. McErlane, F., Carrasco, R., Kearsley-Fleet, L., Baildam, E. M., Wedderburn, L. R., Foster, H. E., . . . Hyrich, K. L. (2018). Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin Arthritis Rheum*, doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.002.

6. Murray PG, C. P. (2022). *Disorders of Growth Hormone in Childhood*. South Dartmouth: Endotext, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278971/>.

7. Wong, S. C., MacRae, V. E., Gracie, J. A., McInnes, I. B., Galea, P., Gardner-Medwin, J., & Ahmed, S. F. (2008). Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. *Growth hormone & IGF Research*, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.01.006>.

MODIFICĂRILE HOMEOSTAZEI ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA COPII

În cadrul proiectului instituțional de cercetări științifice cu tema „Optimizarea conduitei diagnostic-curative în dizabilitățile funcționale pelviene la copii operați pentru malformații colo-recto-anale, perineale și a axului neuronal spinal”, cifrul 20.80009.8007.18

REZUMAT

Cuvinte cheie: maladia Hirschsprung, homeostază, enterocolită obstructivă, copil

Dereglările homeostatice în procesul derulării maladii Hirschsprung la nou-născuți și sugari este extrem de diversificată și prezintă un interes deosebit pentru elaborarea managementului diagnostic-curativ la etapa pre-, intra- și postoperatorie. Scopul acestui articol este evidențierea mecanismelor etio-patogenetice ale perturbărilor homeostatice, impactul lor și sunt demonstrate metode de profilaxie și combatere ale acestora.

SUMMARY

CHANGES IN HOMEOSTASIS IN HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN

Key words: Hirschsprung disease, homeostasis, obstructive enterocolitis, child

The homeostatic disturbances in process of development of HD in newborns and infants is extremely diverse and present interest for elaboration of diagnostic-curative management at the pre, intra- and postoperative period. Aim of this article is to highlight the etio-pathogenetic mechanisms of homeostatic disturbances, their impact, and are demonstrated the methods of prophylaxis and combating of them them.

Introducere. Maladia Hirschsprung (MH) este o patologie rară ce afectează sistemul neuronal colonic, cu o frecvență medie de 1:5000, indicii pendulând între 1:2000 până la 1:12000 de nou-născuți vii [1, 2]. Conform viziunii lui Alexander M. Holschneider și Prem Puri [3] MH a fost și rămâne una din cele mai discutabile patologii din chirurgia pediatrică. Actualmente s-au schimbat cunoștințele despre etiopatogenia acestei maladii și atitudinea chirurgilor față de modalitățile chirurgical-tehnice de corecție a patologiei în cauză. Grație studiilor recente, specialiștii în domeniul patofiziologiei, morfopatologiei, bacteriologiei și imunologiei clinice înaintază noi opțiuni diagnostic-curative pentru soluționarea efectivă a MH [4, 5]. Ei consideră, că tratamentul radical primar precoce a MH anticipă un șir de complicații generale și limitrofe condiționate de ocluzia mecanică, impacție, disbacterioză, asocierea afecțiunilor inflamatorii și septico-piemice [6]. În viziunea lor, aplicarea corectă a procedurilor reconstructiv-plastice la etapa neonatală și de sugar, asigură o prognoză favorabilă a calității vieții copilului și contribuie la adaptarea lor socială conform vârstei [7].

Pentru un tratament chirurgical radical precoce în MH este necesar un statut homeostatic compensat. Informația ce reflectă dereglările homeostatice în procesul derulării MH la nou-născuți și sugari este extrem de diversificată, incompletă și incongruentă [8]. Sunt slab elucidate modificările metabolice, și cele ale factorilor imunobiologici de protecție și disbiozei intestinale, ceea ce contribuie la creșterea frecvenței morbidității, mortalității și invalidizării copiilor, compromițând rezultatele curative recent postoperator și la distanță [9, 10].

Evaluarea particularităților etiopatogenice de vârstă în MH la copil prezintă un interes deosebit pentru elaborarea managementului diagnostic-curativ la etapa pre-, intra- și postoperatorie.

Scopul studiului este estimarea frecvenței și structurii modificărilor homeostazei printre copiii cu MH și aprecierea impactului ei în selectarea tacticii curative radicale.

Material și metode. Studiul a fost întreprins pe un lot de 84 nou-născuți și sugari tratați în baza MH în Centrul Național Științifico-Practic "Natalia Gheorghiu".

Majoritatea pacienților (84,5%) aveau vârsta până la 6 luni de viață. Examenul clinico-paraclinic la acești pacienți a evoluat în două direcții: I - verificarea caracterului anatomo-topografic, patofiziologic și histomorfologic al MH (endoscopia, irigografia, manometria anorectală, electromiografia, ultrasonografia, histomorfologia); II - elucidarea mecanismelor derulării patogenice a procesului patologic (evaluarea sistemului oxidativ și antioxidant, modificărilor biocinozei intestinale, forțelor imunobiologice de protecție).

Astfel în lotul de studiu repartizarea anatomo-topografică a viciului a fost: rectosigmoidală în 77,3%, ultrascurtă - 11,9%, lungă - 6,0% și ultralungă - 4,8%. În pofida faptului că incidența aganglionezei forma lungă și ultralungă a fost într-un număr redus de cazuri, aceste forme prezentau o evoluție clinică foarte gravă, cu semne de enterocolită obstructivă și intoxicație endogenă vădită, fapt ce complica asistența lor medico-chirurgicală.

Printre pacienții evaluați 52,4% au fost internați în stare foarte gravă, 32,2% - gravă și doar 15,4% - grav-medie. De menționat și faptul că 2,6% din cei internați și supuși ulterior intervenției chirurgicale aveau ponderea mai mică de 2500gr și prezentau semne de prematuritate de diferit grad. În defavoarea evoluției clinice a bolii, pregătirii preoperatorii și asistenței anestezilogice și chirurgicale, își aduceau aportul așa patologii ca trauma perinatală (27,8%), afecțiunile hipoxice intranatale (17,8%), frecvența înaltă a infecției cu și fără manifestări septico-piemice (37,5%). De rând cu aceste patologii, după cum arată ancheta efectuată, la 13,7% din contingentul respectiv de bolnavi au fost depistate malformații asociate și aberații cromozomiale (sindrom Down etc).

Rezultate și discuții. Luând în considerație modificările la nivelul colonului afectat și procesele patologice la etapele clinico-evolutive a bolii, pacienții au fost examenați prin prisma modificărilor medico-biologice

depistate și valoarea lor informativ-diagnostică în argumentarea obiectivă a stării bolnavului, evoluției bolii și eficienței curative.

Un aspect important este studiul biocinozei intestinale la copiii cu MH. Cercetările efectuate, denotă că în MH disbioza intestinală se dezvoltă în 100% cazuri, iar gradul ei variază de la forma ușoară (16,1%) și grav medie (23,2%), la cea gravă (36,3%) și foarte gravă (24,4%), cu dezvoltarea celei mai agresive complicații a MH la copil - enterocolita obstructivă (ECO). Indiferent de localizarea și extinderea zonei aganglionare, disbacterioza intestinală era mult mai gravă la asocierea enterocolitei obstructive (tabelul 1). Pentru această grupă de copii erau comune semnele de intoxicație endogenă, disfuncție alimentară și prezența megadolicocolonului decompensat.

În tab. 1 sunt redate modificările calitative și cantitative ale biocinozei colonice din materialul biologic prelevat la internare de la nou-născuții și sugarii cu MH+ECO, comparativ cu norma de vârstă și a copiilor cu MH fără manifestări clinice de ECO. Analiza datelor obținute în urma examinării dismicrobismului intestinal la copiii cu MH, cu sau fără tablou clinic de ECO, denotă că toți pacienții prezintă diferit grad de disbacterioză colonică. În lotul-test I schimbările peisajului microbial se manifestă prin modificări calitative și cantitative ale florei aerobe, prezentând titru relativ scăzut a colibacilului cu activitate fermentativă normală și creșterea substanțială a colibacililor hemolitic și lactozonegativ ($P < 0,001$). Se atestă un deficit al bifidobacteriilor pe fondalul unei concentrații normale sau ușor diminuate a lactobacililor. Drept consecință a tulburărilor cantitative în flora protectoare autohtonă are loc înmulțirea și consolidarea florei potențial patogene și patogene, reprezentate de stafilococi, protei, candidă etc. Așa dar, modificările biocinozei intestinale înregistrate în lotul-test I, corespund tabloului clinic de disbioză gr. I-II.

Tabelul 1

Caracteristica cantitativă și calitativă a microbiocenozei intestinale în MH complicată cu ECO

Tipul microbilor	Norma n=12 Lg CB/g	Lotul-test I (MH) n=33		Lotul-test II (MH+ECO) n=51		P
		Lg CB/g				
		M	±m	M	±m	
Colibacillus (Nr. total) inclusiv cu activitate fermentativă:	7,0-8,0	5,4	± 0,23	4,48	±0,11	<0,001
Normală	7,0-8,0	5,86	± 0,13	4,37	± 0,17	<0,001
Hemolitici (%)	0%	15,8	± 1,52	23,4	± 1,62	<0,001
Lactozonegativi (%)	< 5%	16,3	± 1,6	25,6	± 1,23	<0,01

Bifidobacterium	10-11	6,1	± 0,14	4,2	± 0,12	<0,001
Lactobacillus	6-7	5,2	± 0,21	3,9	± 0,14	<0,001
Bacteroides spp	7-8	6,1	± 0,2	4,2	± 0,1	<0,001
Staphylococcus saprophyticus	7-8	6,2	± 0,1	5,2	± 0,2	<0,001
Enterococcus spp	5-7	5,2	± 0,3	3,8	± 0,4	<0,001
Alte enterobacterii condiționat patogene	0	2,8	± 0,4	3,6	± 0,2	<0,001
Staphylococcus aureus	0	3,1	± 0,1	4,8	± 0,3	<0,001
Staphylococcus epidermidis	< 4	4,8	± 0,3	6,6	± 0,2	<0,001
Bacterii nefermentative	< 4	4,6	± 0,1	5,8	± 0,3	<0,001
Candida	0	3,2	± 0,3	5,7	± 0,2	<0,001
Clostridium difficile	< 3	2,8	± 0,1	5,4	± 0,3	<0,001
Proteus	0	3,2	± 0,1	4,3	± 0,2	>0,05
Klebsiella	0	2,8	± 0,3	4,87	± 0,3	<0,001

În lotul-test II (MH+ECO) microflora colonică are de suferit modificări serioase, mai ales pe seama deprimării severe a florei protectorii ($P<0,001$) și creșterea concentrației stafilococilor, proteilor, enterococilor hemolitici. Se înregistrează substituția colibacililor, lactobacililor și bifidobacteriilor cu microorganisme din familia Klebsiella, Enterobacter, Clostridium etc.. Modificările biocinotice în MH+ECO corespund disbiozei intestinale de gr. III-IV cu risc vital pronunțat, care limitează aplicarea metodelor de examinare radiologică și amână intervenția chirurgicală radicală pe colon.

Argumentarea obiectivă a tacticii preoperatorii, elaborarea conduitei pregătirii adecvate pentru intervenția

chirurgicală a determinat necesitatea evaluării unor indici ai homeostazei generale a nou-născuților și sugarilor cu MH. În acest context am evaluat statutul funcțional al peroxidării lipidelor (POL), activitatea antioxidantă (AAO) de neutralizare a radicalilor liberi oxidativi, dialdehida malonică (DAM), indicele de protecție antioxidantă (IPA) și modificările sistemului endogen enzimatic de protecție antioxidantă, care include: glutatationperoxidaza (GP) și glutatationreductaza (GR) eritrocitare, catalaza (C) serică și eritrocitară, superoxididismutaza (SOD) (tab. 2). Sistemele oxidativ și antioxidant sunt elemente patogene importante în autoîntreținerea răspunsului inflamator sistemic cu potențial de inițiere a sindromului disfuncțiilor organice multiple.

Tabelul 2

Indicii peroxidării lipidelor (POL) și activității antioxidante (AAO) la nou-născuții și sugarilor cu MH la internare

Indicii evaluați	Unitate de măsură	Lotul de studiu n=38, P1	Martori n=12, P2	Autenticitatea P1 – P2
POL ser.	imp/min	2689,0 ±89,5	753 ±6,83	<0,001
POL erit.	imp/min	435 ±21,3	189,12 ±9,64	<0,001
DAM ser.	nmol/ml	11,3 ±0,4	5,2 ±0,06	<0,001
AAO ser.	%	45,7 ±1,9	69,0 ±0,9	<0,001
IPA		4,04 ±0,6	18,0 ±0,27	<0,001
GP	mkmol/min	214 ±0,62	258,0 ±4,5	<0,001
GR	mmol/sec	4,8 ±0,3	6,5 ±0,14	<0,001

C ser.	mkat/e	8,2 ±0,4	7,31 ±0,21	>0,05
C erit.	x10 ⁴ UI/ml	3,9 ±0,17	5,1 ±0,32	<0,01
SOD	un. conv.	17,9 ±0,8	23,5 ±0,4	<0,001

Analiza rezultatelor indicilor peroxidării lipidelor și activității antioxidante la nou-născuții și sugarii internați pentru MH (tab. 2) pune în evidență modificări esențiale în sistemele de lipoperoxidare și protecție antioxidantă (P<0,001). Aceste modificări denotă un proces patologic generalizat, care afectează homeostaza, complicând asigurarea asistenței anestezico-chirurgicale.

Informația obținută demonstrează că deja la internare, nou-născuții și sugarii afectați de MH, paralel cu reducerea semnificativă a AAO (P<0,001), manifestau activarea patologică a POL (P<0,001) seric și eritocitar, și a produșilor moleculari ai peroxidării lipidelor (DAM) (P<0,001). Aceste modificări sunt însoțite de scăderea indicelui de protecție antioxidantă (P<0,001). Evaluarea clinică a nou-născuților și sugarii cu MH arată că indicii menționați își schimbă valoarea în dependență directă de gravitatea patologiei și gradul intoxicației. Toate aceste modificări erau mult mai pronunțate la copiii cu forme acute a MH, internați recent post-natal și, care concomitent prezentau în anamneză suferințe fetale, infecții intrauterine, afecțiuni traumatice cranio-cervicale, și alte patologii organice și funcționale de sistem. Cei mai gravi dintre aceștia prezentau semne clinice de intoxicație endogenă, exicoză, dereglări disfuncționale ale sistemelor cardiovascular și bronhopulmonar. Concomitent cu creșterea indicilor cantitativi ai peroxidării lipidelor serice, se înregistrează sporirea evidentă a POL-eritocitare (P<0,001) și dublarea concentrației DAM în ser (P<0,001), care este metabolitul final al acidului arahidonic și reflectă gradul peroxidării lipidelor. Se instalează un dezechilibru dintre procesul de peroxidare a lipidelor și sistemul antioxidant, activitatea enzimatică a căruia se caracterizează prin reducerea indicelui protecției antioxidante (P<0,001). Stresul funcțional al

sistemului de protecție antioxidantă a organismului se exprimă prin reducerea activității enzimelor antioxidante celulare, activitatea cărora inhibă semnificativ procesul intracelular de peroxidare a lipidelor (GR - P<0,001 și GP - P<0,001). Mecanismele de protecție antioxidantă sunt afectate de reducerea activității catalazei eritocitare (C erit.) (P<0,01) și superoxiddesmutazei (SOD) (P<0,01), care contribuie la neutralizarea efectului nociv al radicalilor liberi asupra membranelor celulare.

Examenul indicilor activității sistemelor POL și AAO la nou-născuții și sugarii cu MH denotă leziuni grave ale homeostazei fermenților și enzimelor serice și celulare, care destabilizează procesul de oxido-reducere, duce la acumularea radicalilor agresivi OH⁻ și formarea intermediarilor de proveniență radicală dăunătoare sănătății. Aceste date argumentează importanța factorilor de protecție antioxidantă în pregătire preoperatorie a nou-născuților și sugarii cu MH.

În interpretarea patogeniei MH la nou-născuți și sugarii un rol important revine studiului grupului de fermeți celulari: succinatdehidrogenaza (SDH), lactatdehidrogenaza (LDH), glicerofosfatdehidrogenaza (GFDH), diaforaza (D), implicați în metabolismul și transferul energetic intracelular.

Stresul oxidativ și hipoactivitatea enzimelor antioxidante influențează negativ activitatea acestor fermeți celulari (tab. 3). În lotul respectiv de bolnavi, la internare, s-a constatat reducerea activității enzimelor limfocitare (SDH, GFDH, LDA, D), în majoritatea cazurilor (P<0,001), comparativ cu copiii sănătoși. Evident, acest fenomen exprimă un stres general al întregii activități enzimatică celulare.

Tabelul 3

**Indicii activității fermenților SDH, GFDH, LDA, D
în MH la nou-născuți și sugari la internare**

Etapile de examinare	N	Indicii M ±m			
		SDH, gr/cel M ±m	GFDH, gr/cel M ±m	LDH, gr/cel M ±m	D, gr/cel M ±m
La internare (P ₁)	14	5,6 ±0,27	6,98 ±0,39	7,97 ±0,34	9,2 ±0,54

Martori (P ₂)	10	16,5 ±1,9	18,1 ±1,2	13,4 ±1,8	14,2 ±1,3
Autenticitatea	P ₁ -P ₂	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01

După cum vedem din tabel, toți fermenții studiați se află într-o stare funcțională oprimată. Informația de mai sus demonstrează că nou-născuții și sugarii cu MH se internează într-o stare gravă, cu afectarea homeostazei intra-și extracelulare de diferit grad, care sub acțiunea pripită a medicului, riscă decompensarea procesului patologic cu eventualul eșec al tratamentului.

În concluzie menționăm că pregătirea preoperatorie adecvată a nou-născuților și sugarii cu MH la toate etapele serviciului medical trebuie să prevadă asigurarea menținerii echilibrului homeostatic serios afectat de intoxicația endogenă, patologiile concomitente și complicațiile survenite. Deci, toate măsurile curative trebuie axate pe întreruperea mecanismelor patogenice menționate mai sus, corecția dereglărilor metabolice și menținerea funcției sistemelor de organe vital importante pentru o pregătire preoperatorie optimală. Operația radicală trebuie acceptată doar în cazurile când pacientul se află într-o stare biologică compensată, fapt ce are un impact direct asupra morbidității postoperatorii și rezultatele funcționale la distanță.

Bibliografie

1. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, et al. (2008) Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 45:1–14.
2. de Lorijn, F., Boeckxstaens, G.E. & Benninga, M.A. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep* 9, 245–253 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0026-z>.
3. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Cheng Z, et al. (2015) Characterization of Bacterial and Fungal Microbiome in Children with Hirschsprung Disease with and without a History of Enterocolitis: A Multicenter Study. *PLoS ONE* 10(4): e0124172. doi:10.1371/journal.pone.0124172.
4. Giuseppe Martucciello, Alessio Pini Prato, Prem Puri, Alexander M. Holschneider, et al., Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: A report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies, *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 40, Issue 10, 2005, Pages 1527-1531, ISSN 0022-3468.

5. Levin DN, Marcon MA, Rintala RJ, Jacobson D, Langer JC. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for Hirschsprung disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012; 55(3):272–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f617a PMID: 22357118.

6. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. (2013) 8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184.

7. Rusmini M, Griseri P, Lantieri F, Matera I, Hudspeth KL, Roberto A, et al. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients. *PLoS ONE*. (2013) 8:e59066. doi: 10.1371/annotation/d3a96ff5-2a66-4454-8d8d-932ad4cfe906.

8. Ruth A. Lewit, Laura V. Veras, Robert A. Cowles, et al., Reducing Underdiagnosis of Hirschsprung-Associated Enterocolitis: A Novel Scoring System, *Journal of Surgical Research*, Volume 261, 2021, Pages 253-260, ISSN 0022-4804.

9. Ruttenstock, E., Puri, P. Systematic review and meta-analysis of enterocolitis after one-stage transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 26, 1101–1105 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2695-1>.

10. Ward NL, Pieretti A, Dowd SE, Cox SB, Goldstein AM. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome. *Neurogastroenterol Motil*. (2012) 24:874–e400. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01937.x.

MARKERII CIRCULANȚII AI STRESULUI OXIDATIV ȘI SISTEMULUI ANTIOXIDANT ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1 LA COPII

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Catedra Endocrinologie

⁴IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de biochimie

⁵IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Catedra Fiziopatologie și fiziopatologie

SUMMARY

CIRCULATING MARKERS OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Key words: diabetes, children, oxidative stress, antioxidant system.

Background. Oxidative stress (OS) is essential in the pathogenesis and progression of type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Objective.* the study aimed to estimate OS indicators and antioxidant activity in T1DM children aged 10 - 18. *Methods.* The research was carried out on 90 pediatric patients, distributed in two groups: study (n=45), consisting of cases with T1DM (disease period ≥ 5 years), and control (n=45), consisting of conditionally healthy subjects. The OS intensity was estimated by determining the serum concentration of advanced oxidation protein products (AOPPs) and advanced glycation end products (AGEs). In addition, the antioxidant system was evaluated by determining the total antioxidant activity of the serum and the level of serum proteins with an antioxidant role. *Results.* Protein and carbohydrate peroxidation markers showed higher mean values among the study vs. control group (AOPPs, $p=0.027$; pentosidine-like AGEs, $p=0.044$, vesperlysines-like AGEs, $p=0.021$). However, the total antioxidant activity of the serum, evaluated by the ABTS ($p=0.027$) and CUPRAC ($p=0.034$) methods, was lower in the sample of pediatric subjects with T1DM, compared to the sample of conditionally healthy subjects, the opposite being in the case of antioxidant proteins (ceruloplasmin, $p=0.021$; total serum protein, $p=0.513$). *Conclusion.* The current research assessed oxidative stress by quantifying the oxidant and antioxidant activity imbalance. In general, the level of oxidants was significantly higher in the pediatric, pediatric subjects with the T1DM group than in the conditionally healthy ones. Conversely, the antioxidant activity was lower in the baseline group participants than in the control group.

РЕЗЮМЕ

ЦИРКУЛЯЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, окислительный стресс, антиоксидантная система *Актуальность.* Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе и прогрессировании сахарного диабета 1 типа (СД1). *Цель.* оценить показатели ОС и антиоксидантной активности у детей с СД1 в возрасте от 10 до 18 лет. *Методы.* исследование включило 90 больных детского возраста, распределенных на две группы: основную (n=45), состоящую из больных СД1 (срок болезни ≥ 5 лет), и контрольную (n=45), состоящую из условно детей. Интенсивность ОС оценивали путем определения концентрации в сыворотке продуктов окисления белков (АОПП) и конечных продуктов гликирование (AGE). Кроме того, антиоксидантную систему оценивали путем определения общей антиоксидантной активности сыворотки и уровня сывороточных белков, играющих антиоксидантную роль. *Результаты.* Маркеры перекисного окисления белков и углеводов показали более высокие средние значения в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой (АОПП, $p = 0,027$; пентозидин-подобные AGE, $p = 0,044$, весперлизин-подобные AGE, $p = 0,021$). Однако общая антиоксидантная активность сыворотки крови, оцененная методами ABTS ($p=0,027$) и CUPRAC ($p=0,034$), была ниже в выборке

детей с СД1 по сравнению с выборкой здоровых детей, напротив в случае белков-антиоксидантов (церулоплазмин, $p=0,021$; общий белок сыворотки, $p=0,513$). *Заключение.* Текущее исследование оценивало оксидативный стресс путем количественной оценки дисбаланса окислительной и антиоксидантной активности. В целом уровень оксидантов был достоверно выше у детей, детей с группой СД1, чем у условно здоровых. И наоборот, антиоксидантная активность была ниже у участников исходной группы, чем в контрольной группе.

Introducere. Complicațiile macrovasculare continuă să rămână o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, asociată DZ1 [3, 8]. De facto, o persoană cu diabet prezintă un risc mult mai mare de deces, ca consecință a unui eveniment cardiovascular în comparație cu o persoană condiționat sănătoasă [13, 14].

Factorii de risc cardiovascular convenționali, cum ar fi nivelul de lipidele circulante, valorile tensiunii arteriale, etc., justifică doar o parte din supraîncărcarea de risc asociată cu DZ1 [3]. Cu toate acestea, segmentul de varianță a riscului care nu este demonstrat de aceștia, așa-numitul risc rezidual”, rămâne a fi nedefinit. [8].

Și totuși, SO, care pare a deține un rol central în patogeniza și progresia DZ1, justifică într-o oarecare măsură acel risc rezidual”, fapt fiind în concordanță cu prezența asocierii dintre acesta și mortalitatea de orice cauză, inclusiv și de ordin cardiovascular în cohorte mari de diabetici [4, 16, 17].

Respectiv, studiile de tip caz-control certifică prezența unor concentrații mai mari ale diversilor markeri SO la copii cu DZ1 în comparație cu cei potențial sănătoși [12, 20].

Pe de altă parte, există și alți factori, independenți de glicemie, ce pot declanșa și întreține stresul oxidativ, cu rol adițional în dezvoltarea riscului rezidual, de exemplu, variabilitatea glucozei (independent de nivelurile medii de glucoză pe termen scurt și îndelungat) [1, 5], doar că rezultatele diferitor cercetări, prezintă rezultate inconsistente.

Perioada de copilărie rămâne a fi considerată ideală pentru a aprecia determinanții SO, asociați cu DZ1, deoarece SO mai probabil, rămâne a fi determinat de mecanismele asociate cu DZ1 per se și substratul genetic, mai degrabă decât de complicațiile acestuia sau noxele dobândite independent de diabet, legate de stilul de viață și mediu [19].

Deci, evaluarea determinanților timpurii ai stresului oxidativ în DZ1, implică *necesarmente* perfectarea cunoștințelor despre acel segment de inertitudine a riscului rezidual.

În contextual celor menționate mai sus, a fost consemnat **scopul cercetării**, și anume estimarea indicatorilor stresului oxidativ și activitatea antioxidantă la copiii cu diabet zaharat de tip 1, cu intervalul de vârstă 10 - 18 ani.

Material și metode

Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de participanți. Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul Departamentului Pediatrie, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMȘIC, în cadrul căruia au fost admiși 90 subiecți pediatrici (45 pct cu DZ1 și 45 pct condiționat sănătoși), cu vârsta de la 10 până la 17 ani 11 luni și 29 de zile, din mediul urban și rural, fiind selectați dintre pacienții, care s-au adresat în mod electiv în perioada 2018 - 2022.

Selecția cazurilor: subiecți pediatrici cu DZ1, confirmat conform PCN, cu durată a bolii ≥ 5 ani (prin anchetare), cu diferit grad de compensare a metabolismului glucidic (nivelul HbA1c); acordul părinților sau al tutorelui legitim și asentimentul copiilor (vârsta ≥ 14 ani) de participare în studiu; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Selecția controlului: subiecți pediatrici condiționat sănătoși conform criteriilor clinic și biochimice (glicemie); acordul părinților sau al tutorelui legitim și asentimentul copiilor (vârsta ≥ 14 ani) de participare în studiu; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Au fost excluși din cercetare participanții cu următoarele caracteristici: DZ2, având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; DZ secundar având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison), confirmate prin examene de specialitate; patologie cardiacă congenitală, confirmată prin examene de specialitate; dezacordul părinților sau reprezentanților legali ai copilului de a participa în cercetare; dezacordul copilului de a participa în cercetare.

Determinarea indicatorilor biochimici din ser a fost efectuată în cadrul Laboratorului Științific Central al USMF „Nicolae Testemițanu”, sub conducerea prof. univ. Gudumac V.

Dozarea *produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP)* - conform metodei lui Capeillere-Blandin C. și coaut., modificate de Gudumac V. și coaut. [9];

Dozarea *produșilor finali de glicare avansată (advanced glycated end-products AGEs: AGEs pentosidine-like și AGEs vesperlysines-like)* conform procedurii descrise de Sero L. modificat [18].

Dozarea *activității antioxidante totale (tAOA)* s-a realizat prin: metoda bazată pe degradarea radicalului 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolină 6 sulfonat (ABTS) la interacțiunea cu compușii serici cu proprietăți antioxidante și măsurarea descreșterii absorbției la 734 nm (conform Gudumac V., et al., 2012) [11], metoda CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity), bazată pe capacitatea de reducere a ionului de Cu prin captarea radicalului hidroxil (conform Apak R., et al., 2005) [2],

Dozarea *ceruloplazminei* - conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.73, a *proteinelor totale* (după Lowry) - conform procedurii V.Cudumac et al., (2010), p.74 [10].

Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V, Sardari V, Pantea V. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică.* Chișinău: 2010.

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și cu asentimentul copiilor cu vârsta ≥ 14 ani. Aceștia nu au

fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 42 din 17.06.2019). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

Analize statistice. Datele colectate din materialul primar au fost introduse în baza de date electronică, în timp ce prelucrarea statistică s-a realizat folosind SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

Rezultate. Segregând participanții din cercetare, în conformitate cu vârsta, genul și mediul de reședință a fost obținută o distribuție aproximativ similară per ambele eșantioane, fapt ce a permis comparabilitatea rezultatelor.

Indicatorii biochimici de interes au fost analizați atât la subiecții diabetici (eșantionul de studiu), cât și la cei condiționat sănătoși (eșantionul de control).

Sistemul peroxidativ. Evaluând markerii peroxidării proteice au fost înregistrate valori medii, mai mari, în eșantionul bază vs control, pentru AOPPs, ($9.39 \pm 0.76 \mu\text{M/L}$ vs $6.09 \pm 0.12 \mu\text{M/L}$), similar și în cazul indicilor caracteristici pentru peroxidarea carbohidrată: AGEs *pentosidine-like* ($533.32 \pm 49.64 \mu\text{g/L}$ vs $313.4 \pm 22.30 \mu\text{g/L}$) și AGEs *vesperlysines-like* ($741.55 \pm 67.21 \mu\text{g/L}$ vs $340.38 \pm 28.61 \mu\text{g/L}$).

Tabelul 1

**Unii parametri ai stresului oxidativ
(eșantion de studiu vs eșantion de control)**

Sistemul peroxidativ	Parametru	LB (n=45)	LC (n=45)	p
Peroxidarea proteică	AOPP, $\mu\text{M/L}$	9.39 ± 0.76	6.09 ± 0.12	0.027
Peroxidarea carbohidrată	Pentosidine-like AGEs, $\mu\text{g/L}$	$533.32 \pm 49,64$	$313.4 \pm 22,30$	0.044
	Vesperlysines-like AGEs, $\mu\text{g/L}$	$741.55 \pm 67,21$	$340.38 \pm 28,61$	0.021

Notă: AOPP – produși proteici de oxidare avansată; AGEs – produși finali de glicare avansată; LB – lot de bază; LC – lot control. Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard.

Rezervele antioxidante. Activitatea antioxidantă totală a serului, evaluată prin metodele ABTS ($93.81 \pm 7,11$ vs $177.30 \pm 11,21$) și CUPRAC ($2.07 \pm 0,23$ vs $6.61 \pm 0,37$) a fost mai scăzută în eșantionul subiecților pediatriei cu DZ1, comparativ cu eșantionul de subiecți condiționat

sănătoși, contrariul fiind în cazul proteinelor antioxidante, respectiv nivelul ceruloplazminei (379.53 ± 36.43 vs $266.21 \pm 27,8$) și a proteinei serice totale ($59.48 \pm 3,61$ vs $58.87 \pm 2,3$) fiind mai mare lotul de bază comparativ cu cel de control.

Tabelul 2

**Unii indicatori ai activității antioxidante
(eșantion de studiu vs eșantion de control)**

Rezervele antioxidante	LB (n=45)	LC (n=45)	p
Activitatea antioxidantă totală metoda ABTS, $\mu\text{M/L}$ metoda CUPRAC, mM/L	93.81 \pm 7,11 2.07 \pm 0,23	177.30 \pm 11,21 6.61 \pm 0.37	0,027 0,034
Proteine antioxidante Ceruloplasmina, mg/l Proteina serică totală, g/l	379.53 \pm 36.43 59.48 \pm 3,61	266.21 \pm 27,8 58.87 \pm 2,3	0.021 0,513

Notă: LB – lot de bază; LC – lot control. Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard.

Discuții. *Actualmente este demonstrat că SO, în contextul DZ se instalează ca consecință a dezechilibrului dintre oxidanți și antioxidanți, fiind depășită activitatea antioxidantă, cel mai probabil fiind determinat de controlul slab al glicemiei [6].*

În cadrul actualei cercetări, a fost cuantificată disbalanța dintre activitatea oxidantă și antioxidantă și, per general, nivelul de oxidanți a fost mai mare în lotul subiecților pediatrici cu DZ1, comparativ cu cei condiționați sănătoși ($p < 0.05$) și, viceversa, activitatea antioxidantilor a fost mai mică la participanții din lotul de bază, comparativ cu cei din lotul de control ($p < 0.05$). Controlul slab al glicemiei în DZ1 determină, de obicei, activitate peste cea pragal admisibilă a SO și activitate antioxidantă redusă.

În literatura de specialitate sunt identificate studii, care raportează rezultate similare. De exemplu, cercetarea efectuată de către Neyestani T., et al. care a avut ca obiectiv estimarea unor anumiți biomarkeri ai SO la subiecții cu DZ1, martorii înrudiți și martorii potențial sănătoși neînrușiți, a plecat de la axioma conform căreia, SO este implicat atât în dezvoltarea DZ1 cât și în complicațiile ulterioare ale acestuia. Respectiv, activitatea antioxidantă totală a fost semnificativ mai mică la participanții cu DZ1 decât martorii înrudiți și neînrușiți ($1,6 \pm 0,05$, $1,7 \pm 0,05$ și, respectiv, $1,8 \pm 0,06$ mmol/l, $p = 0,044$). Atât subiecții diabetici, cât și frații au prezentat și niveluri mai scăzute de glutatation peroxidază (mediană (interval intercuartil): 22,2 (28,6), 29,9 (23) și, respectiv, 41,8 (73,6) U/ml, $p = 0,006$). Dimpotrivă, concentrațiile de superoxid dismutază au fost semnificativ mai mari la grupul T1D și la frații decât la martorii sănătoși neînrușiți (243 (45,3), 157,8 (176,9) și, respectiv, 27,9 (8,7) U/l, $p < 0,001$) [15].

Într-o altă cercetare efectuată de Erciyas F., et al., nivelurile serice de MDA – marker al stresului oxidativ au fost semnificativ crescute la pacienții cu DZ vs condiționați sănătoși ($p < 0.05$), respectiv a prezentat valori mai mari

în rândul celor cu DZ1, metabolic slab controlați ($\text{HbA1c} \leq 8\%$, $1,98 \pm 1,47$ mol/L), în comparație cu pacienții cu DZ bine controlați metabolic ($\text{HbA1c} > 8\%$, $1,91 \pm 1,16$ mol/L), vs grupul de control ($0,55 \pm 0,35$ mol/L) [7].

Iar, Tang W.H. Wilson et al. plecând de la ideea că hiperglicemia determină creșterea SO, care la rândul său este implicat în creșterea riscului de apariție a complicațiilor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu DZ1 (interval de vârstă 13 - 39 de ani), au apreciat markerii de SO în 4 momente: I - inițiere DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), II - peste 1 an, III - la încheierea DCCT (medie 6,5 ani de tratament) și IV perioada EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Pentru a se efectua cercetarea a fost selectată o subcohortă aleatorie de 349 de participanți din cohorta DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). De asemenea, s-a evaluat asocierea biomarkerilor de interes cu cazurile de evenimente cardiovasculare (eveniment în timpul DCCT sau în primii 16 ani de urmărire în EDIC – infarct miocardic, accident vascular cerebral, deces atribuit BCV, infarct miocardic subclinic, angină confirmată prin modificări ischemice la testarea toleranței la efort sau prin obstrucție semnificativă la angiografie coronariană sau bypass coronarian. Per general, s-a demonstrat că activitatea antioxidantă crescută ($p < 0.05$), mai degrabă decât markerii diminuați ai stresului oxidativ, este asociată cu un risc mai scăzut de BCV în DZ1, de asemenea a fost notat faptul că niciunul dintre biomarkeri nu s-a îmbunătățit în timp odată cu intensificarea controlului glicemic [19].

Deci putem concluziona că, SO indus de hiperglicemie în DZ1, poate fi recunoscut ca o forță motrică, care pe de o parte stimulează activitatea sistemului oxidant, iar pe de altă parte atenuează mecanismele antioxidante, și devenind un accelerator cu valență pozitivă asupra

dezvoltării complicațiilor de orice gen, inclusiv și cele de genăz cardiovasculară.

Bibliografie

1. Altıncık A, Tug˘lu B, Demir K, C, atlı G, Abacı A, Bo˘ber E. Relationship between oxidative stress and blood glucose fluctuations evaluated with daily glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(4):435–9.

2. Apak R., G˘cl˘ K., ˆzy˘rek M. et al. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radical Res.*, 2005; 39 (9): 949-961.

3. Bebu I, Schade D, Braffett B, Kosiborod M, Lopes-Virella M, Soliman EZ, et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for first and subsequent CVD events in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2020;43(4):867–74.

4. Codon˘ er-Franch P, Pons-Morales S, Boix-Garci˘ a L, Valls-Belle˘ s V. Oxidant/antioxidant status in obese children compared to pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010;11(4):251–7.

5. Colomo N, Lo˘pez-Siguero JP, Leiva I, Fuentes N, Rubio-Marti˘ n E, Omiste A, et al. Relationship between glucose control, glycemic variability, and oxidative stress in children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2019;66 (9):540–9.

6. Dhalla NS, Shah AK, Tappia PS. Role of Oxidative Stress in Metabolic and Subcellular Abnormalities in Diabetic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(7):2413. <https://doi.org/10.3390/ijms21072413>

7. Erciyas, F., Taneli, F., Arslan, B., & Uslu, Y. (2004). Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Archives of medical Research*, 35(2), 134-140. Glycemic control, oxidative stress, and lipid profile in children with type 1 diabetes mellitus. *Archives of medical Research*, 2004, 35.2: 134-140.

8. Gimeno Orna JA, Orteza Toro JJ, Peteiro Miranda CM. Evaluation and management of residual cardiovascular risk in patients with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020;67(4):279–88.

9. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Őtırba O, Sardari V. Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată. Certificat de inovator nr. 5164 din 14.12.2012., n.d.

10. Gudumac V, Tagadiuc O, Rıvneac V, Sardari V, Pantea V. Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău: 2010.

11. Gudumac V., Rıvneac V., Tagadiuc O. et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare

metodică USMF „Nicolae Testemițanu”. Tipografia „Tehnica-Info”. Chișinău, 2012; 162 p.

12. Koska J, Saremi A, Howell S, Bahn G, De Courten B, Ginsberg H, et al. Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:570–6.

13. Miller RG, Anderson SJ, Costacou T, Sekikawa A, Orchard TJ. Hemoglobin A1c level and cardiovascular disease incidence in persons with type 1 diabetes: an application of joint modeling of longitudinal and time-to-event data in the pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Am J Epidemiol* 2018;187(7):1520–9.

14. Negi CK, Jena G. Nrf2, a novel molecular target to reduce type 1 diabetes associated secondary complications: the basic considerations. *Eur J Pharmacol* 2019;843:12–26

15. Neyestani, T. R., Ghandchi, Z., Eshraghian, M. R., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., & Houshiarrad, A. (2012). Evidence for augmented oxidative stress in the subjects with type 1 diabetes and their siblings: a possible preventive role for antioxidants. *European journal of clinical nutrition*, 66(9), 1054-1058.

16. Răchișan AL, Hrușcă A, Căinap S, Pop TL, Andreica M, Miu N, et al. The activity of 8-iso-prostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities. *Clin Lab* 2014;60(2):253–9.

17. Rosa JS, Oliver SR, Flores RL, Ngo J, Milne GL, Zaldivar FP, et al. Altered inflammatory, oxidative, and metabolic responses to exercise in pediatric obesity and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12(5):464–72.

18. Séro L., Sanguinet L., Blanchard P. et al. Tuning a 96-Well Microtiter plate fluorescence-based assay to identify AGE inhibitors in crude plant extracts. *Molecules*, 2013; 18: 14320-14339.

19. Tang, W. W., McGee, P., Lachin, J. M., Li, D. Y., Hoogwerf, B., & Hazen, S. L. (2018). Oxidative stress and cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus: Insights from the DCCT/EDIC study. *Journal of the American Heart Association*, 2018, 7.10: e008368

20. Xuan Y, Ga˘o X, Anusruti A, Holleczeck B, Jansen EHJM, Muhlack DC, et al. Association of serum markers of oxidative stress with incident cardiovascular events, cancer incidence, and all-cause mortality in type 2 diabetes patients: pooled results from two cohort studies. *Diabetes Care* 2019;42:1436–45.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ТРОМБОФИЛИИ. ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

¹Институт Матери и ребенка,

²Центр репродуктивного здоровья и медицинской генетики

SUMMARY

DETERMINATION OF HEREDITARY THROMBOPHILIA. ASSISTANCE TO THE GENERAL PRACTITIONER

The article is devoted to the description of the localization and function of the genes involved in blood clotting. The information is intended for practitioners, primarily obstetrician-gynecologists, neonatologists, pediatricians, family doctors and geneticists who use in their practice methods of genetic testing of hereditary predisposition to thrombophilia.

REZUMAT

DETERMINAREA PREDISPOZIȚIEI EREDITARE A TROMBOFILIEI. ASISTENȚĂ MEDICULUI PRACTICIAN

Articolul conține descrierea localizării și funcției genelor implicate în coagularea sângelui. Informațiile sunt destinate medicilor, îndeosebi obstetricieni-ginecologi, neonatologi, pediatri, medici de familie și geneticieni care folosesc în practica lor metode de testare genetică pentru studierea predispoziției ereditare la Trombofilie.

Система гемостаза представляет собой совокупность биохимических процессов, обеспечивающих жидкое состояние крови, поддержание ее нормальных реологических свойств (вязкости), предупреждение и остановку кровотечений. В нее входят факторы свертывающей, естественной противосвертывающей и фибринолитической систем крови. В норме процессы в ней уравновешены, что обеспечивает жидкое состояние крови. Смещение этого равновесия вследствие внутренних или внешних факторов может повышать риск кровотечений и тромбообразования.

Тромбофилия - повышенная склонность к тромбообразованию вследствие генетических или приобретенных дефектов системы гемостаза. Данное заболевание является главной причиной развития тромбоза глубоких вен, инфаркта, инсульта и других, угрожающих жизни человека, патологий. Патология входит в перечень самых опасных нарушений организма, приводящих к инвалидности и летальному исходу.

Также, тромбофилия нередко сопряжена с повышенным риском развития акушерских и гинекологических осложнений (гестозы, первичное

невывашивание, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного развития, преждевременная отслойка плаценты, повторные неудачи экстракорпорального оплодотворения). Для того чтобы обезопасить себя и своих близких, необходимо вовремя диагностировать заболевание и приступить к лечению.

В норме тромбообразование возникает при повреждении сосудистой стенки. Его задача – обеспечить сохранность сосудистой системы, препятствуя потере крови в месте повреждения. Однако, избыточное тромбообразование сигнализирует о патологическом тромбозе, мешающем нормальному кровообращению.

Тромбофилия может иметь разную этиологию. В первом случае заболевание возникает из-за нарушения клеточного состава крови и ее реологических свойств – сгущения, изменения форм эритроцитов, увеличения вязкости плазмы и др. Во втором – по причине нарушения свертываемости крови.

Тромбофилия может быть врожденной (первичной) или приобретенной в течение жизни (вторичной)

патологией. Врожденная тромбофилия возникает из-за аномалии генов, отвечающих за функцию свертываемости крови. Приобретенная форма заболевания возникает под воздействием определенных факторов.

Первичная форма развивается при следующих состояниях:

1. Врожденный недостаток протеина С - основного физиологического антикоагулянта, активируемого фактора свертываемости.

2. Дефицит протеина S – кофактора протеина С, усиливающего его действие.

3. Дефицит антитромбина – основного плазменного белкового фактора, оказывающего угнетающее действие на процесс свертываемости крови.

4. Лейденская мутация – изменение некоторых участков в гене, кодирующем активность V фактора свертываемости.

5. Гипергомоцистеинемия – сложная патология, характеризующаяся повышением уровня гомоцистеина в крови.

К вторичной форме заболевания могут привести определенные лекарственные препараты, травмы или некоторые приобретенные заболевания (атеросклероз, васкулит и др.). Коронавирус повреждает эндотелий, выстилающий кровеносные сосуды изнутри и приводит к супрессии антикоагуляционным и фибринолитическим генам, экспрессирующим в легочной ткани [1]. Как выяснили шведские ученые, у переболевших ковидом в течение полугода сохраняется повышенный риск тромбоза. Особенно это касается пациентов первой волны заражения, у которых заболевание протекало в особо тяжелой форме [2]. Группа ученых в феврале 2023 года с помощью электронной микроскопии (Cryo-EM) установили, что S-белок коронавируса SARS-CoV-2 связывает интегрины и способствует активации тромбоцитов [3].

Поэтому для каждого человека важно уменьшить риск образования тромбов. Для этого в век персонализированной медицины рекомендуется проведение генетического анализа на гены факторов свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов, на гены фибринолитического звена гемостаза и естественных антикоагулянтов, на гены компонентов ренин-ангиотензиновой системы, на гены факторов эндотелиальной дисфункции, на гены фолатного и метионинового циклов- так называемая *генные сети* наследственных форм тромбофилии. Генная сеть-группа координированно экспрессирующихся генов и их продуктов, контролирующая тот или иной процесс морфогенеза или определенные функции организма. Логичным

следствием исследования генов-маркеров являются индивидуальные базы ДНК-данных, информационная ценность которых тем выше, чем больше протестировано аллельных вариантов генов предрасположенности. Идея о «генетическом паспорте» была озвучена академиком В.С. Барановым еще в 1997 году и неоднократно являлась предметом обсуждения [4] и получила дальнейшее развитие в виде специализированных баз данных (*Генетическая карта репродуктивного здоровья, Генетическая карта ребенка, спортсмена*) [5]

Наиболее значимым наследственным фактором, приводящим к тромбофилии, является мутация фактора 5 Лейден (FVL)- F5 (G1691A), которая встречается у 4-6% белого населения. Ген расположен на коротком плече 1 хромосомы (1q23). Известны три мутации этого гена: Лейденовская, мутация Кембриджа и мутация Гон-гон. В результате мутации замедляется деградация фактора 5, стабилизируется протромбиновый комплекс, отмечается увеличение скорости образования тромбина, вследствие чего могут усиливаться коагуляционные свойства крови, развивается резистентность к активированному протеину С (APC). Фенотипически мутация фактора 5 Лейден проявляется как доминантный признак. Ассоциация с болезнями: венозный тромбоз, тромбоз глубоких и поверхностных вен, мозговых вен, порталных вен, синдром Бадда-Киари, артериальный тромбоз, ретинальный тромбоз, тромбоэмболия, инфаркт миокарда, ИИ, гестоз, преэклампсия, антенатальная смерть плода, HELLP-синдром, ПОНРП, ФПН.

Аутосомно-доминантная мутация G20210A в гене протромбина F2 (II фактор свертываемости крови) встречается в 4-5% населения. Локализация гена 11p11-q12. Функция- предшественник тромбина. Повышенный уровень протромбина обнаружен у 87% носителей данной мутации. При беременности и наличии данной мутации риск венозного тромбоза возрастает в 100-1000 раз. Этот риск резко возрастает при наличии мутации FVL, а также на фоне других тромбоцитарных факторов (оральные контрацептивы, неподвижность, беременность, послеродовой период, послеоперационный период).

А также наличие мутаций Лейден FVL и G20210A в гене протромбина F2 как отдельно, так и в комбинации является неблагоприятным фактором при ковиде. Были исследованы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах FGG, FGA и F5, способствующих увеличению D-димера, а SNP в генах ABO, CBS, CPS1 и MTHFR, опосредующих различия в уровнях гомоцистеина, а также SNP в TDAG8 гене, связанного с

гепарин-индуцированной тромбоцитопенией у больных с тяжелым острым респираторным синдромом при Коронавирусу-2 [6]. Анализ межгенных взаимодействий выявил три кластера, каждый из которых содержал характерные гены для уровней D-димера/фибриногена, уровней гомоцистеина и артериальной/венозной тромбоэмболии связанные с геноми *F2* и *F5*, действующими как *соединительные узлы* [6].

Наследственные формы тромбофилии могут быть обусловлены полиморфизмом -455G>A в I факторе свертывания крови (гене фибриногена *FBG*, кодирующему субъединицу фибриногена (β -фибриноген), редкая аллель которого -455A коррелирует с повышенным уровнем фибриногена. Ген локализован на длинном плече 4 хромосомы (4q28). Фибриноген – 1 фактор свёртываемости. Заболевание ассоциированные с нарушениями в этом гене: артериальный тромбоз, тромбоэмболия, инсульт, гипертоническая болезнь, гестоз.

Ген ингибитора тканевого активатора плазминогена тип 1 (*PAI1*) является центральным компонентом фибринолитической системы и локализован на 7 хромосоме (7q21.3-22). Он ингибирует урокиназу, протеин-С и тканевой активатор плазминогена. Частота полиморфизма PAI-I 4G/5G в общей популяции составляет около 50%, при этом 20–25% являются гомозиготными носителями с «тромбогенным» генотипом 4G/4G. Кроме того вариант 4G/4G предрасполагает к ожирению и повышению уровня холестерина [7].

Glueck C.J. (2001) выявил связь полиморфизма PAI-1 с различными акушерскими осложнениями, при этом более тесную – гомозиготного полиморфизма PAI-14G/4G с тяжелой преэклампсией. Кроме того, имеются данные о том, что риск преэклампсии выше в 2 раза при генотипе 5G/4G по сравнению с носительницами генотипа 5G/5G и ниже также в 2 раза по сравнению с гомозиготными носительницами полиморфизма PAI-1 4G/4G [8]. В связи с этим исследование полиморфизма 5G/4G стало обязательной составной частью обследования при наличии в анамнезе осложнений течения беременности (остановки развития на малых сроках, тяжелые гестозы, внутриутробная смерть плода, гипотрофия и задержка внутриутробного развития, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преждевременное созревание плаценты)[].

Надо сказать, что роль полиморфизма PAI-1 в развитии различных осложнений беременности закономерно, поскольку в их основе лежит неполноценная

инвазия трофобласта. В условиях гипофибринолиза, обусловленного данным генным полиморфизмом, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации, что впоследствии обуславливает неполноценную 1 волну инвазии бластоцисты вследствие недостаточной выработки металлопротеиназ для разрушения экстрацеллюлярного матрикса [8].

При повреждении стенки сосуда активируется процесс свертывания крови. Тромбоциты агрегируют (слипаются) и закрывают поврежденный участок на самом начальном этапе тромбообразования. Агрегация происходит благодаря присутствию на поверхности тромбоцитов интегрина рецепторов, представляющих собой трансмембранные гетеродимерные комплексы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом, передающие различные межклеточные сигналы. Ген *ITGB3* кодирующий белок бета-3-интегрин (*ITGB3*, *GP3a*) локализован на 17q21.32. Это мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb, представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора Виллебранда и фибронектина. При повреждении стенки сосуда тромбоциты, благодаря присутствию на мембране данного рецептора, взаимодействуют с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит их агрегация и формируется тромб.

Участок ДНК гена *ITGB3*, в котором тимин (Т) может замещаться на цитозин (С) в позиции 1565, обозначается как генетический маркер T1565C. Аллель Т достаточно широко распространен в европейской популяции и встречается у 13%. Рецептор PIIb/IIIa играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбоциты носителей аллеля С имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться причиной увеличения риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии (инфаркту миокарда), тромбоэмболии и раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты.

Было показано увеличение частоты аллеля С в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет, в два раза по сравнению с контрольной группой.

Полиморфизм *ITGB3* также ассоциирован с синдромами иммунных разрушений тромбоцитов, особенно с неонатальной тромбоцитопенией и аллоиммунной

посттрансфузионной пурпурой [9] и диабетической нефропатии [10].

При изучении полиморфизма гена ITGB3 в группе здоровых мужчин, некурящих студентов-медиков в возрасте от 21 до 24 лет, было обнаружено, что аллель С ассоциирован с повышенной выработкой тромбина и нарушением антитромботического действия аспирина на месте микрососудистых травм. У пациентов с генотипом Т/С и С/С эффективность применения в качестве антиагрегантов такого препарата, как аспирин, снижена [11].

Анализ полиморфизма гена ITGB3 по маркеру T1565C у 9 233 случайно выбранных человек, из которых 267 наблюдались в течение 25 лет у врача, после перелома шейки бедра показал, что лица, гомозиготные по аллелю С (генотип С/С), имели в 2 раза выше риск перелома бедра по сравнению с генотипом Т/Т. При этом риск был особенно повышен у женщин в постменопаузе, у которых отношение рисков составило 2,6 после поправки на возраст наступления менопаузы и на применение заместительной гормональной терапии [12].

Таким образом, выявив генотип по данному маркеру, можно оценить вероятность генетической предрасположенности к венозным и артериальным тромбозам, инфаркту миокарда, тромбоэмболии и провести соответствующие профилактические мероприятия, также можно использовать результаты исследования для оценки эффективности терапии аспирином.

Ген Интегрин альфа-2 (ITGA2) локализован на длинном плече 5 хромосомы 5q23-q21, кодирует белок рецепторный гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов (GPIa). Основным полиморфизмом С807Т приводит к нарушению синтеза белка. Аллель Т широко распространен в европейской популяции и встречается у 43%. В комплексе с GPIIa формирует рецептор для коллагена, обеспечивая адгезию тромбоцитов к субэндотелию. Маркер связан с изменением свойств коллагенсвязывающих рецепторов тромбоцитов. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к ранним инфаркту миокарда, артериальным тромбозам, ишемическому инсульту, тромбоэмболии, для оценки риска развития тромбозов после ангиопластики, стентирования коронарных артерий и фетоплацентарной недостаточности.

Ген F7 локализован на хромосоме – 13q34. Ген F7 кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, выступая в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в

присутствии витамина К. Участок ДНК гена F7, в котором происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976, обозначается как генетический маркер F7 G10976A. Следовательно, изменяются и биохимические свойства фермента, в котором происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин. Встречаемость аллеля А в европейской популяции составляет 10 %.

Основной физиологической ролью F7 является активация фактора свертывания крови X (F10). После повреждения сосуда F7 связывается с тканевым фактором III (TFA) и переходит в активную форму. Эта реакция является основным событием в процессе свертывания крови. Комплекс TFA и F7 служит для активации фактора IX (F9), X (F10) и фактора VII (F7). Активированный фактор X (Xa) в свою очередь участвует в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин. Фактор VII также может активироваться и факторами XIIa, IXa, Xa и IIa [15].

Изменения в гене F7 в большинстве случаев имеют протективный эффект относительно риска развития тромбоэмболии. Снижение активности F7 в результате замены способствует уменьшению тромбообразования. Генотип А/А является причиной снижения активности фермента F7 на 72 %, по сравнению с диким типом (генотип G/G).

Маркер ассоциирован со снижением вероятности инфаркта миокарда, даже при наличии ангиографически задокументированного, тяжелого коронарного атеросклероза. Наличие аллеля А значительно снижает риск возникновения инфаркта миокарда, гипертонической болезни, атеросклероза и неблагоприятного исхода беременности [5].

Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа) относится к β2-гликопротеидам. Фактор XIII (F13), состоящий из двух А-субъединиц, имеющих каталитическую активность, и двух В-субъединиц, представляет собой плазматический гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в комплексе с белком фибриногеном [16]. При активации системы свертывания крови F13 подвергается расщеплению ферментом тромбином (фактором свертывания крови II, F2) в точке между аминокислотами аргинином и глицином, расположенными в положениях 37 и 38 аминокислотной последовательности. Кофактором в данной реакции являются ионы кальция. Активированный белок F13a катализирует "сшивание" мономеров фибрина, образуя связи между аминокислотами в положениях гамма-глутамил-эпсилон-лизин, что ведет к формированию

фибрина-полимера. Фибрин – основа сгустка крови, он стабилизирует тромб, завершая процесс свертывания крови.

Ген *FХIIIА1* локализована на бр24-р25 и кодирует А-субъединицу свертывающего фактора XIII (F13A1, субъединица A1) – белка, ответственного за конечную стадию в каскаде свертывания крови. Дефект FХIII-A (тип 2) составляет 95% от всех FХIII болезней [16].

Участок гена *F13A1*, в котором происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103, обозначается как генетический маркер G103T. Следовательно, изменяются и биохимические свойства фермента, в котором аминокислота валин замещается на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности белка. Данный участок располагается в непосредственной близости от сайта взаимодействия F13 с тромбином. В результате замены преобразуются биохимические свойства белка F13, а именно его способность "сшивать" фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими. Оценка генотипа по маркеру: G/G – "нормальная" активность белка F13; G/T – активность белка F13 умеренно снижена; T/T – активность белка F13 значительно снижена. Генотип G/T обнаруживается у 38,6 % пациентов с глубоким венозным тромбозом и у 41,2 % здоровых людей, а генотип T/T у больных тромбозом выявлен всего в 1,6 % случаев, по сравнению с 9,6 % здоровых людей. Таким образом, было показано, что гомозиготы по аллелю T (генотип T/T) реже заболевают венозным тромбозом и вероятность инфаркта миокарда у них ниже.

Фактор XIII присутствует в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. Фактор XIII характеризует III фазу свертывания крови: снижение или повышение активности фибриназы рассматривают как фактор геморрагического или тромботического риска. Он стабилизирует рыхлый, непрочный и легко растворимый фибриновый сгусток за счет образования перекрестных связей между составляющими его цепями мономеров фибрина [17].

После образования таких связей фибриновые сгустки растворяются очень медленно. Без этого фибриновые сгустки разрушаются быстро, даже при низкой активности фибринолитической системы. Образование прочного, нерастворимого

фибринового сгустка – необходимый этап формирования тромба и остановки кровотечения.

Также XIII-й фактор свертывания важен для активации тромбоцитов, ретракции (уплотнения) фибринового сгустка, образования соединительной ткани и репаративных реакций.

Недостаток не выявляется другими тестами коагулограммы. Исследование проводится для диагностики геморрагических диатезов, предоперационной подготовке при соответствующем анамнезе. Анализ назначается при необъяснимой кровоточивости, длительном заживлении ран и переломов, образовании послеоперационных грыж, а также при рецидивирующих тромбозах.

Врожденный дефицит фактора XIII наследуется по аутосомно-рецессивному типу преимущественно мужчинами и обуславливает возникновение болезни Лаки - Лорана.

Активность фактора XIII характеризует заключительный этап свертывания крови (фибринообразование). Снижение активности XIII-го фактора свертывания может быть причиной кровотечений. Повышение активности XIII-го фактора свертывания ведет к тромбоэмболическим осложнениям. Повышение активности фактора XIII свертывания может наблюдаться при атеросклерозе

Приобретенное снижение активности XIII-го фактора свертывания может быть вызвано нарушением его синтеза или избыточным потреблением (например, при ДВС-синдроме). Приобретенный дефицит фактора XIII выявляется у больных с авитаминозом С, лучевой болезнью, лимфомами, лейкозами, циррозами, гепатитами, раком с метастазами в печень, у перенесших адреналэктомию, после приема антикоагулянтов непрямого действия, при тромбоцитопенической пурпуре, язвенным колите и болезни Крона.

В данной статье мы рассмотрели только 8 полиморфизмов генов, участвующих в свертываемости крови. Для данных маркера не существует понятия "норма" и "патология", т. к. исследуется полиморфизм гена, и соответственно опосредованно мы можем говорить об активности белка, кодирующегося этим геном. Одним из важным направлением в изучении наследственной тромбофилии является исследование ее комбинированных форм. Их наличие на 70-80% повышает риск развития тромбозов и осложнений беременности. Присутствие сразу двух мутаций (фактор 5 Лейден и протромбин 20210G>A) увеличивает риск тромбоза в несколько раз по сравнению

с носителями изолированных мутаций. Сочетание гипергомоцистемии и других форм тромбофилии также значительно повышает риск тромбозов.

Патогенез наследственных форм тромбофилии обусловлен генетическими дефектами всех звеньев системы гемостаза. Повышенная склонность к тромбообразованию может быть вызвана мутациями в генах, контролирующим синтез коагуляционных факторов, генов антикоагулянтной и фибринолитической систем, а также генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов. Наличие таких нарушений при беременности может быть причиной тромбэмболических и акушерских осложнений, которых можно избежать в случае своевременной диагностики наследственной тромбофилии и уточнения ее формы. Точная диагностика и ранняя профилактика наследственных тромбофилий являются важным условием безопасного материнства и лежит в основе профилактической (предиктивной) медицины.

Библиография

1. Mast Alan E, Wolberg, Gailani, et al. SARS-CoV-2 suppresses anticoagulant and fibrinolytic gene expression in the lung. *eLife* 2021;10:e64330. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.64330>
2. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller E H, Sund M et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study *BMJ* 2022; 377 :e069590 doi:10.1136/bmj-2021-069590
3. Kuhn, C.C., Basnet, N., Bodakuntla, S. et al. Direct Cryo-ET observation of platelet deformation induced by SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun* 14, 620 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36279-5>
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Гены предрасположенности и «генетический паспорт», *Природа*, 1999, №3, с.17-27.
5. Баранов В.С., *Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины*, СПб.: Издательство Н.-Л., 2009, 528 с.
6. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, Channanath AM, John SE, Taher I, Almaeen A, Ghazy A, Mohammad A, Abubaker J, Arefanian H, Al-Mulla F, Thanaraj TA. Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 9;11:587451. doi: 10.3389/fphar.2020.587451. PMID: 33362545; PMCID: PMC7756688.
7. Ходжаева З.С., *Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины, "ЭФФЕКТИВНАЯ*

ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и Гинекология" №4. 2010.

8. Yamada, N. et al: The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // *J. Hum. Genet.* 2000. 45:138–141.
9. Weiss, E. J., Goldschmidt-Clermont, P. J., Grigoryev, D., Yin, Y., Kickler, T. S., Bray, P. F. A monoclonal antibody (SZ21) specific for platelet GPIIb distinguishes PLA1 from PLA2. *Tissue Antigens* 46: 374-381, 1995.
10. Helmer P, Damm E, Schiekofer S, Roomp K, Schneider JG. β 3-integrin Leu33Pro gain of function variant does not modulate inflammatory activity in human derived macrophages in diabetes. *Int J Med Sci.* 2021 May 13;18(12):2661-2665. doi: 10.7150/ijms.55648. PMID: 34104098; PMCID: PMC8176178
11. Undas, A., Brummel, K., Musial, J., Mann, K. G., Szczeklik, A. PI(A2) polymorphism of beta-3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 104: 2666-2672, 2001. [PMID: 11723016]
12. Tofteng, C. L., Bach-Mortensen, P., Bojesen, S. E., Tybjaerg-Hansen, A., Hyldstrup, L., Nordestgaard, B. G. Integrin beta-3 leu33-to-pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population. *Pharmacogenet. Genomics* 17: 85-91, 2007. [PMID: 17264806]
13. Lu JX, Lu ZQ, Zhang SL, Zhi J, Chen ZP, Wang WX. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan Med J.* 2014 Mar;31(1):55-9. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993. Epub 2014 Mar 1. PMID: 25207168; PMCID: PMC4115989.
14. Jalel A, Midani F, Fredj SH, Messaoud T, Hentati F, Soualmia H. Association of BglII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene With Stroke Susceptibility in Tunisian Patients α 2 Gene Polymorphism in α 2 β 1 Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke. *Biological Research For Nursing.* 2021; 23(3):408-417. doi:10.1177/1099800420977685
15. Denise O' Shaughnessy, Michael Makris, David Lilicrap. Basic principles underlying coagulation system. In *Practical hemostasis and Thrombosis*, Balckwell Publishing, 2008, 4-6.
16. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia.* 2008 Nov;14(6):1190-200.
17. Odame JE, Chan AK, Wu JK, Breakey VR. Factor XIII deficiency management: a review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Apr;25(3):199-205.

DISLIPIDEMIA LA COPIL: UN CAZ INCIDENTAL SAU UN ANUMIT TIP DE HIPERCOLESTEROLEMIE FAMILIALĂ?

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

DYSLIPIDEMIA IN THE CHILD: AN INCIDENTAL CASE OR A PARTICULAR TYPE OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA?

Keywords: familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, screening, child

Hypercholesterolemia (HC) represents hyperlipidemia, directly and gradually associated with an increased risk of cardiovascular events (CV), predominantly of coronary origin. Therefore, early diagnosis and the therapeutic strategy developed to reach the LDL-c target remain fundamental and can be achieved in the context of staged therapy and multidisciplinary involvement. We present the case of a 3-year-old patient, admitted to the Cardiology Clinic, PMHI IMC, with the suspicion of primary lipid metabolism disorder (total cholesterol, outside of treatment - 295.05 mg/dL (7.63 mmol/L)), with a slightly influenced general condition, presenting a precordial discomfort. Since a lipid profile dominated by hyper-LDL-C, and hyper-TC was recorded, in association with the positive results of the reverse screening, the diagnosis of familial hypercholesterolemia without cardiovascular involvement was considered. Due to the high-risk profile, it was decided at discharge for the association between a healthy, balanced diet (CHILD-1 - the limitation of saturated fats intake) and physical activity. In this case, hypolipidemic pharmacotherapy was delayed due to the young patient's age.

РЕЗЮМЕ

ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕБЕНКА: СЛУЧАЙ ИЛИ ОТДЕЛЬНЫЙ ВИД СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ?

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, дислипидемия, скрининг, ребенок.

Гиперхолестеринемия (ГХ) представляет собой гиперлипидемию, напрямую связанную с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (ССС), преимущественно коронарного генеза. Ранняя диагностика и верная терапевтическая стратегия, разработанная для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП, по-прежнему считаются главной задачей и может быть достигнута в контексте этапной терапии и междисциплинарного менеджмента. Приводим случай пациента 3-х лет, поступившего в Кардиологическую клинику Института Матери и Ребѐнка с подозрением на нарушения липидного обмена, возможно, первичного генеза (общий холестерин, без терапии - 295,05 мг/дл (7,63 ммоль/L)), с небольшим нарушением общего состояния, и жалобами на прекардиальные боли. Поскольку в липидном профиле преобладали гипер-ЛПНП и гипер-ХТ, в связи с положительными результатами реверс-скрининга рассматривался диагноз семейной гиперхолестеринемии без поражения сердечно-сосудистой системы. В связи с высоким профилем риска при выписке было принято решение о связи между здоровым, сбалансированным питанием (CHILD-1 - ограничение потребления насыщенных жиров), физической активностью. В данном случае гиполипидемическая фармакотерапия была отсрочена из-за юного возраста пациента, не включенному в диапазон для начала лечения.

Introducere. În mod clasic, sintagma „hipercolesterolemie familială” (HF) este considerată a fi, un numitor comun al tuturor fenotipurilor anormale legate de metabolismul lipoproteinelor, cauzată de o varietate de mutații

genetice, cu o susceptibilitate înaltă pentru a dezvolta patologii cardiovasculare prematură (preponderent - sfârșitul perioadei de adolescență) [7].

De fapt, HF este recunoscută ca fiind, și cea mai frecventă cauză, de ordin primar, a valorilor peste cele pragal admisibile în cazul lipoproteinelor cu *densitate joasă (LDL-C, conțin colesterol cu potențial aterogen!)*, respectiv detectarea precoce și aplicarea tratamentului în copilărie, desigur, în termeni oportuni, poate „salva zeci de ani de viață”, conform Consensul Societății Europene de Ateroscleroză.

Estimată ca prevalență HF notează următoarele date: forma heterozigotă (HFHe) $\approx 1/200 - 250$, însă rapoartele recente certifică o prevalență și mai mare și anume de $1/100-250$ persoane din populația generală. Dacă luăm în considerare faptul că, la nivel mondial se înregistrează ≈ 255 de nașteri pe minut, rezultă că se naște un copil cu HF în fiecare minut. Forma homozigotă (HFHo) consemnează o prevalență $\approx 1/160.000-320.000$ persoane din populația generală. De reținut, HFHe netratată condiționează o creștere dramatică a riscului de BCV prematură după vârsta de 20 de ani, iar HFHo - în perioada de copilărie sau adolescență [8].

Ca și aspect patogenetic, HF se produce prin mutații de tip loss of function ale genei receptorului de LDL (95% din cazuri, cromozomul 19) rezultând receptori absenți sau disfuncționali, mutații de tip loss of function ale genelor care codifică apolipoproteina B (1-5 % din cazuri), sau mutații de tip gain of function ale proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9, 0-5 % din cazuri). Studii recente prezintă o a patra cauză pentru apariția HF, acesta fiind prezența genei STAP1 (signal transducing adaptor family member 1), cu o frecvență de sub 0,1 %.

Gena proteinei adaptoare a receptorului LDL (LDLRAP1) este o formă recesivă foarte rară de HF.

Cu toate acestea, 5-30% din cazurile HF, pot apărea din mutații în gene neidentificate sau pot avea o cauză poligenă, diferită de o tulburare moștenită dominant.

Deci, moștenirea mutație genei de la un părinte determină apariția formei heterozigotice, de la fiecare părinte - HFHo, dar totuși, uneori, cei considerați homozigoți au două defecte genetice diferite legate de LDLR (adică compusul HFHe), cu mutații în genele APOB sau PCSK9, precum și o mutație LDLR [1].

În ceea ce privește criteriile de diagnostic pentru populația pediatrică, actualmente, acestea variază, respectiv sunt propuse mai multe versiuni, dintre care MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death), Simon Broome, DLCN (Dutch Lipid Clinic Network), aditional cele propuse de NLA (National Lipid Association), AHA (American Heart Association), ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision), etc. Totuși, HF, poate fi

confirmată, prin aplicarea următoarelor criterii:, adaptat după Wiegman și colaboratori: - cele mai importante puncte cheie de screening selectiv sunt istoricul familial pozitiv pentru BCV prematură și nivelurile crescute de LDL-C; - diagnosticul fenotipic ar trebui efectuat cu ajutorul testării nivelului de colesterol din sânge: LDL-C > 190 mg/dL în două probe diferite, efectuate la momentul inițial și după o perioadă de trei luni de și stil de viață și regim alimentar este foarte sugestiv pentru un diagnostic de HF; LDL-C > 160 mg/dL și antecedentele familiale pozitive de BCV prematură la ruda de gradul I și/sau nivel de colesterol crescut la rudă de gradul I, indică un diagnostic foarte probabil de HF; LDL-C > 130 mg/dL și un părinte cu diagnostic genetic de HF este un indiciu al HF probabilă; - cauzele secundare ale hipercolesterolemiei trebuie excluse; - testarea genetică este standardul de aur de stabilire a diagnosticului, atunci când o mutație LDL-R patogenă este găsită la o rudă de gradul întâi, copiii și/sau adolescenții ar trebui, de asemenea, să fie testați genetic; - în cazul decesului unui părinte din cauza BCV, un copil cu hipercolesterolemie (chiar dacă este formă ușoară) trebuie testat genetic pentru HF și evaluarea nivelului de Lp(a) [8].

În ceea ce privește intervenția terapeutică în HF, primordială este combinarea intervențiilor asupra stilului de viață și a farmacoterapiei. Secvențialitatea acestor intervenții este extrem de importantă, respectiv, pe de o parte, să nu se întârzie inițierea medicației atunci când este necesară, iar pe de altă parte, să se evite tratamentele medicamentoase nejustificate.

Cele mai esențiale aspecte ale managementului HF la populația pediatrică sunt: - identificarea timpurie a copiilor cu HF asigură aderarea la modificarea stilului de viață, deja stabilită înainte de pubertate; - copiii cu HFHe trebuie tratați conform dietei CHILD, baza, fiind limitarea aportului de grăsimi saturate, la stabilirea diagnosticului și inițierea statinelor la vârsta de 8-10 ani; în HFHo, tratamentul farmacologic ar trebui inițiat la confirmarea diagnosticului; - inițierea timpurie a modificării stilului de viață este esențială pentru asigurarea aderenței pe termen îndelungat; - copiii diagnosticați cu HF ar trebui să aibă evaluat nivelul de lipoproteină a [Lp(a)] pentru stratificarea riscului; - băieții și fetele ar trebui să înceapă tratamentul la vârste similare; - pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 10 ani, Panelul recomandă ca LDL-C să fie redus în mod ideal cu 50% față de nivelurile pre-tratament; - pentru copiii cu vârsta ≥ 10 ani, mai ales dacă există factori de risc CV suplimentari, inclusiv Lp(a) crescută, LDL-C țintă ar trebui să fie $< 3,5$ mmol/L (130 mg/dL); - beneficiile reducerii LDL-C ar trebui să fie echilibrate cu riscul pe termen lung de reacții adverse ale tratamentului;

-aderența trebuie verificată dacă copiii cu HFHe nu reușesc să atingă obiectivele de LDL-C cu un tratament combinat hipolipemiant; dacă pacienții nu sunt aderenți, luați în considerare trimiterea către o clinică multidisciplinară specializată; - copiii cu HFHo trebuie să fie tratați într-un centru specializat [5].

Deci, aderența, mai ales pe termen lung, la optimizarea stilului de viață și la terapia medicamentoasă este un aspect extrem de important în obținerea beneficiilor terapeutice. Subiectul pediatric, cât și parintele/reprezentantul legal are nevoie de informații corecte și complete integrate în managementul multi-factorial al riscului CV, ce includ și profilul de siguranță al medicației recomandate, de motivație și de o bună comunicare [7].

În concluzie, screeningul, confirmarea diagnosticului de HF și managementul corect aplicat și individualizat, este una din strategiile care pot determina reducerea riscului de evenimente CV și creșterea speranței de viață.

Caz clinic

Raportăm cazul unui subiect pediatric de gen feminin, în vârstă de 3 ani, admis în cadrul Clinicii de Cardiologie, IMSP IMȘIC, cu suspiciunea de dereglări ale metabolismului lipidic, posibil de origine primară (un colesterol total, în afara tratamentului - 295.05 mg/dL (7.63 mmol/L)).

Din antecedentele personale patologice ale pacientei reținem: un colesterol total peste valorile pragal admisibile în funcție de gen și vârstă (10 săptămâni preadmitere în Clinica de Cardiologie) - 283.06 mg/dL (7.32 mmol/l), de asemenea, din antecedentele heredocolaterale semnificative pentru patologia pacientei, menționăm - mama la evidență cardiologului cu suspecție de HF, terapie cu statine, conform ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias bunica (linia maternă) la evidență cardiologului cu suspecție de HF, terapie cu statine, conform ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; dar fără antecedente familiale de patologie coronariană [4].

La internare, examenul clinic a evidențiat o pacientă subponderală (greutate - 12 kg, percentila 4.59, înălțime - 98 cm, percentila 65.8, xantomatoza - absentă), cu o stare generală ușor influențată, prezentând un *discomfort precordial*, stabilă din punct de vedere cardiohemodinamic,

cu o saturație de oxigen - 99%, tensiune arterială - 90/60 mmHg (clinostatism), puls - 88 bpm, fără sufluri cardiace, *pulsație pe arterele carotide prezentă*.

Probele biologice, reprezentate de constantele hematologice nu au înregistrat modificări. Electrocardiograma de repaus a evidențiat un ritm sinusal cu o frecvență de 82 batai/minut, axa electrică - normală. Ecografia cardiacă nu evidențiază modificări de ordin funcțional și structural, (implicit fără modificări la nivel de valvă aorta vulnerabilă la ateroscleroză și calcifiere!). Examenul oftalmologic a fost în limite normale (excluzând stigmatelile *oculare* de dislipidemie).

Coroborând existența unui anamnesic heredocolateral compromis din punct de vedere al profilului lipidic pe linie maternă și asocierea unui colesterol total în afara tratamentului de 295.05 mg/dL (7.63 mmol/L)), s-a ridicat suspiciunea de hipercolesteremie familială. Pentru susținerea acestui diagnostic s-a efectuat evaluarea profilului lipidic, respectiv au fost obținute următoarele valori: CT = 298.14 mg/dL (7.71 mmol/L)), LDL-C = 215.78 mg/dl (5.58 mmol/L)), LDL-C (ecuația Martin-Hopkins) = 222.9 mg/dl (5.76 mmol/L)), HDL-C = 49.11 mg/dl (1.27 mmol/L)), non-HDL-C = 245.94 mg/dL (6.36 mmol/l), raport CT/HDL-C = 6.00 (valoare admisibilă - 3, N.B. cu cât raportul este mai mare, cu atât este mai mare riscul de a dezvolta BCV), TG = 99.2 mg/dl (1.12 mmol/L).

Restul constantelor biochimice - fără particularități. Investigații pentru cauzele secundare ale hipercolesterolemiei - negative.

Grosimea complexului intima-media (CIM-c, marker surrogat pentru ateroscleroză,) a arterelor carotide comune nu a fost efectuată, având în vedere lipsa normativelor pentru vârsta mai mică de 6 ani, emise și recunoscute, pentru aplicare la nivel de populație pediatrică [2].

Screening. La aplicarea screeningului invers (de la un caz index (copil/adolescent) la alți membri ai familiei) au fost obținute următoarele profiluluri lipidice, rezultatele fiind rezumate în tabelul 1 (profilurile lipidice în afara tratamentului) [6].

Limitare: testare genetică - mutații la nivel de gene LDLR, ApoB PCSK9, etc., - nu a fost efectuată, evaluare nivelului seric al Lp (a) - nu a fost efectuată.

Tabelul 1

Screeningul invers în cazul pacientei, vârsta 3 ani

Parametrici	Valori acceptabile*	Pacientă, 3 ani	Frate, 17 ani	Frate, 14 ani	Mama*	Tata*	Bunica, l. maternă*
CT	<170	298.14	269.53	214.6	425.37	170.15	414.60

LDL-C	<110	215.78	204.18	154.68	197.22	81.21	185.92
HDL-C	>45	49.11	43.31	43.7	34.37	47.28	43.77
TG	<75/90	99.2	74.40	75.29	79.01	75.43	67.59
CIMc	-	-	0.7↑ (p.95)	0.5↑ (p.95)	-	-	-

Notă: * Valori acceptabile pentru populația pediatrică, conform NCEP, adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute (2011); *Valori pentru populația adultă, conform ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; Frate, 17 ani: ECG, Ecografie cardiacă - fără particularități; Frate, 14 ani: ECG, Ecografie cardiacă - fără particularități;

În acest moment, se impunea confirmarea diagnosticului de HF, respectiv, s-au luat în calcul: criteriile MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death), Simon Broome, DLCN (Dutch Lipid Clinic Network), aditional criterii NLA (National Lipid Association), AHA (American Heart Association), ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision). La aplicarea criteriilor (online), a fost stabilit diagnosticul de hipercolesteremie familială probabilă (în context de lipsa testării genetice, dar atenție - nu întotdeauna mutație detectată) [5].

Tratament. Dieta integrată a stilului de viață pentru sănătatea cardiovasculară-1 (CHILD-1) a fost recomandată (grăsimile totale la 25-30% din *totalul caloriilor zilnice*, grăsimile saturate la 8-10% din *totalul caloriilor zilnice* și grăsimile mononesaturate și polinesaturate la până la 20% din *totalul caloriilor zilnice*; evitare pe cât posibil grăsimile trans; colesterol <300 mg/zi, consum crescut de alimente bogate în fibre), deoarece pacienta nu întrunește criteriu de vârstă pentru a iniția terapie medicamentoasă (recomandare, conform ghidurilor, pentru intervalul de vârstă 8-10 ani) [8].

Follow-up. Dacă nu se va atinge obiectivul pentru LDL-C (≤ 130 mg/dL) în intervalul de 3-6 luni, după respectarea adecvată a dietei CHILD-1, se va include dieta CHILD-2, care va îngloba o restricție suplimentară a aportului de grăsimi saturate la mai puțin de 7% din caloriile zilnice și o scădere a aportului zilnic de colesterol <200 mg. Dacă intervenția alimentară conform CHILD-2-LDL, va eșua, se va recomanda inițierea terapiei medicamentoase (dar atenție, pacientă cu vârsta de 3 ani, iar terapia medicamentoasă, poate fi inițiată de la 8-10 ani).

Particularitatea cazului. Putem considera că particularitatea acestui caz este reprezentată de dificultatea recunoașterii, temporizarea diagnosticului (lipsa testării genetice) și secvențierea conduitei terapeutice la o pacientă cu HF, probabilă.

Concluzii. Scopul acestui articol este de a evidenția rațiunea, motivația și metodele în procesul de identificare și management al copiilor cu HF, deoarece, în prezent, diagnosticul timpuriu, precum și strategiile eficiente de tratament ale celor afectați, rămân a fi considerate provocări și în rândul experților. Screeningul selectiv, în cascadă, invers, universal, copil-părinte sunt discutate în mod controversat, existând o necesitate acută de un consens universal recunoscut. Diagnosticul se bazează, de obicei, pe fenotipul clinic, pe nivelul LDL-C și antecedentele familiale de patologie cardiovasculară prematură și/sau LDL-C crescut. Abordarea tratamentului în populația pediatrică este multidisciplinară și are ca obiectiv reducerea riscului cardiovascular. Farmacoterapia cea mai recomandată și eficientă în grupa de vârstă pediatrică este reprezentată de statine. Ezetimibilul și sechestranții acizilor biliari sunt de obicei utilizați ca agenți de linia a doua, iar noile abordări terapeutice, cum ar fi mipomersen și inhibitorii PCSK9, par a fi destul de promițătoare. Principalul decalaj al dovezilor rămâne lipsa unor studii de urmărire care să evalueze repercursiunile cardiovasculare, efectele secundare și eficacitatea tratamentului începând din copilărie [3].

Dovezi ar fi de așteptat în viitorul apropiat.

Bibliografie

1. Banderali, G., Capra, M. E., Biasucci, G., Stracquaino, R., Viggiano, C., & Pederiva, C. (2022). Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 1-6.
2. Doyon, A., Kracht, D., Bayazit, A. K., Devci, M., Duzova, A., Krmar, R. T., ... & Wühl, E. (2013). Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*, 62(3), 550-556.
3. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterol - aemia, based on

data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J.* 2017;38:1832–9.

4. MACH, Francois, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140-205.

5. Maliachova, O., & Stabouli, S. (2018). Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: diagnosis and treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 24(31), 3672-3677.

6. Pederiva, C.; Capra, M.E.; Viggiano, C.; Rovelli, V.; Banderali, G.; Biasucci, G. Early Prevention of Atherosclerosis: Detection and Management of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Life* 2021, 11, 345. <https://doi.org/10.3390/life11040345>.

7. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol* 2014; 7(2):107-117.

8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425–37.

DIAGNOSTICUL PRECOCE DE SCLERODERMIE SISTEMICĂ LA UN COPIL CU FENOMEN RAYNAUD

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

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

Cuvinte cheie: fenomen Raynaud, copii, sclerodermie sistemică, capilaroscopie periunghială

Sclerodermia sistemică este o afecțiune autoimună multisistemică rară, caracterizată prin fibroză cutanată, a organelor interne și injurie vasculară. De regulă, diagnosticul se stabilește tardiv, după survenirea modificărilor ireversibile. Unul din simptomele timpurii ale bolii este fenomenul Raynaud. Capilaroscopia este o metodă neinvazivă și accesibilă, care facilitează depistarea semnelor de injurie endotelială la pacienții cu fenomen Raynaud, la etape precoce ale bolii. În acest articol, autorii prezintă cazul clinic al unei paciente de sex feminin, cu vârsta de 12 ani, internată în secția de Reumatologie a IMSP IM și C cu acuze la prezența fenomenului Raynaud, artralgiile periodice, dureri epigastrale. Investigațiile de laborator au fost în limitele normei, inclusiv cele imunologice (anticorpi pe celule Hep-2, anticorpi anti-antigeni nucleari extractibili). Însă, datele capilaroscopiei periunghiale au sugerat faza precoce a sclerodermiei sistemice. S-au efectuat investigații pentru aprecierea afectării organelor țintă, la care s-au depistat date de fibroză pulmonară incipientă și esofagită catarală. A fost stabilit diagnosticul de sclerodermie sistemică și inițiat tratament de fond. În acest caz, capilaroscopia periunghială a avut un rol crucial în stabilirea timpurie a diagnosticului și inițierea tratamentului până la survenirea complicațiilor ireversibile.

SUMMARY

EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS IN A PATIENT WITH RAYNAUD PHENOMENON

Key words: Raynaud's phenomenon, children, systemic sclerosis, nailfold capillaroscopy

Systemic sclerosis is a rare and multisystemic autoimmune condition, characterized by skin and visceral fibrosis, and vascular damage. Usually, the diagnosis is made late when irreversible changes in skin and internal organs occur. Raynaud's phenomenon is one of the earliest symptoms of the disease. Capillaroscopy is a simple and non-invasive technique, able to differentiate between isolated and secondary Raynaud's. This article is described a case of a 12-year-old female patient, with Raynaud phenomenon, arthralgias and epigastric pain. Laboratory workup, including immunologic examinations (antinuclear antibodies and antibodies to extractable nuclear antigens) were inconclusive. Capillaroscopy revealed scleroderma pattern. Additional investigations, t.e. computed tomography and upper gastrointestinal endoscopy showed scleroderma characteristic changes – early pulmonary fibrosis and catharal esophagitis. A diagnosis of systemic sclerosis was made and the patient started disease-modifying treatment. In this case, nailfold capillaroscopy had a crucial role for the early diagnosis and treatment before irreversible complication occurred.

РЕЗЮМЕ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СКЛЕРОДЕРМИИ У РЕБЕНКА С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО

Ключевые слова: Феномен Рейно, системная склеродермия, дети, капилляроскопия ногтевого ложа

Системная склеродермия является редким многосистемным заболеванием, которое характеризуется наличием фиброза кожи, внутренних органов и поражением сосудов. Как правило, диагноз выставляется с опозданием, когда появляются классические симптомы заболевания. Одним из ранних симптомов является

феномен Рейно. Капилляроскопия – это неинвазивный метод обследования, который помогает отличить изолированный феномен Рейно от вторичного феномена Рейно. В этой статье авторы описывают случай 12-летней пациентки, поступившей с жалобами на феномен Рейно, боли в суставах и эпигастрии. Лабораторные данные, в том числе иммунологически (антинуклеарные антитела и антитела против экстрагируемых ядерных антигенов) не выявили изменения. При капилляроскопии был выявлен паттерн склеродермии. Это послужило причиной для дополнительных обследований, где определилось наличие начального лёгочного фиброза и катарального эзофагита. На этом основании, был поставлен диагноз системной склеродермии и фоновое лечение было начато на начальных стадиях заболевания, до появления необратимых изменений.

Introducere. Scleroza sistemică (ScS) sau sclerodermia este o afecțiune cronică și heterogenă de genă autoimună. Diagnosticul este relativ ușor de stabilit în fazele avansate ale bolii, atunci când sunt prezente semnele clasice – scleroza cutanată și organică[1]. Însă, pentru putea opri progresia bolii, este important de a efectua un diagnostic cât mai timpuriu – pronosticul bolii fiind dependent de precocitatea intervenției terapeutice. Unul din obiectivele clasificării Colegiului American de Reumatologie (ACR) și Ligii Europene împotriva Reumatismului (EULAR), publicate în 2013, este identificarea formelor incipiente ale bolii[2]. Având în vedere faptul că, 68% de pacienți cu sclerodermie sistemică raportează fenomenul Raynaud (FR) ca primul simptom al bolii, screening-ul și stratificarea pacienților, care se prezintă cu FR în dependență de riscul evoluției spre sclerodermie este de o importanță majoră[3].

Material și metode. În studiu a fost descris cazul clinic al unei paciente de sex feminin cu vârsta de 12 ani, internată în secția reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, pentru precizarea diagnosticului și aprecierea conduitei terapeutice.

Rezultate. La internare copilul prezintă acuze la prezența fenomenelor vazospastice la nivelul degetelor mâinilor și picioarelor, cu caracter simetric. Aceste simptome au apărut brusc, cu aproximativ un an în urmă. De obicei, durata lor este de 10 minute, după care, treptat, degetele recapătă o culoare normală. Apare la expunere la frig și la stres, aproximativ 3-4 ori pe săptămână și este asociat cu parestezii. De asemenea, pacienta prezenta acuze la artralgiile în regiunea articulațiilor talocrurale, articulațiilor mici ale mâinilor, mialgii gambiene. Din anamneza sunt date pentru un episod de tumefiere ale degetelor (dactilită?), care nu a fost luat în considerare de către pacient la acel moment. Copilul nu a avut simptome sistemice, precum febra, pierdere ponderală.

Examinarea clinică a relevat acrocianoză, extremități reci și transpirate, leziuni cutanate circumscrise în regiunea falangelor (imaginea 1). Alte semne clinice, precum artrita, edemele, telangiectaziile, nu au fost depistate. Scorul Rodnan modificat a fost egal cu zero (pielea nu a fost

îngroșată). Investigațiile de laborator - hemoleucograma, biochimia sângelui, mediatori inflamatori, anticorpii antinucleari, factorul reumatoid au fost în limitele normei.



Fig. 1. Aspectul extremităților pacientei

Examinarea capilaroscopică a regiunii periunghiale a demonstrat o distribuție uniformă a capilarelor –cu un număr de capilare normal (1 mm – ≥ 7 capilare). În regiunea degetului II pe stânga, se vizualiza un capilar gigant și multiple capilare dilatate – prezente (diametru $>20 \mu\text{m}$ și $\leq 50 \mu\text{m}$), capilare cu morfologie anormală (imaginea 2). De asemenea, au fost prezente hemoragiile și sludging capilar. Acest tablou capilaroscopic este caracteristic pentru fenomenul Raynaud secundar, patternul sclerodermie, faza precoce.

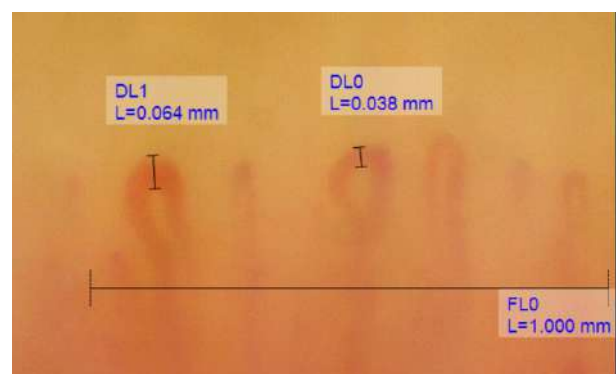


Fig. 2. Aspect capilaroscopic al patului periunghial

Având în vedere indicele de suspiciune înalt pentru scleroză sistemică, pacienta a fost supusă unor examinări mai detaliate, care vizează organele țintă. La examen ecografic bidimensional în M-mode, nu au fost depistate semne de hipertensiune arterială pulmonară. Tomografia computerizată a plămânilor a evidențiat prezența fibrozei pulmonare incipiente. Fibrogastroduodenoscopia a relevat prezența esofagitei catarale. Astfel, a fost stabilit diagnosticul de scleroză sistemică și inițiat tratamentul cu metotrexat, nifedipină. La moment, starea pacientei este cu ameliorare și ea se afla la evidență reumatologică pediatrică.

Discuții. Diagnosticul de scleroză sistemică juvenilă, având în vedere raritatea sa și subtilitatea manifestărilor precoce, este adesea tardiv. El este bazat pe date clinice: este necesară prezența îngroșării și sclerozei cutanate, care nu este limitată la o singură zonă, dar și afectarea viscerală. Diagnosticul este susținut de prezența autoanticorpilor asociați[2, 4, 5].

În 2007 un grup multicentric și multinational – PRES, ACR și EULAR au definit nomenclatura și criteriile de diagnostic a sclerodermiei sistemice juvenile, bazate pe caracteristici clinice și parametri de laborator. La pacienții cu vârsta sub 16 ani, scleroza sistemică este diagnosticată în prezența unui criteriu major și a cel puțin 2 din cele 20 minore. Având o specificitate înaltă, aceste criterii, însă, nu sunt sensibile pentru semnele precoce ale sclerodermiei[4]. Astfel, revizuite în 2013, criteriile au ca scop depistarea pacienților la faze timpurii ale bolii pentru a asigura intervenția terapeutică la momentul oportun (până la apariția schimbărilor ireversibile). Conform acestor criterii prezența îngroșării cutanate proximal de articulațiile MCF este suficientă pentru a stabili diagnosticul de scleroză sistemică. În absența acestui semn, pacienții sunt evaluați conform altor 7 criterii, care au punctaj diferit (de la 2 la 4; pacienții cu scor ≥ 9 sunt clasificați ca sclerodermie sistemică[2]. Fenomenul Raynaud, anormalitățile capilaroscopice și prezența anticorpilor specifici au un punctaj comun de 8 puncte, ceea ce subliniază importanța acestor pentru identificarea pacienților la stadiile incipiente a bolii[6, 7].

Fenomenul Raynaud este, de fapt, manifestarea clinică a dereglărilor microcirculatorii periferice. Are trei faze – faza ischemică, cianotică și eritematoasă. Factorii, precum frigul sau stresul, provoacă vasoconstricția sfinctelor precapilare ale arterelor și arteriolelor digitale, ceea ce determină apariția palidității pronunțate, urmată de cianoză și hiperemie[8].

FR poate fi atât izolat (FR primar), cât și să anticipeze apariția sau să acompanieze debutul sau/și evoluția maladiilor difuze de țesut conjunctiv (FR secundar)[9].

Fenomenul Raynaud secundar este cauzat de injuria vasculară în contextul maladiilor sistemice, ce pot determina dereglări trofice ale țesuturilor.

Capilaroscopia periunghială (CP) este o metodă non-invazivă, care permite vizualizarea microcirculației. La adulți cu FR, explorarea prin CP s-a dovedit de a avea un rol prognostic pentru sclerodermie sistemică, în special când este combinată cu examinarea serologică[8].

Alterările capilarelor periunghiale, care sugerează sclerodermie sistemică nediagnosticată, sunt următoarele: hemoragiile, pierderi capilare, capilare lărgite și capilare gigante. Aceste anomalii sunt caracteristice în mod deosebit sclerodermiei sistemice, dar pot fi vizualizate și în alte colagenoze.[10-12]

Valoare prognostică capilaroscopiei o adaugă și anticorpii antinucleari pe celule Hep-2, care sunt o metodă de screening, folosită pe larg la copii[13, 14]. Titlurile înalte de ANA, sunt sugestive pentru MDȚC, iar anticorpii împotriva a unui sau mai multor antigene extractibile (ENA) sugerează prezența unei colagenoze specifice, precum sclerodermia, sindromul Sjogren, LES. Anticorpii ANA și anti-ENA sunt markeri diagnostici importanți în majoritatea boli reumatice, unele chiar fiind parte din criteriile diagnostice[13].

Concluzie. Evaluarea tuturor pacienților cu fenomen Raynaud prin capilaroscopie și aprecierea nivelului de anticorpi antinucleari facilitează diagnosticul timpuriu al sclerodermiei sistemice și permite inițierea precoce a terapiei de fond, ceea ce are potențial de reducere a complicațiilor la distanță a maladiilor sistemice la copii și minimizează impactul negativ asupra calității vieții.

Bibliografie

1. Trapiella-Martínez, L., et al., *Very early and early systemic sclerosis in the Spanish scleroderma Registry (RESCLE) cohort*. Autoimmunity Reviews, 2017. 16(8): p. 796-802.
2. Van Den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013. 72(11): p. 1747-1755.
3. Herrick, A.L. and F.M. Wigley, *Raynaud's phenomenon*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2020. 34(1): p. 101474.
4. Zulian, F., et al., *The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology*

European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. Arthritis Rheum, 2007. 57(2): p. 203-12.

5. Russo, R.A. and M.M. Katsicas, *Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center.* Pediatric Rheumatology, 2007. 5(1): p. 6.

6. Pain, C.E., et al., *Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring.* Clin Exp Rheumatol, 2016. 34 Suppl 100(5): p. 200-206.

7. Pavlov-Dolijanović, S., et al., *The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients.* Pediatr Dermatol, 2006. 23(5): p. 437-42.

8. Farenhorst, C.A., et al., *Capillary microscopy is a potential screening method for connective tissue disease in children with Raynaud's phenomenon.* Pediatric Rheumatology, 2022. 20(1).

9. Taher, R., et al., *Secondary Raynaud's phenomenon is associated with microvascular peripheral endothelial dysfunction.* Microvascular Research, 2020. 132: p. 104040.

10. Melsens, K., et al., *Standardised nailfold capillaroscopy in children with rheumatic diseases: a worldwide study.* Rheumatology (Oxford), 2022.

11. Piette, Y., et al., *Standardised interpretation of capillaroscopy in autoimmune idiopathic inflammatory myopathies: A structured review on behalf of the EULAR study group on microcirculation in Rheumatic Diseases.* Autoimmunity Reviews, 2022. 21(6): p. 103087.

12. Smith, V., et al., *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmun Rev, 2020. 19(3): p. 102458.

13. Koenig, M., et al., *Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2008. 58(12): p. 3902-12.

14. Paxton, D. and J.D. Pauling, *Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review.* Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2018. 48(3): p. 482-494.

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC – DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTIC PE BAZA UNUI CAZ CLINIC

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

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

DIFFICULT ISSUES IN THE DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ADOLESCENTS (CASE REPORT)

Key words: systemic lupus erythematosus, children, clinical features, autoimmune disorder.

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of unknown cause that can affect the skin, joints, kidneys, lungs, nervous system, serous membranes, and/or other organs of the body. *Objective of the study.* To present a clinical case of a 17-year-old girl with systemic lupus erythematosus and describe the diagnostic features of this condition. *Material and Methods.* The patient was examined prospectively in the Rheumatology Department. Clinical examination, as well as the interview of the patient was performed. The results of laboratory and instrumental investigations were interpreted, the diagnosis was made using the diagnostic criteria mentioned in the international guidelines and national protocols. *Results.* A 17-year-old girl was admitted to the Department of Rheumatology for the first time with complaints of severe weakness, headache, dizziness, icterus of the sclera and skin, pain in the epigastric region and under the right hypochondrium, menstrual irregularities, palpitations, periodic pain in the joints. The duration of the disease is 14 months. On examination, her temperature was 37.5°C, she was pale, and there were bilateral petechiae on the medial side of the forearm. The abdomen was enlarged, and painful on palpation, the symptom of fluctuation was positive. The liver was enlarged, and had a dense consistency, +3 cm below the costal margin. Otherwise, her systemic examination was normal. Laboratory studies revealed anemia, leukopenia, thrombocytopenia, cytolytic and cholestatic syndromes. The level of inflammatory phase reactants was elevated. Autoimmune hepatitis markers were negative. Antinuclear antibodies were positive (1:100), and C3, C4 complement fractions were reduced. Ultrasound and computed tomography data showed progressive diffuse polyserositis. She was diagnosed with systemic lupus erythematosus. Treatment was prescribed according to the national protocol. The girl responded positively to the treatment. At present, paraclinical parameters are within the normal range. *Conclusion.* SLE is an exceedingly complicated disease involving multiple organ systems, and when severe, it requires high-dose drug regimens that can easily complicate the presentation and clinical response. Thus, it is of utmost importance for the involvement of professionals from different fields, depending on the organ systems affected, to form a multidisciplinary team.

РЕЗЮМЕ

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ПОДРОСТКОВ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Ключевые слова: системная красная волчанка, дети, клиника, аутоиммунное заболевание.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое может поражать кожу, суставы, почки, легкие, нервную систему, серозные оболочки и/или другие органы. *Цель.* Представить клинический случай девочки 17 лет с системной красной волчанкой и описать диагностические особенности этого состояния. *Материал и методы.* Пациентка обследована в отделении ревматологии. Проведено объективное клиническое обследование, опрос больного и родителей. Были интерпретированы результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведен дифференциальный

diagnoz с использованием диагностических критериев, указанных в международных рекомендациях и национальных протоколах, установлен клинический диагноз. *Результаты.* Девочка 17 лет впервые поступила в отделение Ревматологии с жалобами на выраженную слабость, головную боль, головокружение, желтушность склер и кожных покровов, боли в эпигастральной области и под правым подреберьем, нарушение менструального цикла, учащенное сердцебиение, периодические боли в суставах. Длительность заболевания 14 месяцев. При осмотре ее температура была 37,5°C, она была бледна, наблюдались петехии по медиальной стороне предплечья билатерально. Живот был увеличен в размере, болезнен при пальпации, симптом флюктуации был положительным. Печень увеличена, плотной консистенции, +3 см ниже реберного края. В остальном ее системное обследование было нормальным. Лабораторные исследования выявили анемию, лейкопению, тромбоцитопению, цитолитический и холестатический синдромы. Уровень реактантов фазы воспаления был повышенным. Маркеры аутоиммунного гепатита были отрицательными. Антинуклеарные антитела были положительными (1:100), комплименты С3, С4 – снижены. Данные ультразвукового исследования и компьютерной томографии свидетельствовали о прогрессирующем диффузном полисерозите. У нее была диагностирована системно красная волчанка. Назначено лечение согласно национальному протоколу. Девочка положительно ответила на лечение. В настоящее время параклинические параметры в пределах нормы. *Вывод.* СКВ является чрезвычайно сложным заболеванием, вовлекающим несколько систем органов, поэтому своевременное распознавание клинических признаков системных заболеваний является необходимым условием правильной маршрутизации пациента и достижения положительной динамики болезни.

Introducere. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie cronică autoimună de etiologie necunoscută care poate afecta orice sistem de organe, cel mai frecvent pielea, articulațiile, rinichii, sistemul nervos, hematologic și cardiovascular [1]. Se caracterizează prin producerea de autoanticorpi multipli. Incidența LES variază de la 0,3 la 0,9 la 100.000 de copii-ani [1,2]. Aproximativ 20% din toate cazurile de LES sunt diagnosticate în primele două decenii de viață și boala este extrem de rară înainte de vârsta de 5 ani [3]. Diagnosticul și tratamentul pacienților cu LES se bazează pe recomandările europene bazate pe dovezi pentru diagnosticul și tratamentul LES [4].

Scopul: prezentarea unui caz clinic cu lupus eritematos sistemic la o fetiță de 17 ani, cu descrierea problemelor specifice în diagnosticarea acestei afecțiuni.

Material și metode. Pacienta a fost examinată prospectiv în cadrul Clinicii de Reumatologie IMSP IM și C. A fost efectuat examenul clinic obiectiv, interviuarea pacientei și a părinților, au fost analizate datele demografice, anamnestice. Au fost interpretate rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale, realizat diagnosticul diferențiat utilizând criteriile de diagnostic menționate în ghidurile internaționale și protocoalele naționale, stabilit diagnosticul clinic și inițiat tratament.

Rezultate. Fetiță în vârstă de 17 ani, pe data de 15.09.2022 spitalizată primar în secția de Reumatologie prin transfer din RTI chirurgicala IMSP IM și C cu acuze la fatigabilitate marcată, icterul tegumentar, al sclerelor, ascita, disconfort abdominal la nivelul rebordului costal drept, cu iradiere posterioară, pastozitate la nivelul membrelor

inferioare, dereglarea ciclului menstrual (pe fondal de terapie suportată cu GCS timp de 11 luni), accese de tahicardie, artralgiile discrete, periodice. Durata bolii din 06/2021, durata bolii 1 an. Debut acut cu fatigabilitate, icterul tegumentelor. Internată în mod repetat în cadrul secției de gastrologie în Spitalul raional. Conform extraselor prezentate copilul este cu diagnoza: Hepatita autoimuna tip I. Anemie prin carenta de acid folic. A urmat tratament după diverse scheme cu Metilprednisolon per os cu doza maxima 48 mg/zi, Prednisolon/Dexametazona intravenos (nu sunt menționate doze, durata de administrare) până în 05.2022, apoi suspendat tratamentul cu GCS și inițiat tratament cu Azatioprina 150 mg/zi, tratament urmat până la internarea curentă. Agravarea stării generale ultimele 3 săptămâni. Anterior, au fost efectuate analize imunologice pentru hepatita autoimună, cu rezultat negativ; de la debut rezultatele analizelor de laborator au relevat prezența sindromului anemic, citolitic și colestatic, trombocitopeniei, leucopeniei. Nivelul reactanților de fază acută a fost sporit. Clinic, de la debut a fost prezent icterul, ascită, fatigabilitatea.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor paraclinice sugestive în dinamică

Parametri de laborator	10.09.22	10.09.22	10.09.22	11.09.22	11.09.22	12.09.22	12.09.22	13.09.22	15.09.22	16.09.22	19.09.22	21.09.22	23.09.22	26.09.22	17.10.22
Hemoglobina, g/l	30	48	68	68	74	61	111		82	78		91	90	89	131
Eritrocite, x 10 ¹² /l	0,77	1,4	2,0	1,8	2,1	1,7	4,1		2,5	2,42		2,8	3,0	2,8	3,56
Trombocite, x 10 ⁹ /l				18	20	22	498			12		501	88	134,4	88
Leucocitele, x 10 ⁹ /l	2,7				3,9	2,4	3,9			2,57		2,8	4	5,2	8,81
Granulație toxică										++		+	+	+	
VSH mm/h										23		25	24	10	12
Ureea, mmol/l	6,84				8,8	7,1		6,1		5,4	6,5	4,9	4,6	6,0	4
Creatinina, mcmol/l	95,8				78	86		105				81	77	79	97
ALAT, U/L	36,4				29,7	36				37,5	58,9	66,3	56,8	48,2	57,3
ASAT, U/L	54,5				38	37				33,3	38,7	39,9	34,3	28,1	36,2
Bilirubina totală, mcmol/l	28,5				6,5	38				24,7	14,9	32	27,4	23,4	29,4
Bilirubina conjugată, mcmol/l	7,9				1,9	12				16,1	2,5	17,2		14,9	10,2
Proteina totală, g/l	48				62	59		58,9		65,6	67	86,1	80,1	73,0	70,2
β-lipoproteidele, unit								36		31		35		31	54
Albumina, g/dL								19,7		25,2	25,7	36,6	37,4	33,2	31,9
Potasiu, mmol/l	5,27				4,5	4,07				4,1		4,49		4,56	3,97
Protrombina, %	65					78		64,3		60,4	50,7	57,1	54,1	58,7	73
Fibrinogen, g/l	3,33				3,77	2,22		2,57		2,13	1,77	2,18	1,74	1,62	2,06
PCR, μg/ml					48			33,3							neg
Feritina, ng/ml								960,3							
Proteinuria 24h											0,01				
Fla Schwartz											77 ml/min/1,73m ²				
NT proBNP, pg/ml												218,9			
Serum amiloid protein, mg/l												3,0			

• Imunoblot: anti ANA pozitiv (1:100), profilul ANA 44-anti OJ intens pozitiv, anti TIF1 gamma echivoc (markeri sugestivi afectării musculare); C3 diminuat, C4 diminuat.

• ECG: tulburare de conductibilitate prin ramura dreaptă a fascicului Hiss;

• Echo cord: insuficiența v.mitrale grad I-II;

• Panendoscopia până la duoden: esofagopatie de reflux gr. I, venele esofagiene longitudinale gr.I; gastropatie

hemoragica; duodenopatie eritematoasă. Reflux duodeno-gastro-esofagian. HTDS Forrest III.

• Tomografie computerizată spiralată a toracelui fără contrast și a abdomenului, bazinului mic cu contrast: date imagistice CT sugestive pentru ascita difuză avansată. Acumulare lichidiană retroperitoneală în spațiul perinefric. Modificări difuze patologice în parenchimul hepatic. Hidrops vezicular. Semne de pancreatită. Splenomegalie. Efuziune pleurală minimală bilaterală, asociată cu atelectazie pasivă minimală.

- USG organelor interne (10/09): ascita pronunțată, hepatomegalie (+1.0 cm), schimbări difuze în pancreas.
- USG pulmonara (10/09): pleurezie pronunțată pulmonară.
- USG organelor interne (16/09): hepatomegalie +2.0 cm, lichid liber subhepatic 113x85 mm în diametru, în jurul vezicii biliare lichid liber, sub splina lichid liber 97x56 mm, splenomegalie +3.0 cm, ecogenitate renala sporita, cu pereții sistemului pielocaliceal îngroșați bilateral; în bazinul mic colecție lichidiană 101x94 mm;
- USG pleurala (16/09)- în cavitatea pleurala lichid liber bilateral: pe dreapta 20 mm, stânga 33 mm.

Luând în considerație acuzele, istoricul bolii, datele de laborator și imagistice a fost stabilit diagnosticul clinic: *Lupus eritematos sistemic, evoluție subacută cu afectare poli organica (sindrom anemic, trombocitopenie, leucopenie, citoliza, poliserozita, fatigabilitate marcata, mialgii, sindrom articular, anomalii autoimune - anti ANA pozitiv 1:100, anti OJ pozitiv, anti TIF1 gamma echivoc, C3, C4 diminuat), grad moderat de activitate scor SELENA-SLEDAI 12 pct. Poliserozita. Cardita lupica. Valvulopatie mitrala cu insuficienta v.mitrale grad I-II. IC CF I NYHA. Nefrita lupica? Hepatita lupica. Hepatosplenomegalie. Ictur tegumentar. Dereglarea metabolismului bilirubinei- hiperbilirubinemie. Anemie carentiala grad II-III.*

S-a inițiat tratament medicamentos cu corticosteroizi sistemici – Metilprednisolon, Plaquenil, Dipiridamol, Metoprolol, Cholutexan, probiotice, vitamine, gastroprotectoare. Copilul a răspuns pozitiv la tratamentul indicat. Parametrii hemoleucogramei și biochimici au revenit în limitele valorilor de referință.

Discuții. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală multisistemică, ocazional – limitată la unul sau câteva organe, diagnosticul fiind stabilit în baza manifestărilor clinice, în prezența unor abnormalități serologice caracteristice. Apariția lupusului eritematos sistemic la copii este foarte rară [5-8]. Incidența anuală 0.36-0.8:100.000 copii și adolescenți. Raport genderic F:M: până la 10 ani 4; după vârsta de adolescență 8:1. LES juvenil este o afecțiune, care se întâlnește rar înainte vârstei de 5 ani. Supraviețuirea este de 95% în 5 ani. Factorii de prognostic rezervat în LES pediatric sunt sexul masculin, debutul precoce și rasa non-Caucasiană. Există multiple diferențe dintre evoluția lupusului cu debut pediatric și cel cu debut la vârstă de adult. Astfel, copii au o boală mai severă în comparație cu adulții și o frecvență mai mare a implicării organelor țintă și evoluție mai agresivă a bolii cu o rată mai mare a implicării renale, neurologice, hematologice. Adesea necesită doze mai mari de GCS și alți agenți imunosupresivi. Lezarea organelor este mai severă, fiind cauzată de agresivitatea bolii și tratamente GCS/

imunosupresive. De asemenea, rată mortalității este mai mare. O altă particularitate este impactul negativ al bolii și tratamentelor asupra creșterii și dezvoltării psihologice [9].

Cele mai frecvente simptome ale LES sunt următoarele:

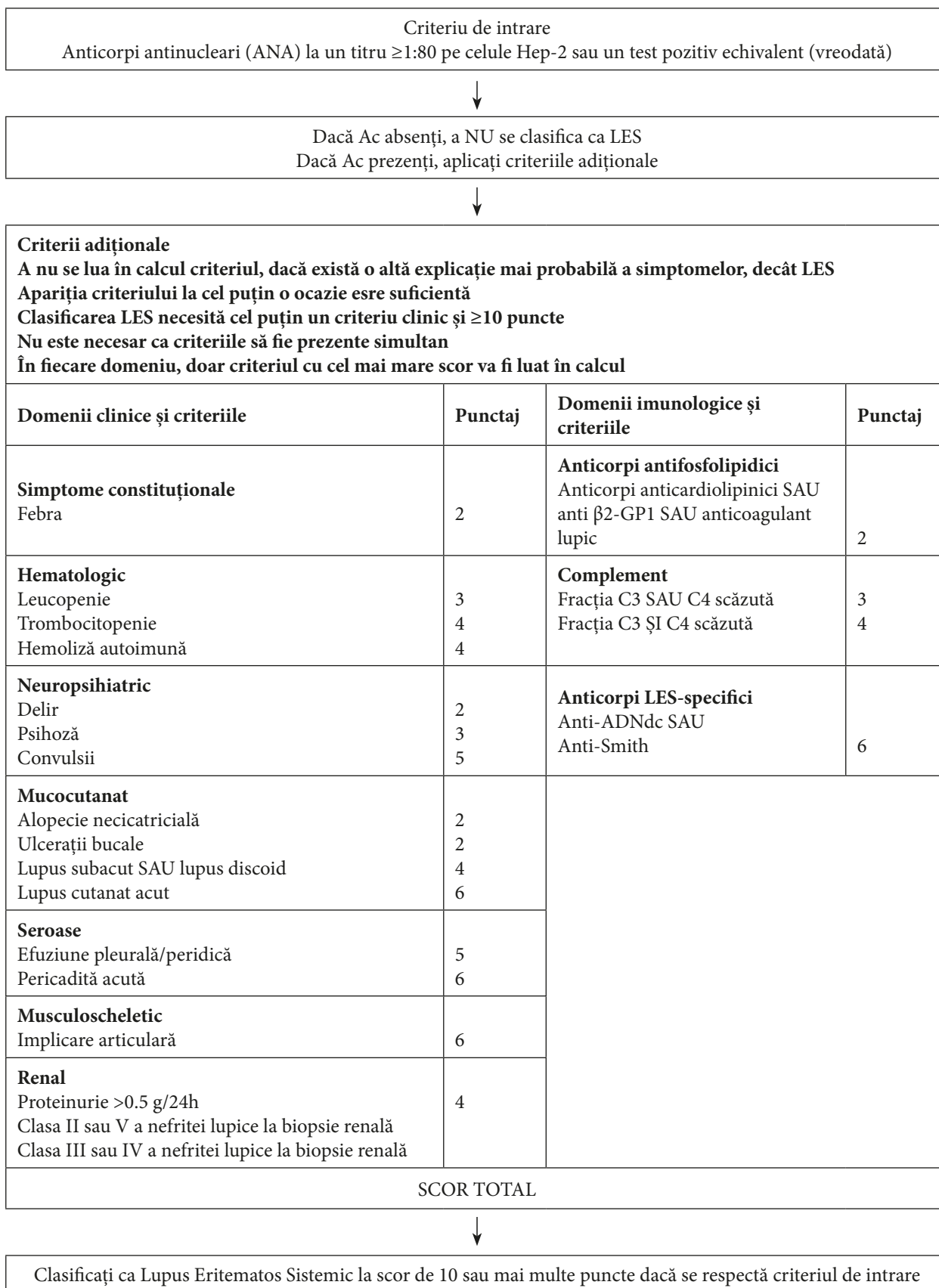
- Constituționale (febră, oboseală, pierdere ponderală): 40-74%;
- Artralgi/artrită: 20-74%;
- Hepatosplenomegalie: 15-74%;
- Afectare renală: 20-82%;
- Rash malar 44-52%;
- Limfadenopatie: 15-30% [9];

Nu există un singur test diagnostic pentru LES, astfel diagnosticul va fi bazat pe aprecierea tabloului clinic, interpretarea judicioasă a investigațiilor paraclinice, precum și pe excluderea altor patologii ce ar putea mima tabloul de LES.

Pacienții pot avea diferite combinații dintre următoarele manifestări clinice: mucocutanate: rash malar, vasculită, rashuri fotosensibile, ulcere orale/nazale, fenomen Raynaud, alopecie, lupus discoid; sistemice: febră, letargie, pierdere ponderală, artralgi; artrită (non-erozivă); renale: proteinurie, glomerulonefrită, hipertensiune, insuficiență renală; gastrointestinale: hepatosplenomegalie, hepatită autoimună, pancreatită, durere abdominală difuză, serozită, colită, dismotilitate esofagiană; cardiopulmonare: pericardită, miocardită, pleurită, boală interstițială pulmonară, hemoragii pulmonare; neuropsihiatrice: cefalee, migrenă, convulsii, depresie, dereglări cognitive, ictus, coree, neuropatii craniene și periferice; hematologice: anemie, test Coombs pozitiv, trombocitopenie, leucopenie; alte: limfadenopatie, simptome oculare (uveită/episclerită/neurită optică/retinopatie), anticorpi antifosfolipidici [9].

Diagnosticul se bazează la criteriile SLICC și SLEDAI. Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană Împotriva Reumatismului (EULAR) au publicat noi criterii pentru clasificarea LES în 2019 (Anexa1) [10-11]. Aceste criterii reprezintă conceptele actuale ale LES și au o specificitate și sensibilitate excelente. Ele înlocuiesc criteriile ACR din 1997 pentru diagnosticul LES [12].

Criterii de clasificare a LES (EULAR/ACR 2019)



Concluzie. Lupusul eritematos sistemic este o boală severă, multisistemică, iar o evoluție severă impune utilizarea dozelor mari de preparate imunosupresive, care la rândul său, pot contribui la agravarea stării pacientului. Astfel, o importanță majoră o are colaborarea interdisciplinară, în dependență de sistemele de organe afectate. Transmiterea rapidă și eficientă a informației de la un specialist la altul îmbunătățește pronosticul pacientului. Adesea, din cauza evoluției severe a bolii, este necesară monitorizarea continuă și ajustarea regimului terapeutic.

Bibliografie

1. Marisa Klein-Gitelman, MD, MPH, Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis, Nov 29, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis8>

2. Horri A, Danesh M, Sadat Hashemipour M. Childhood Systemic Lupus Erythematosus; a Rare Multisystem Disorder: Case Report of a 3-year-old Girl with Oral Involvement as a Primary Sign. *J Dent (Shiraz)*. 2020;21(4):338-342. doi:10.30476/DENTJODS.2019.77699.0

3. Deborah M Levy, MD, Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis, Jun 24, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/childhood-onset-systemic-lupus-erythematosus-sle-clinical-manifestations-and-diagnosis>

4. Groot N, Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017; 14: 183–185. [PubMed] [Google Scholar]

5. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018; 196: 22-30. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045

6. Costagliola G, Mosca M, Migniorini P, CONSOLINI R (2018) Pediatric systemic lupus erythematosus: learning from longer follow up to adulthood. *Front Pediatr* 6:144.

7. Levy DM. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE) 2019: clinical manifestations and diagnosis. Available at <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sleinchildren-clinical-manifestations-anddiagnosis>.

8. Velo-García A, Guerreiro S, Isenberg D. The diagnosis and management of the haematological manifestations of lupus. *J Autoimm*. 2016;139- 160.

9. Helen Foster, Paul A. Brogan, OXFORD SPECIALIST HANDBOOKS IN PAEDIATRICS, PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY, second edition, 2018.

10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep. 78 (9):1151-1159.

11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep. 71 (9):1400-1412.

12. American College of Rheumatology. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Available at <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1997%20Update%20of%201982%20Revised.pdf>. Accessed: August 4, 2021.

