

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE *NICOLAE TESTEMIȚANU*

**TUDOR RUSNAC
MARCU RUDI**

CURS DE PEDIATRIE

Volumul II



Chișinău
2001

616-053.2

R95

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"N. TESTEMIȚANU"

Tudor Rusnac Marcu Rudi

Curs de pediatrie

Volumul II

618/83

lg



Chișinău, 2001

CZU 616-053.2 (075.8)

Aprobat de Consiliul metodic de pediatrie și
Consiliul metodic central al USMF
Nicolae Testemițanu

T.Rusnac, M.Rudi

Curs de pediatrie / Tudor Rusnac, Marcu Rudi; Sub redacția T.Rusnac, M.Rudi;
Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu". – Ch.: S.n., 2001 (F.E.P.
"Tipografia Centrală").

Vol. 2 · – 2001 · – 376 p.

Bibliogr. p.375 (10 tit.)

500 ex.

ISBN 9975-78-109-8

616-053.2 (075.8)

Recenzenți: **P. Stratulat**, șef catedră Neonatologie a USMF *Nicolae
Testemițanu*, profesor universitar, d.h.ș.m.

E. Stasii, șef catedră Semiologie a USMF *Nicolae
Testemițanu*, profesor universitar, d.h.ș.m.

Redactor: **Silvia Vulpe**

ISBN 9975-78-109-8

© C.E.P. "Medicina"

© T.Rusnac, M.Rudi

CUPRINS

PREFAȚĂ	7
PARTEA I. SINDROMUL CONVULSIV LA COPII (T.Rusnac, H.Morari, V.Gordeiciuc, Gh.Railean)	8
Capitolul 1. Sindromul convulsiv la copii	8
1.1. Convulsiile neonatale	15
1.2. Convulsiile sugarului	15
PARTEA II. ENZIMOPATIILE (M.Rudi, A.Marcoci)	23
Capitolul 1. Dereglarea metabolismului proteinelor și aminoacizilor	24
1.1. Fenilcetonuria	24
1.2. Alcaptonuria	25
1.3. Cistinoza	26
1.4. Cistinuria	27
1.5. Leucinoza sau boala siropului de arțar	27
Capitolul 2. Dereglarea metabolismului mucopolizaharidelor (patologia țesutului conjunctiv)	28
2.1. Mucopolizaharidodele (MPZ)	28
2.2. Mucolipidozele	32
2.3. Glicoproteinozele	33
2.4. Gangliozidozele	34
2.5. Sfingolipidozele	36
2.6. Glicogenozele la copii (Boala glicogenă)	40
Capitolul 3. Dereglări ereditare ale metabolismului pigmentar	45
PARTEA III. AFECȚIUNILE TRACTULUI DIGESTIV (T.Rusnac, L.Gasnaș)	48
Capitolul 1. Gastrologia	48
1.1. Gastritele acute (GA)	48
1.2. Gastrita cronică (GC), gastroduodenita cronică (GDC)	49
1.3. Duodenitele	55
1.4. Boala ulceroasă	55

1. 5. Pancreatita acută (PA)	64
1. 6. Pancreatita cronică (PC)	67
1. 7. Colita cronică	71
1. 8. Colita ulceroasă nespecifică	79
Capitolul 2. Hepatologia	87
2.1. Maladiile căilor biliare	87
2.2. Dischineziile biliare	89
2.3. Colecistita acută (CA). Colecistocolangita acută	91
2.4. Colecistita cronică	93
2.5. Litiaza biliară	96
2.6. Hepatitele cronice	98
2.7. Hepatita autoimună	99
2.8. Hepatitele medicamentoase (HM)	102
2.9. Cirozele hepatice	104
PARTEA IV. AFECȚIUNI HEMATOLOGICE (V.Țurea)	113
Capitolul 1. Diateze hemoragice	113
1.1. Trombocitopeniile	122
1.2. Trombocitopatiile	128
1.3. Boala Willebrand	133
1.4. Hemofilia	135
1.5. Sindromul coagulării intravasculare diseminate (CID)	142
1.6. Vasculita hemoragică	149
Capitolul 2. Anemiile hipo- și aplastice	154
2.1. Anemia Fanconi	157
2.2. Anemia Estren-Dameshek	157
2.3. Anemia Diamond-Blackfan sau Aplazia eritrocitară pură	157
2.4. Anemiile aplastice dobândite	158
Capitolul 3. Anemiile hemolitice	162
3.1. Anemii hemolitice ereditare	163
3.2. Anemiile hemolitice, determinate de patologia fermenților eritrocitari	166
3.3. Alte forme de fermentopatii	168
3.4. Anemiile hemolitice ereditare cu dereglarea metabolismului nucleotidelor	169
3.5. Hemoglobinopatiile	170
PARTEA V. NEFROLOGIA (T.Rusnac, H.Morari, S.Dumitraș)	177
Capitolul 1. Pielonefrita	177

Capitolul 2. Cistitele	188
Capitolul 3. Enurezisul	191
Capitolul 4. Glomerulonefrita	194
Capitolul 5. Glomerulopatiile ereditare	210
5.1. Sindromul Alport	210
5.2. Hematuria familială benignă	213
5.3. Sindromul nefrotic congenital	213
Capitolul 6. Tubulopatiile ereditare	214
6.1. Tubulopatii cu poliurie	217
6.2. Tubulopatii cu osteopatii	220
6.3. Tubulopatii cu urolitiază	227
Capitolul 7. Insuficiența renală acută (IRA)	233
Capitolul 8. Insuficiența renală cronică (IRC).....	244
PARTEA VI. AFECȚIUNI ALERGOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE	
(S.Șit, V.Ghețu).....	258
Capitolul 1. Alergologia	258
1.1. Bazele alergologiei	258
1.2. Alergozele respiratorii	262
1.3. Astmul bronșic	268
1.4. Polinozele	282
1.5. Dermatita atopică	283
1.6. Urticaria și edemul Quincke	287
1.7. Reacțiile toxialergice acute	292
1.8. Eritemul exsudativ polimorf	294
1.9. Sindromul Stevens-Johnson	295
1.10. Sindromul Laiel	296
1.11. Alergia medicamentoasă (AM)	299
Capitolul 2. Stările imunodeficitare (SID).....	301
2.1. Imunodeficiențele primare	301
2.2. Imunodeficiențele secundare	304
PARTEA VII. AFECȚIUNILE APARATULUI RESPIRATOR	
(M.Rudi, M.Dacin, G.Eșanu).....	312
Capitolul 1. Bronșite	315
1.1. Bronșita acută simplă.	316
1.2. Bronșita acută obstructivă	318

1. 3. Bronșiolită acută	322
1. 4. Bronșita recidivantă (S.Șciuca)	325
1. 5. Bronșita cronică	329
Capitolul 2. Mucoviscidoza	337
Capitolul 3. Pneumonia acută	341
3. 1. Pneumonia interstițială (PI) (nebacteriană, atipică)	350
3. 2. Pneumonia pneumococică	352
3. 3. Pneumonia streptococică (PStr)	354
3. 4. Pneumonia stafilococică (PS)	355
3. 5. Pneumonii provocate de germeni gram-negativi (PGN)	357
3. 6. Pneumonii abacteriene	358
Capitolul 4. Pneumonia cronică	369

PREFAȚĂ

În volumul II al manualului “Curs de pediatrie” sunt expuse afecțiunile ce țin de gastrologie, hematologie, nefrologie, alergologie, pulmonologie ș.a. Descrierea afecțiunilor s-a făcut în aceeași cheie ca și în volumul I: definiție, etiologie, patogenie, tabloul clinic și paraclinic, diagnosticul diferențial, tratament, profilaxie, prognostic.

Lucrarea a fost elaborată în baza programei de studiu la disciplina dată și este destinată studenților și rezidenților. Sperăm că informația bogată cu privire la etiologia, patogenia, metodele noi de diagnostic și tratament, standardele europene și internaționale în clasificarea afecțiunilor și algoritmul de tratament va fi de un real folos și medicilor practicieni.

Volumele I și II ale prezentului manual sunt un prim pas în elaborarea unui îndrumar ce ar cuprinde toate compartimentele pediatriei. Vom fi recunoscători și receptivi la obiecțiile și propunerile în vederea îmbunătățirii lucrării.

Autorii
Mai, 2001

PARTEA I

SINDROMUL CONVULSIV LA COPII

Capitolul 1. Sindromul convulsiv la copii

Definiție. Prin sindrom convulsiv se înțeleg crizele paroxistice cerebrale legate de o activitate excesivă și hipersincronă a neuronilor corticali și subcorticali, caracterizate prin contracții musculare involuntare tonice, clonice sau tonico-clonice, asociate sau nu cu manifestări neurovegetative, senzoriale, psihice și tulburări de conștiință.

Incidența și epidemiologia. În S.U.A. și Europa aproape 0,5-1% din copii au avut convulsii ocazionale, provocate de un episod metabolic acut sau un ictus neurologic, preferențial în perioada neonatală. 24% din copiii ce se adresează în staționarul pediatric au avut în anamneză accese convulsive (Menkes, 1991). Convulsiile febrile sunt diagnosticate în Europa și S.U.A. în 2-4% de cazuri, în timp ce incidența lor variază între 1% în China și 8% în Japonia, 14% pe insulele Guam (Hauser V. A., 1994). În Moldova acest procent, probabil, este mai mare, deoarece fiecare al 3-lea copil până la vârsta de 3 ani face cel puțin un acces convulsiv.

În ordinea descrescătorii importanței, cauzele convulsiilor se plasează astfel:

- encefalopatiile hipoxicoischemice (32-56% cazuri);
- convulsiile cauzate de tulburări metabolice (hipocalciemie, hipoglicemie, deficit de vitamina B₆, aminoacidopatii, tulburări ale metabolismului glucidic, lipidic, hiperbilirubinemie);
- encefalopatiile toxico-metabolice;
- malformațiile cerebrale;
- cauze neprecizate.

Actualitatea problemei. Convulsiile ocupă un loc important în patologia de urgență a copilului, în special a sugarului. Dacă la convulsiile accidentale (neepileptice) le adăugăm și pe cele recidivante (epileptice), atunci problema

convulsiilor în copilărie capătă o importanță deosebită, cu implicații sociale și de sănătate publică.

Sindromul epileptic și starea de rău epileptic sunt cauzele principale ale invalidizării și mortalității copiilor de vârstă fragedă. Invalidizarea psiho-neurologică în Republica Moldova constituie 70% din numărul total de copii invalizi (I. Ilciuc, 1998).

Frecvența convulsiilor în copilărie este cu atât mai mare cu cât vârsta copilului este mai mică.

Factorii ce favorizează convulsiile la sugari sunt următorii (după Burdea, 1981):

a) Mielinizarea insuficientă a căilor nervoase, ceea ce duce la o izolare imperfectă a neuronilor, descărcările sincrone producându-se în acest caz cu multă ușurință.

b) Dezvoltarea rapidă a creierului, care induce hiperemie și așa-zisul “edem fiziologic” exprimat prin debitul circulator de 65% la copii, față de 15% la adult, în stări patologice acesta crește și mai mult.

c) Instabilitatea neuro-vegetativă, care duce uneori la tulburări bruște de ordin vasomotor, umoral și termic.

d) Configurația spațiului subarahnoidian, care la copil fiind mic induce instalarea rapidă a hipertensiunii intracraniene.

Etiologie. Convulsiile și epilepsia au cauze extrem de variate, ele putând fi expresia unei afecțiuni a sistemului nervos central (SNC), consecința unei boli infecțioase de altă localizare, sau a unui dezechilibru dismetabolic. Principalele cauze ale sindromului convulsiv la copil sunt prezentate în continuare.

Clasificarea etiologică a convulsiilor neonatale

(V. Popescu, 1989)

I. Convulsii metabolice:

1. Convulsii hiperglicemice.
2. Convulsii hipocalciemice.
3. Convulsii hipomagneziemice.
4. Convulsii hipo- și hipernatriemice.
5. Convulsii din anomaliiile metabolice ale aminoacizilor.
6. Convulsii din anomaliiile metabolice ale glucidelor.
7. Convulsii din anomaliiile metabolice ale lipidelor.

8. Convulsii din carența de Piridoxină.
9. Convulsii din hiperbilirubinemiile neonatale.

II. Convulsii din encefalopatiile hipoxicoischemice și hipoxico-traumatice.

III. Convulsii toxice:

1. Sindromul de deprivare de la mame toxicomane (alcool, morfină, etc.).
2. Administrarea de anestezice locale mamei în cursul nașterii.

IV. Convulsii cauzate de infecții:

1. Infecții intrauterine.
2. Septicemii neonatale (ombilicale, etc.).
3. Tetanos neonatal.

V. Convulsii cauzate de anomalii cerebrale:

1. Disgenezii cerebrale.
2. Incontinența pigmentilor.

VI. Convulsii de etiologie necunoscută:

1. Convulsii familiale ale nou-născutului.
2. Convulsii de ziua a 5-a.

Clasificarea etiologică a sindroamelor epileptice la copiii de vârstă fragedă (V. Popescu, 1989)

I. Convulsii în urma edemului cerebral acut:

1. Viroze.
2. Pneumonii.
3. Infecții intestinale.
4. Intoxicații acute;
5. Glomerulonefrite.
6. Hepatita acută și alte encefalopatii acute.

II. Convulsii cauzate de dereglări metabolice și nutriționale: tetanie hipocalciemică rahitogenă; hiperventilație; hipomagneziemie; hipo- și hipernatriemie; alcaloză; hipoglicemiile; comă insulinară; disfuncții endocrine: hipopituitarism, hipotiroidism, hipoparatiroidism, deficit de ACTH, boala Addison, hiperinsulinemie, tumori ale celulelor Langerhans - insulinitism; bolile congenitale de metabolism; hiperamoniemie, tulburări ale metabolismului aminoacizilor, glucidelor, lipidelor etc.

III. Convulsii cauzate de intoxicații exogene: cu substanțe organo-fosforice, etilenglicol, CO_2 , Pb, intoxicații medicamentoase.

IV. Convulsii în urma ischemiei cerebrale:

- a) în caz de șoc - colaps;
- b) sindromul sinusului carotidian;
- c) tulburări de ritm cardiac: sindrom Morgagni-Adams-Stokes, sindrom Jerwell, tahicardiile paroxistice supraventriculare.

V. Convulsii cauzate de maladiile cerebro-vasculare și hemoragiile intracraniene:

- a) anomalii congenitale sau dobândite ale hemostazei și coagulării - purpura trombocitopenică, hemofilia, sindromul CID, malignități hematologice (leucemia, anemia aplastică, etc.);
- b) malformații arterio-venoase cerebrale;
- c) embolii cerebrale, maladii congenitale de cord, endocardita septică, stenoza mitrală cu fibrilație atrială și tromboza atriului stâng, embolii gazoase, embolii grăsoase;
- d) tromboze vasculare intracraniene (vasculite cerebrale reumatice, boala Kawasaki), hemocistinuria, sindromul Moshcovitz, deshidratări acute la sugari (creier uscat);
- e) encefalopatia hipertensivă sau sindromul hipertensiv (hiperhidratarea creierului).

VI. Convulsii cauzate de infecții intracraniene:

- a) meningitele bacteriene și virale;
- b) encefalitele acute: encefalitele acute de etiologie bacteriană (tuberculoza, tusea convulsivă), virală (rujeolică, herpetică, enterovirotică, ECHO, Coxsakie, rabică, mononucleoza infecțioasă); rickettsiană, parazitară, toxoplasmodică, malarică, postvaccinală, alergică;
- c) abcese cerebrale;
- d) tromboflebitele sinusurilor venoase intracraniene în caz de septicemii;
- e) invazii parazitare cu localizare cerebrală - cisticercoza, echinococoza, ascaridoza.

VII. Convulsii cu traumatism craniocerebral:

- a) comoții, contuzii, compresii cerebrale;
- b) edem cerebral acut posttraumatic;
- c) hemoragii intracraniene posttraumatice: hematom epidural, subdural, intracerebral, hemoragii subarahnoidiene, intraventriculare.

VIII. Tumori cerebrale cu localizare supratentorială.**IX. Convulsii în urma insolăției și hipertermiei.**

X. Convulsii cauzate de insuficiența suprarenală acută și hepatică acută.

XI. Convulsii cauzate de tulburările homeostazei oxigenului:

a) anoxia acută (asfixia, anestezia de inhalație etc.);

b) hiperoxia;

c) tetania de hiperventilație.

XII. Convulsiile funcționale psihogene:

a) crize de afect, spasmul hohotului de plâns;

b) crize convulsive de isterie.

Patogenia și substratul fiziopatologic al convulsiilor copilului

Mecanismele generale de producere a crizei convulsive. Indiferent de natura lor, epileptică sau neepileptică, "accidentală", convulsiile copilului au la bază descărcări bioelectrice anormale, ritmice și hipersincrone ale neuronilor corticali și subcorticali.

Descărcările neuronale anormale sunt expresia modificărilor de excitabilitate ale acestora ca urmare a unor perturbații ale homeostazei mediului extracelular perineuronal (cauzele extracerebrale de convulsii) sau a unor perturbații metabolice neuronale datorate fie implicării neuronilor în procesele inflamatorii cerebrale, fie unor anomalii metabolice ereditare, fie unor cauze necunoscute (convulsii idiopatice, criptogene sau genuine). În unele cazuri se realizează o solicitare cerebrală anormal de intensă; în altele cauza declanșatoare a convulsiilor este pragul de excitabilitate anormal de scăzut, dobândit sau determinat genetic, care produce descărcări convulsivante. La baza scăderii pragului convulsivant stau modificările de excitabilitate neuronală.

Indiferent de cauza convulsiilor, se produc perturbații ale schimburilor ionice transmembranare neuronale (scăderea efluxului ionilor de Na^+ sau exagerarea influxului acestora, depleția K^+ intracelular) care conduc la depolarizarea membranei neuronale, scăderea stabilității electrice a acesteia și creșterea excitabilității neuronale. Odată depășit un anumit prag de intensitate al modificărilor membranare neuronale, se produce suita de descărcări electrice consecutive ale neuronilor din focarul convulsivant, având drept expresie clinică criza convulsivă.

Se consideră că orice convulsie își are sediul într-un focar de excitație neuronală (focar funcțional - fără substrat lezional) sau focar organic.

Descărcările consecutive neuronale din focar pot rămâne localizate

(*convulsii focale*) sau se pot extinde la zone cerebrale învecinate sau în mod difuz (transformarea într-o *criză convulsivă generalizată*).

Stabilitatea neuronilor adiacenți focarului convulsivant este afectată prin acțiunea unei anume substanțe legate de transmiterea excitației (probabil acetilcolina), care induce creșterea permeabilității membranei, modificarea influxurilor și efluxurilor ionilor de Na^+ , depolarizarea membranei, creșterea excitabilității acestor neuroni și “recrutarea” lor în procesul de descărcare anormală.

Ușurința de difuziune a descărcării convulsive din focarul primar este direct legată de intensitatea stimulului inițial și de concentrația de *anhidrază carbonică* din creier și invers proporțional cu eficacitatea mecanismelor inhibitorii.

În general există o tendință normală de autolimitare (“stingere”) a descărcării ritmice convulsivante și de limitare a difuziunii excitației din focarul primar, datorată probabil epuizării metabolice a neuronilor și acțiunii mecanismelor normale inhibitorii, care cresc stabilitatea membranelor neuronale față de excitație (hiperpolarizarea membranelor).

Clasificarea internațională a epilepsiilor, sindroamelor epileptice și tulburărilor critice (Liga internațională de combatere a epilepsiei, 1981)

I. Crize localizate (focale, parțiale):

1. Idiopatice (primare).
2. Simptomatice (secundare).
3. Criptogene.

II. Crize generalizate:

1. Idiopatice.
2. Simptomatice.
3. Criptogene sau simptomatice.

III. Sindroame nedeterminate (cu caracter focal sau generalizat nedeterminat): crize neonatale, epilepsia mioclonică severă a copilului, afazia epileptică dobândită, epilepsia cu complexe “vârf - undă” continuu în timpul somnului.

IV. Sindroame speciale (crize situaționale, ocazionale). Profesorul universitar, dr. hab. în științe medicale I. Ilciuc propune o clasificare practică, accesibilă a stărilor paroxistice la copii, care va facilita selectarea unei tactici terapeutice adecvate.

Clasificarea practică a stărilor paroxistice la copii (I. Ilciuc, 1997)

A. Accese epileptice:

1. Epilepsia genuină (idiopatică).
2. Sindromul epileptic (epilepsie simptomatică în cadrul afecțiunilor neurologice și somatoneurologice).
3. Stare de rău epileptic.

B. Accese neepileptice:

1. Accese lipotimice (sincopile la copii).
2. Accese hipoxicometabolice (în caz de asfixii acute, strangulații, înec, hipocalciemie, hipomagneziemie, hipopiridoxinemie ș. a.).
3. Accese neurotice (spasmul hohotului de plâns, isteria).

Descrierea celor mai importante convulsii la copii

Manifestările cerebrale critice de origine epileptică sau neepileptică pot avea la copii o semiologie foarte variată și pot evolua cu simptome motorii, senzitive, senzoriale, vegetative, psihice, însoțite sau nu de pierderea cunoștinței. Manifestările clinice în fiecare caz aparte depind de nivelul maturității cerebrale și de structurile cerebrale, implicate în procesul patologic.

După caracterul lor convulsiile pot fi clonice, tonice și tonico-clonice.

Convulsiile clonice sunt de scurtă durată, prezentând contracții și relaxări consecutive ale musculaturii asociate cu mișcări ritmice ale membrelor, mușchilor faciali. Convulsiile clonice sunt determinate în general de iritația cortexului cerebral.

Convulsiile tonice prezintă contracții și relaxări musculare mai prelungite, ce determină o poziție forțată a corpului și a membrelor. Convulsiile tonice sunt determinate de iritația structurilor subnucleare ale creierului.

Convulsiile tonico-clonice sunt contracții succesive clonice și tonice ale mușchilor. Contracțiile tonice frecvente trec într-o încordare hipertonică a musculaturii corpului sau diferitelor părți ale acestuia.

Termenul "status epilepticus" se utilizează pentru convulsiile prelungite (mai mult de 20 min) unice sau polimusculare ce apar una după alta cu o așa frecvență, încât cunoștința bolnavului nu se restabilește între episoadele de convulsii.

1.1. Convulsiile neonatale

Aceste convulsii se întâlnesc cu o frecvență de 4-12% din toți nou-născuții, dintre care 75% sunt lezionale și 15% - idiopatice.

Caracteristic pentru aceste convulsii este modalitatea de manifestare, care se deosebește de celelalte vârste prin faptul că este discretă, greu sesizabilă.

Clinic se disting 5 tipuri principale de convulsii neonatale:

1. *Crize clonice multifocale* care trec de la un segment de membru la altul în mod nesistematizat. EEG - focare multiple - vârfuri-undă;
2. *Crize clonice parțiale sau focale* prin leziuni de focar;
3. *Crize generalizate tonice* manifestate prin hiperextensie tonică a membrelor, cu capul proiectat îndărăt; sunt mai frecvente la prematuri;
4. *Crize mioclonice masive*: au prognostic sever, sunt rare;
5. *Crize limitate sau atipice*: cuprind devieri forțate ale ochilor, clipit, mișcări buco-linguale, fenomene vasomotorii, apnee, mișcări de înot sau pedalare.

Evoluție:

- vindecare completă în 50% din cazuri;
- sechele motorii, intelectuale sau epileptice în 40% din cazuri;
- decese în 10-15% din cazuri.

1.2. Convulsiile sugarului

Cele mai frecvente în această perioadă de vârstă sunt convulsiile ocazionale. 3-8% din copii fac una sau mai multe crize ocazionale sub 5 ani (din care 2/3 sunt febrile).

Convulsiile febrile

Frecvența acestor convulsii la copiii sub 5 ani este de 2-5% . Sunt definite ca episoade convulsive indiferent de tip, într-un context febril de peste 38°C, în care febra este singura cauză (se exclud alte cauze febrile în care este afectat SNC).

Infecțiile sunt în 90% din cazuri de origine virală.

Manifestări clinice. *Crizele tonice* sunt însoțite de tulburarea bruscă a cunoaștinței, hipertonia musculaturii axiale cu membrele în extensie, apnee, cianoză perioronazală, contracția maseterilor, ochi revulsionați;

Crizele tonico - clonice se caracterizează prin faza tonică cu durată de 10-12 secunde, urmată de faza clonică cu clonii musculare simetrice și bilaterale, cu scurte relaxări ce durează până la 2 minute; poate apărea rănirea limbii, hipersalivație, incontinență de urină și fecale; faza rezolutivă se caracterizează prin coma postcritică cu respirație profundă, zgomotoasă, midriază bilaterală; în crizele atonice se înregistrează pierderi bruște de tonus muscular timp de câteva secunde, căderea copilului pe piept sau jos.

Pierderea cunoștinței autentificată prin revulsie oculară.

Tulburări neuro-vegetative:

- respiratorii, iregularități de ritm, cianoză;
- vasomotorii (accese de paloare).

Convulsiile febrile simple apar la copii cu anamneză neurologică negativă, la vârsta de la 6 luni până la 5 ani, pe fond de febră; sunt primar generalizate, durează până la 15 minute, nu se mai repetă pe parcursul aceleiași puseu febril.

Convulsiile febrile complicate au o durată de peste 15 minute și apar la copiii mai mari de 10 luni; se repetă în serie în aceeași zi, adesea sunt focale, cu lateralizare, pot genera starea de rău convulsiv, pot rămâne deficite motorii postcritice - paralizia Todd. În 10% din cazuri condiționează dezvoltarea epilepsiei.

Diagnostic diferențial: infecții primare ale SNC, encefalopatie acută, sincopă.

Convulsiile în intoxicațiile acute accidentale sau terapeutice

Aceste convulsii sunt cauzate de: acetilcolină, atropină, adrenalină, alcool, camfor, cafeină, clorpromazină, fenotiazine, izoniazidă, insulină, mentol, nicotină, morfină, piperazină, stricnină, teofilină, ș.a.

Clinic, convulsiile determinate de aceste substanțe, se asociază de obicei, cu comă și alte manifestări neuropsihice, starea de rău convulsiv fiind de asemenea frecvent întâlnită.

Spasmul hohotului de plâns

La vârsta de sugar deseori se întâlnesc accese respirator-afective sau "spasmul hohotului de plâns" declanșat de emoții negative ce provoacă plâns în hohote. În urma hipoxiei se dezvoltă cianoza generalizată, pierderea cunoștinței și chiar convulsii anoxice. Spasmul reflectă o hiperexcitabilitate neuro-reflectorie și deseori apare la copiii cu defecte de educație pe fond de examen neurologic negativ.

Stările de rău convulsiv

Conform definiției acceptate de O.M.S., stările de rău convulsiv sunt caracterizate prin prezența de crize epileptice care persistă un timp îndelungat (mai mult de 20 minute, (crize prelungite) sau se repetă frecvent la intervale scurte și între episoadele de convulsii cunoștința bolnavului nu se restabilește. Stările de rău convulsiv sunt periculoase în primul rând prin dereglarea mecanismului respirației din cauza contracției musculaturii respiratorii, în al 2-lea rând prin dezvoltarea edemului cerebral de o geneză toxico-circulatorie.

Diagnosticul manifestărilor convulsive la copil

Schema de stabilire a diagnosticului cuprinde mai multe etape: anamneza, examenul clinic, examenele paraclinice.

Anamneza trebuie să precizeze antecedentele neurologice familiale, etapele de dezvoltare la care se pot realiza leziuni cerebrale (pre-, peri-, postnatale); traumatismele SNC, intoxicațiile sau alte afecțiuni cu posibil răsunset cerebral, dezvoltarea neuropsihomotorie, eventualele deficite (motorii, senzitive, intelectuale, de vorbire etc.), existența anterioară de convulsii, tratamentele anticonvulsivante anterioare, răspunsul terapeutic; aspectul clinic al crizei (foarte important pentru diagnosticul formei clinice a epilepsiei), comportamentul intercritic.

Examenul clinic. Este obligatoriu un examen clinic general, cu accent pe examenul neurologic al copilului în conformitate cu particularitățile de vârstă. O mare însemnătate prezintă analiza semiologică a perioadei critice. Se va atrage atenția în primul rând asupra simptomatologiei motorii: tipului de fenomene motorii paroxistice (clonice, mioclonice, tonice, tonico-clonice, spasme, accese de atonie); topografiei fenomenelor motorii paroxistice (generalizate, unilaterale, parțiale); cronologiei fenomenelor motorii (vârsta apariției primei crize, durata crizei, numărul crizelor în 24 de ore - săptămânal - lunar - anual); periodicitatea (apariția crizei în timpul zilei, nopții, în cursul anului); fenomenele motorii postcritice (absențe, hemiplegie sau paralizie parțială). Se vor analiza de asemenea tulburările de cunoștință (dacă există), de vorbire.

Analiza semiologică a perioadei intercritice va cuprinde cercetarea eventualelor tulburări motorii, de comportament, dezvoltarea inteligenței, somnului, dezvoltarea personalității, situația la învățătură și comportamentul în familie și în colectiv.

Investigațiile paraclinice sunt utilizate cu scop etiologic pentru a diferenția convulsiile de afectările organice ale SNC (traumatisme, neuroinfecții, tumori, boli vasculare, anomalii congenitale și tulburări de dezvoltare) de cele de geneză metabolică.

Schematic investigațiile paraclinice pot fi împărțite în 3 categorii:

1. Investigațiile de urgență ce trebuie făcute imediat după preluarea în sarcină a cazului.
2. Investigații care trebuie efectuate după sistarea stării de rău convulsiv.
3. Investigații care devin necesare numai în situații speciale, în funcție de datele anamnezei și examenului clinic.

Investigații paraclinice în starea de rău convulsiv tonicoclonică generalizată

(După D. Dragomir, A. Zamfirescu, V. Popescu, 1993)

A. Investigații cu caracter de urgență:

- hemograma;
- glicemia;
- calciemia;
- magneziemia;
- ionograma sanguină;
- determinarea parametrilor echilibrului acido-bazic (testul Astrup);
- gazele sanguine;
- ECG (monitorizare preferabil);
- ureea sanguină.

B. Investigații ce trebuie făcute în toate cazurile, dar după anihilarea stării de rău convulsiv:

- EEG;
- examenul fundului de ochi;
- puncția lombară;
- radiografie de craniu.

C. Investigații speciale, impuse de anumite date anamnestice sau de examenul clinic:

- nivelele serice ale anticonvulsivantelor;
- examene toxicologice (sânge, urină, conținut gastric);
- examene bacteriologice: culturi din LCR, hemoculturi, uroculturi, etc.;

- explorarea funcției hepatice (inclusiv amoniemia);
- explorarea hemostazei;
- cromatografia acizilor urinari sau sanguini;
- tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară a creierului;
- eventual și alte investigații.

Tratamentul convulsiilor accidentale (neepileptice) la copii

Tratamentul de fază acută a convulsiilor accidentale include:

I. Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale (tratament "de reanimare", "de stabilizare"):

Principalele componente ale acestui tratament sunt următoarele:

a) Asigurarea permeabilității căilor aeriene (poziționarea adecvată, prevenirea aspirației limbii și aspirarea sucului gastric).

b) Oxigenoterapie și la nevoie intubație și ventilație artificială.

c) Reechilibrarea hemodinamică și metabolică:

- Copilul va fi plasat pe o suprafață moale, urmărind evitarea unor eventuale traumatisme legate de prezența convulsiilor clonice violente;

- Capul va fi ușor deflecat spre spate pentru a evita căderea posterioară a bazei limbii spre hipofaringe, restabilind calea de circulație a aerului spre laringe și căile aeriene inferioare;

- Secrețiile din cavitatea bucală și fosele nazale se vor aspira rapid, utilizând o sondă de calibru și consistență adecvată. Dacă gura este încheștată, nu se va încerca deschiderea ei forțată. Conținutul gastric se va aspira prin sondă introdusă pe gură sau pe nas, pentru a evita vărsătura și aspirarea intrabronșică accidentală a acestuia;

- Oxigenoterapia devine necesară odată cu apariția cianozei. Se va folosi în acest scop masca sau sonda endonazală sub controlul permanent al presiunii gazelor sanguine;

- Intubația oro/nazotraheală este indicată în caz dacă măsurile terapeutice de mai sus nu asigură menținerea unei funcții respiratorii adecvate.

II. Terapia medicamentoasă anticonvulsivantă trebuie să urmărească în principiu suprimarea cauzelor specifice (tratamentul etiologic, corectarea dezechilibrelor metabolice, terapia antibacteriană și antiedemul cerebral, etc.).

Inițial se va administra o singură substanță anticonvulsivantă, în doze

capabile să atingă o concentrație terapeutică activă și numai după constatarea insuficienței acestora se va încerca administrarea unui alt medicament anticonvulsivant.

Diazepamul este medicamentul cel mai utilizat pentru terapia de atac a convulsiilor la sugar și copilul de vârstă fragedă. Avantajul său major constă în controlul convulsiilor într-un interval scurt de timp (câteva minute de la administrarea intravenoasă). Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) este de 20-90 ore. Durata scurtă de acțiune impune, însă, în cazul riscului crescut de recurență, suplimentarea cu Fenobarbital, la un interval de 15-20 min de la administrarea i/v a ultimei doze de Diazepam. Se va atrage atenția la posibilitatea apariției depresiei respiratorii (chiar la doze anticonvulsivante uzuale de Diazepam) și la faptul că acest medicament manifestă incompatibilitate cu toate lichidele standard de administrare intravenoasă, ceea ce impune injectarea sa direct prin cateter (diluțiile necesare făcându-se cu apă distilată). Doza de Diazepam recomandată la copii este de 0,1-0,2mg/kg administrată i/v lent (într-un interval de 5-10 min.), doza unică – nu mai mult de 5-10mg, indiferent de greutatea copilului (fiola de Diazepam, de import, conține 10mg/2ml).

În caz de lipsă a efectului și absență a efectelor toxice majore, doza de mai sus se poate repeta de 2-3 ori la un interval de 15-30 min între doze.

Diazepamul în soluție de 0,7mg/kg administrat rectal (nu și în supozitoare) poate fi util în terapia de urgență a convulsiilor la domiciliu sau dispensar.

Fenobarbitalul în administrare intravenoasă se utilizează în terapia de atac a convulsiilor infantile. Rata de eliminare din organism este relativ lentă, ceea ce face ca o doză de încărcare de 15-20mg/kg administrată lent i/v să ducă la obținerea de concentrații serice timp de 30 min după injectare.

În statusul convulsiv se recomandă și soluție de oxibutirat de sodiu 20% - 100mg/kg (0,5ml/kg i/v sau i/m). Durata de acțiune 2-4 ore. Se administrează cu ritm scăzut după administrarea soluției de glucoză de 10% cu insulină și preparate de potasiu.

În tratamentul convulsiilor febrile se folosește amestecul lui Sereiski cu efect anticonvulsivant, spasmolitic și care sporește metabolismul celulelor nervoase. Neajunsul acestui amestec constă în dificultatea aprecierii efectului advers al medicamentelor incluse în acest amestec. În așa cazuri se va folosi fiecare preparat aparte (Л. О. Бадалян и др., 1980).

Tratamentul convulsiilor la nou-născuți (P. Joltan, 1989) este orientat împotriva principalelor cauze ale convulsiilor, în special, factorilor metabolici și presupune:

1. - soluție de glucoză de 20% - 2ml/kg i/v;
- calciu gluconic de 10% - 2ml/kg i/v;
- sulfat de magneziu 25% - 0,2ml/kg i/m;
- piridoxină 50-100mg/kg i/v.

2. Tratamentul anticonvulsivant devine necesar în cazul când oxigenoterapia, Glucoza, calciul și Piridoxina nu au dat rezultatul scontat.

3. Baza tratamentului este Fenobarbitalul. Se administrează 10-20mg/kg (de obicei doza este divizată în 2-3 prize).

Fenitoinul poate fi folosit ca al doilea medicament până la o doză de 20mg/kg.

Dacă convulsiile nu cedează se va administra soluție de paraldehydă de 4% pe cale rectală (sau i/v) 2-4mg/kg.

După jugularea convulsiilor se trece la doza de întreținere, care pentru Fenobarbital este de 4-5mg/kg/zi în 1-2 prize (per os sau i/m).

În caz de convulsii prelungite sau care nu cedează tratamentului cu dezvoltarea ulterioară a encefalopatiei hipoxice se va indica Prednisolon câte 1-2mg/kg/zi timp de 3-5 zile.

Pentru a potența efectul anticonvulsiv se indică Pipolfen 2,5% câte 3-4mg/kg i/m, Aminazină 2,5% câte 3-4mg/kg i/m.

Terapia medicamentoasă de rezervă

1. Paraldehydă 4% i/v ori rectal 0,1-0,3ml/kg (cu ulei de masline 1:1). Cei mai mulți autori contraindică administrarea i/v atât din cauza acțiunii iritante locale (asupra venelor), cât și a posibilității apariției hemoragiilor pulmonare (leziuni venoase pulmonare, necroze ischemice și infarctizări).

2. Anestezia generală se aplică ca o măsură de excepție în stările de rău convulsiv, generate de unele encefalopatii acute, metabolice severe, infecții cerebrale.

Tratamentul convulsiilor din edemul cerebral acut (ECA)

1. Osmoterapia: Manitol 1g/kg (efecte adverse - insuficiență renală, tulburări ale metabolismului hidrosalin); Glicerol 0,25g/kg i/v, cel mai bun diuretic pentru copii, se metabolizează în organism - 1g/kg per os; Furosemid 1mg/kg.

2. Pat funcțional cu ridicarea capului cu 30-40° (preîntâmpină staza venoasă).

3. Rece la cap: scutece umede sau ventilator la cap.

4. Limitarea introducerii lichidului în organism cu 50-60% din necesar în primele 1-2 zile.

5. Puncția lombară cu determinarea gradului de hiperhidratare sau hipohidratare extracelulară după tensiunea LCR. Această procedură are importanță primordială pentru a stabili corectitudinea aplicării diureticelor și a terapiei de infuzie.

PARTEA II

ENZIMOPATIILE

Definiție. Enzimopatiile reprezintă o categorie de boli genetice, în marea lor majoritate transmise după modelul autozomal recesiv, cauzate de lipsa unor enzime (lizozomale) cu rol în catabolismul moleculelor complexe de tipul glicolipidelor, glicoproteidelor, mucopolizaharidelor etc. Majoritatea enzimopatiilor au o evoluție gravă sau deosebit de gravă preponderent cu manifestări viscerale, neurologice.

Suspiciunea unei boli de tezaurizare crește în cazul când tabloul clinic asociază următoarele semne:

1. Trăsături dismorfice – aspect grotesc.
2. Hepatosplenomegalie, alterarea funcției hepatice.
3. Manifestări neurologice: retard psihomotor, pierderea achizițiilor, hipotonie sau spasticitate, convulsii, iritabilitate, tulburări de comportament, alterarea funcțiilor psihice.
4. Anomalii scheletice: fracturi patologice, necroza septică, redoarea articulară, dureri osoase, contracturi articulare.
5. Modificări hematologice: limfocite vacuolate.
6. Manifestări oculare: cataractă, opacifierea corneei, atrofie optică, “pata roșie cireșie” maculară, nistagm, cecitate.
7. Surditate de transmisie sau neurosenzorială.
8. Manifestări respiratorii: respirație orală.
9. Retard al dezvoltării somatice sau eșecul creșterii.

Apariția primelor simptome clinice în enzimopatiile ereditare depinde de particularitățile codului genetic, patologiei ereditare date, de vârsta copilului.

Din punct de vedere patogenetic deosebim 3 tipuri de enzimopatii ereditare:

1. Bloc complet de sinteză a unei sau a mai multor enzime în organism.

II. Micșorarea activității unei sau a câtorva enzime determinate genetic.

III. Dereglarea activității biochimice și a altor sisteme ce determină activitatea enzimelor.

Maladiile lizozomale sau enzimopatiile sunt rare, dar în ansamblu apar cu o frecvență de 1: 5000- 1: 10000 de nașteri.

Capitolul 1. Dereglarea metabolismului proteinelor și aminoacizilor

1. 1. Fenilcetonuria

Definiție. Fenilcetonuria prezintă o enzimopatie ereditară însoțită de dereglarea metabolismului aminoacizilor, manifestată clinic prin oligofrenie și alte dereglări psihoneurologice. Această patologie a fost descrisă de Fölling (1934) și se mai numește *boala Fölling*. Patogenetic se definește ca tulburare metabolică ereditară produsă prin absența sau lipsa de activitate a enzimei fenilalaninhidroxilazei, care transformă fenilalanina în tirozină. Ca rezultat sporește concentrația serică de fenilalanină de 20–30 ori și mai mult (peste 20 mg /l, norma fiind 0,7-3,5 mg/l) . Se constată eliminarea excesivă de fenilcetone în urină (acidul hidroxifenilpiruvic, hidroxifenilacetic și hidroxifenillactic), de unde și denumirea bolii – fenilcetonurie. Concentrația fenilalaninei este mărită și în lichidul cefalorahidian.

Nivelul scăzut al tirozinei și concentrația sporită de metaboliți anormali ai fenilalaninei determină efecte toxice și tulburări neuropsihice și psihomotorii.

Tabloul clinic se manifestă prin retard mintal, excitare psihomotorie, hiperchinezii, accentuarea reflexelor tendinoase, convulsii etc. În primele luni de viață manifestările clinice pot lipsi. Semnele oligofreniei sunt evidente la vârsta de 3-4 ani. Din cauza formării insuficiente a melaninei survin culoarea deschisă a părului, tegumente depigmentate, ochi albaștri deschiși, piele uscată și aspră. Este schimbată și comportarea bolnavilor: ei pot fi calmi și sociabili sau invers- excitați, cu caracter impulsiv.

Diagnosticul pozitiv al fenilcetonuriei se bazează pe date anamnestice: (afecțiuni ereditare în genealogie); clinic –debut la sugari cu retard psihomotor; tulburări de comportament; convulsii; miros caracteristic “de

șoarece” al transpirației și urinei; teste de laborator – fenilalanina serică crescută (metoda fluorimetrică, enzimospectrofotometrică și cromatografică); determinarea acidului hidroxifenilpiruvic în urină (testul Fölling) – test screening folosit la examinări în masă a copiilor – la 2 ml de urină proaspăt colectată se adaugă 10 picături de FeCl_3 . În hiperfenilalaninurie urina capătă o culoare albastră-verzuie.

Tratament. Baza tratamentului este dieta: se exclud produsele bogate în proteine – carne, pește, ouă, cașcaval, mazăre, fasole. Cantitatea de fenilalanină în primele 6 luni de viață trebuie să fie de 50-60 mg/kg, ulterior 30-40 mg/kg. Regimul alimentar va consta dintr-o dietă sintetică (aminoacizi puri), hidrolizate de cazeină lipsite de fenilalanină. Dieta se completează conform vârstei cu hidrocarburi sub formă de făinoase și zahăr, legume (fără cartofi), uleiuri (măslina, porumb, arahide), săruri minerale, vitamine și o mică cantitate de lapte – 10 ml/kg.

Dintre preparatele industriale se recomandă: Lofenolac (S.U.A.), Berlophen, Minalen, Cimogran - predestinate pentru sugari; Nofelan (Polonia), “Frenil-Free” (S.U.A.) - pentru copii mai mari. Produsele dietetice se administrează de 3-4 ori pe zi concomitent sau separat de alimentele de bază.

La apariția simptomelor de oligofrenie bolnavilor li se indică nootropice: Nootropil (Piracetam), Cerebrolizină, acid glutaminic, polivitamine etc.

În cazul dereglărilor psihomotorii și neurologice exprimate se indică tratament simptomatic: tranchilizante, sedative, preparate neuroleptice.

Prognosticul depinde de diagnosticul precoce și tratament. În formele grave adaptarea socială este dificilă. Dezvoltarea psihică poate fi normală în cazul diagnosticării bolii până la vârsta de 3 săptămâni cu administrarea tratamentului corespunzător.

1. 2. Alcaptonuria

Definiție. Alcaptonuria este o boala ereditară determinată de dereglarea metabolismului aminoacidului tirozina.

Etiopatogenia. Dereglarea metabolismului tirozinei este cauzată de micșorarea activității fermentului homogentizinaza. Concomitent se micșorează scindarea acidului homogentizinic, care este un produs intermediar normal în metabolismul tirozinei. Ca rezultat sporește conținutul acidului homogentizinic în urină, numit de savantul Bedeker (1859) alcap-ton, de aici și denumirea bolii de alcaptonurie.

Această enzimopatie a fost descrisă în 1584 de Scriboniuc, fiind numită și boala sau sindromul Scriboniuc – Bedeker.

Boala se transmite autozom – recisiv și se manifestă din primele luni de viață.

Tabloul clinic. Un semn caracteristic al alcaptonuriei este culoarea întunecată a urinei (până la negru) după contactul cu aerul. Aceasta este o consecință a procesului de oxidare a acidului homogentizinic din urină cu formarea pigmentului roșu întunecat, cafeniu întunecat sau negru, în dependență de concentrație. Culoarea urinei se intensifica la încălzire, alcalinizare sau tratare cu soluție Nilander.

Starea generală a copilului nu este alterată. Simptomele caracteristice sunt colorația întunecată a pavilioanelor urechilor, aripilor nasului, cerumenului. La vârsta de peste 20-40 ani pot apărea procese patologice în cartilajele și articulațiile membrelor și coloanei vertebrale cauzate de depozitări masive de acid homogentizinic.

Tratamentul. Se indică doze mari de acid ascorbinic în cure îndelungate.

Prognosticul pentru viață este favorabil.

1. 3. Cistinoza

Definiție. Cistinoza este o boală ereditară determinată de dereglarea metabolismului aminoacidului cistina, prin dificultăți ale transportului membranar al cistinei în lizozomi. Boala a fost descrisă în 1903 de Apdergalden și Caugman. Tipul de transmitere este recisiv. Cistinoza se caracterizează prin depunerea cristalelor de cistină în celulele reticulare ale măduvei osoase, ficat, splină, în sistemul limfatic, conjunctivă, cornee.

Tabloul clinic. Apare la sugar: se manifestă cu anorexie, vomă, polidipsie, poliurie rareori gastroenterită cu exicoză. Concomitent se constată retard fizic, malnutriție. Ulterior apar tulburări ale osificării enhondrale cu îngroșarea epifizelor și dezvoltarea deformărilor osoase. Se atestă hipotonie musculară marcată, slăbiciune musculară. Retardul fizic apare după șase luni de viață. Sunt caracteristice dereglările văzului: fotofobia ca rezultat al acumulării cristalelor de cistină în cornee și conjunctivă. La investigarea fundului de ochi cu fanta se determină puncte cu ten metalic.

Date de laborator. Aminoacidurie, glucozurie, hipofosfatemie, anemie.

Tratamentul. În dietă se limitează proteinele ce conțin sulf. Se indică surplus de lichide, produse ce alcalinizează urina. Terapia medicamentoasă e orientată spre micșorarea conținutului de cistină în țesuturi (vitamina C 200 mg în zi, vitamina D 10 –15 UA în zi, Cistiamină, Ditiotreitol).

Prognosticul este nefavorabil, majoritatea bolnavilor decedează în primii 10 ani de viață din cauza insuficienței renale.

1. 4. Cistinuria

Termenul cistinurie definește 2 noțiuni: 1) simptom al sporirii concentrației cistinei în urină și 2) denumirea bolii ereditare, determinate de dereglarea reabsorbției cistinei în canaliculii renali și creșterea concentrației ei în urină. De menționat că concomitent este dereglată reabsorbția altor aminoacizi –lizinei, argininei, ornitinei.

Boala se transmite autozom recisiv. În cistinuria ereditară este dereglată funcția de transport a epiteliului renal, astfel reabsorbția cistinei este foarte scăzută (în normă se reabsoarbe 90 % din cistină). Concentrația cistinei crește considerabil, se formează concremente în rinichi, poate evolua nefrita interstițială, pielonefrita și insuficiența renală.

Tabloul clinic este determinat de afectările patologice ale rinichilor. Boala se poate manifesta la orice vârstă, dar mai frecvent după vârsta de 10 ani.

Tratamentul. Dietă cu limitarea proteinelor ce conțin sulf. În rația alimentară se includ produse ce alcalinizează urina (cartofi și alte legume), ulei vegetal, unt, fructe, dulciuri. Se recomandă surplus de lichide. Se limitează alimentele ce conțin metionină.

Terapia medicamentoasă include Piridoxina, Penicilamina. La indicația chirurgicală se va efectua înlăturarea concremențelor.

Prognosticul este favorabil în lipsa insuficienței renale.

1. 5. Leucinoza sau boala siropului de arțar

Se transmite autozom recesiv cu frecvența de 1:300000, iar la heterozigoți - 1:1250.

Etiopatogenia. Este dereglată etapa de decarboxilare a aminoacizilor valina, leucina și izoleucina, care pătrund în plasma sanguină, lichidul cefalorahidian și urină. Patogenia nu este pe deplin elucidată.

Tabloul clinic. Maladia debutează în a 4-a –a 5-a zi după naștere cu

refuzul sânelui, respirație aritmică, accese de cianoză, hiper- sau hipotonie musculară, convulsii, comă. Urina are mirosul siropului de arțar.

Diagnosticul pozitiv calitativ se efectuează prin amestecul de soluție de FeCl_3 cu urina – apare o culoare albastră întunecată. În plasmă și urină se decelează o concentrație sporită de valină, leucină și izoleucină.

Tratamentul. Măsurile urgente includ exangvinoterapia sau dializa peritoneală. În alimentație se exclud produsele ce conțin acești aminoacizi.

Capitolul 2. Dereglarea metabolismului mucopolizaharidelor (patologia țesutului conjunctiv)

2. 1. Mucopolizaharidozele (MPZ)

Definiție. Mucopolizaharidozele sunt maladii lizozomale de stocaj, cauzate de deficitul hidrolazelor lizozomale: heparan-sulfat (HS), dermatan-sulfat (DS) sau keratan-sulfat (KS). Proteina din structura MPZ este legată de gruparea glican. Deficitele enzimatice pot fi izolate sau combinate. Imposibilitatea hidrolizării acestor substraturi duce la acumularea de mucopolizaharide și eliminarea lor în cantități mari în urină. Mucopolizaharidele sunt parte componentă a țesutului conjunctiv, a organelor, cartilajelor, articulațiilor, lichidului sinovial, corpului vitros, corneei etc. Ele au un rol important în procesul de creștere și regenerare tisulară.

În prezent grupul de mucopolizaharidoze include nu numai malformațiile de dezvoltare ale aparatului locomotor, craniului, feței și altor organe, dar și cardiopatiile congenitale, colagenozele, dermatozele de tip ihtiozic și alte maladii genetice grave.

Caracteristica bolnavilor cu MPZ este destul de tipică: retard în creștere, disproporții scheletale (membrile și gâtul scurte, capul mare), deformări osoase ale coloanei vertebrale, membrilor, craniului, sternului, alterarea funcției articulațiilor mari și mici, inserția joasă a pavilioanelor urechilor, excavația nasului, dinții rari, cariați, macroglosie, hepatosplenomegalie, limfadenopatie (selectiv cervicală). Printre alte simptome pot fi menționate retardul psihomotor, scăderea văzului (opacifierea corneei) și auzului, cardiopatii congenitale.

Tipurile clinico-biochimice de MPZ, numite după numele autorilor care le-au descris:

1. Boala Hurler
2. Boala Hurler/Scheie
3. Boala Scheie
4. Boala Hunter
5. Boala Sanfilippo
6. Boala Marquio
7. Boala Maroteaux-Lamy
8. Boala Sly
9. Keratan- și heparan-sulfaturia

Boala Hurler este cea mai severă dintre MPZ. Se transmite autozomal recesiv (frecvența de 1:1000000 nașteri). La baza afecțiunii stă defectul enzimatic de alfa - L – iduronidază, care condiționează acumularea excesivă de dermatan -sulfat și heparan-sulfat în diferite țesuturi cu eliminarea unor concentrații mari de mucopolizaharide în urină. Defectul genetic pentru deficitul de alfa - L – iduronidază se localizează pe brațul scurt al cromozomului 4.

Tabloul clinic. Boala se manifestă la sfârșitul primului an de viață prin hepatosplenomegalie și retard mintal. După vârsta de un an, trăsăturile fietei capătă caractere grotești: hipertelorism, nas lat “în șa”, gât și trunchi scurt, sprâncene groase cu arcade proeminente, narine largi, frunte proeminentă, rinită cronică, buze groase, macroglosie, urechi implantate jos cu pavilioane deformate, hipertrofie gingivală, dinți rari, vocea răgușită, faciesul inexpressiv, cifoză, mersul particular (ca urmare a anomaliilor coloanei vertebrale), contracturi în flexie ale articulațiilor genunchilor. Mâna în formă de “gheară de pasăre”. Se asociază surditatea mixtă, hernie inghinală, ombilicală, hepatosplenomegalie, leziuni valvulare cardiace, opacifierea corneei. După 2-3 ani acești copii vor avea nanism neproportional.

Examenul paraclinic. Hemograma și medulograma pun în evidență 4 tipuri de celule anormale: celulele Gasser destul de frecvente (limfocite vacuolizate ce conțin o punctație bazofilă centrală); granulațiile Alder-Reilly rar depistate în sângele periferic, dar prezente în citoplasma polinuclearelor, rareori în limfocite și monocite; celulele Buhot (celulele Griffith-Findlay), prezente constant în medulogramă (plasmocite cu numeroase incluziuni citoplasmice vacuolare cu granulație centrală); celulele Gasser II depistate frecvent în medulogramă (celule reticulare cu numeroase granulații mari).

Radiografiile de schelet - anomalii în cadrul dizostozei multiplex.

Electroretinograma - degenerescenta retinală a celulelor cu conuri și bastonașe.

Diagnosticul se bazează pe identificarea excreției urinare crescute de heparan-sulfat și prin deficitul de alfa-L-iduronidază în leucocitele din sângele periferic, în ser sau în fibroblaștii cutanați.

Tratamentul – transplantul medular ameliorează starea copiilor.

Prognosticul – nefavorabil.

Boala Hurler/Scheie – tip I cu transmitere autozomal recesivă, rar întâlnită, cu deficit de alfa-L-iduronidază, cu exces de dermatan-sulfat și heparan-sulfat. Spre deosebire de boala Hurler, are un debut tardiv – la vârsta de 7-10 ani, în unele cazuri la adolescenți și la adulți.

Tabloul clinic se caracterizează prin sindrom dismorfic, nanism, disostosis multiplex, sindrom visceral (vezi boala Hurler). Sindromul neurologic: hidrocefalie, chisturi arahnoidiene, surditate neurosenzorială.

Diagnosticul se bazează pe eliminările urinare crescute de mucopolizaharide acide și deficitul de alfa-L-iduronidază în leucocite și culturi de fibroblaști.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul relativ favorabil: bolnavii pot depăși vârsta de 40 de ani.

Boala Hunter – tip II. Tulburările metabolismului sunt cauzate de defectul enzimei iduronatsulfatazei. Tipul de transmitere – recesiv, cuplat de cromozomul X. Se manifestă prin nanism, hepatosplenomegalie, hernii abdominale, sclerodermie localizată a feței, deformări scheletale minime. Mai frecvent sunt afectați băieții. Este caracteristică hipoacuzia și debilizmul. Longevitatea vieții este de 30-35 de ani.

Date de laborator. Excreție excesivă de dermatan- și heparansulfat cu urina. În fibroblaști este scăzută activitatea hondroitinsulfatazei.

Boala Sanfilippo – tip III, cea mai răspândită mucopolizaharidoză. Se deosebesc patru tipuri biochimice (tipul A cu deficit de sulfamidază, B – cu deficit de N-acetil-, alfa- glucozaminidazei, C – cu deficitul de N-acetiltransferază, D – cu deficitul de N-acetilglucozamin-6-sulfat-sulfatază). Se transmite autozomal recesiv. Gena pentru tipul D este localizată pe brațul lung al cromozomului 12. Genele pentru celelalte tipuri de enzime nu au fost clonate. La sugari retardul mintal este neînsemnat, ulterior progresează debilizmul, până la idioție. Sunt caracteristice trăsăturile crispate

ale fieței, nasul lat “în șa”, splenomegalia, hiperkinezia, limitarea mișcărilor în articulații, opacități în corneea. Nanismul nu este caracteristic. Longevitatea vieții este de 5-10 ani.

Diagnosticul se bazează pe evidențierea nivelurilor urinare crescute de heparan-sulfat și depistarea deficitului enzimatic în lichidul amniotic, în fibroblaștii de cultură.

Tratamentul este simptomatic.

Boala Marquio – tip IV. Se transmite autozomal recesiv și este cauzată de două deficite enzimatice (galactozamino-6-sulfat-sulfataza localizată pe brațul lung al cromozomului 16 (tipul A) și beta-galactozidaza localizată pe brațul scurt al cromozomului 3 (tipul B).

Tabloul clinic. În tipul A este dominat de modificările osoase, nanismul și hiperlaxitatea ligamentară. La vârsta de 6-7 ani creșterea staturală se oprește. Dismorfismul facial este mai atenuat, opacifierea corneei este moderată sau discretă. Surditatea mixtă este constantă și specifică pentru tipul A. În toate cazurile există anomalii dentare. Intellectul este normal sau normal la limita inferioară. Manifestările neurologice sunt expresia sindromului de compresiune medulară, secundară modificărilor osoase. Este caracteristic nanismul disproporțional cu membre relativ lungi, deformări ale toracelui și coloanei vertebrale (lordoză, scolioză), gât scurt, maxilare proeminente. Tabloul clinic în tipul B este atenuat, dominat de modificările scheletice.

Diagnosticul se bazează pe depistarea nivelurilor crescute de keratan-sulfat în urină și pe studiul enzimatic al leucocitelor și fibroblaștilor.

Tratamentul este simptomatic.

Boala Maroteaux- Lamy – tip VI. Se transmite autozomal recesiv și este cauzată de deficitul enzimatic de arilsulfatază B (descriș pentru prima dată de Maroteaux și Lamy în 1963), localizată pe brațul lung al cromozomului 5.

Tabloul clinic devine evident în jurul vârstei de 3 ani: hepatosplenomegalie, dismorfism facial, asemănător cu cel din boala Hurler, dar mai atenuat, opacifierea corneei la vârsta de 10 ani, nanism. Intellectul este normal, dar sunt cazuri cu retard mintal.

Tratamentul – transplantul de măduvă osoasă.

Boala Sly este cauzată de deficitul de beta –glucuronidază (gena este situată pe brațul lung al cromozomului 7); se transmite autozomal recesiv.

Primele semne clinice pot apărea din perioada neonatală sau în mica copilărie.

Tabloul clinic include: sindrom dismorfic discret, hepatosplenomegalie, disostozis multiplex, hernie ombilicală, diastaza dreptilor abdominali, nanism. Retardul mintal se constată după vârsta de 3 ani. Opacifierea corneei este o manifestare rară.

Diagnosticul se bazează pe stabilirea nivelurilor crescute de heparan-sulfat și dermatan-sulfat în urină.

Keratan- și heparan-sulfaturia se caracterizează prin retard psihomotor, scafocefalie, pectus excavatum, retard mintal sever, semne radiologice de disostozis multiplex și excreție urinară crescută de keratan-sulfat și heparansulfat.

2. 2. Mucolipidozele

Sunt descrise patru tipuri distincte ale acestei boli care au elemente clinice comune cu lipidozele și mucopolizaharidozele, dar în care acumularea de lipide și de mucopolizaharide este redusă.

Mucolipidoza I (MLI). Lipomucopolizaharidoza sau sialidoza de tipul II.

Boala este condiționată de un deficit de neuraminidază. Copiii sunt normali la naștere, primele manifestări clinice survenind în primul an de viață: trăsături faciale Hurler-like, disostozis multiplex, retard mintal moderat, visceromegalie, convulsii.

Forma juvenilă de MLI tipul II (galactosialidoza) este urmarea unui deficit primar de beta- galactosialidază și neuraminidază. Debutul poate fi în orice moment al copilăriei.

Tabloul clinic: disostozis multiplex, visceromegalie, retard mintal, dismorfism facial, opacifierea corneei, deteriorare neurologică progresivă și pată roșie-cireșie maculară. Urina conține cantități mari de oligozaharide cu acid sialic terminal și sialoglicopeptide. Activitatea sialidazei glicoproteidelor este deficitară.

Diagnosticul se bazează pe identificarea activității neuroaminidazei în fibroblaști sau leucocite.

Mucolipidoza tipul II (MLII) sau "I-cell disease". Boala este consecința deficitului de UDP-N-acetil-glucozaminil-1-fosfotransferază lizozomală. Boala debutează în primele luni de viață.

Tabloul clinic este asemănător cu cel al bolii Hurler și cu al ganglioziidozei. Pacienții afectați pot prezenta: retard mintal, luxație congenitală de șold, hernie inghinală, hipertrofie gingivală, motilitate redusă, hipotonie, hepatomegalie, tegumente groase și tari, disostozis multiplex. Evoluția este fatală, decesul survine la vârsta de 2-8 ani. Mucopolizaharidele urinare sunt normale, dar sialooligozaharidele urinare sunt crescute.

Gena pentru UDP-acetilglucozaminil-1-fosfotransferază, este situată pe brațul lung al cromozomului 4.

Mucopolidoza III sau polidistrofia pseudo-Hurler. Această boală apare în urma deficitului de UDP-acetil-glucozaminil-1-fosfotransferază, ca și ML II, fiind considerată o variantă mai ușoară a aceleiași entități.

Tabloul clinic: debutul bolii se înregistrează la vârsta de 3-4 ani și se caracterizează prin retard psihomotor, redoare articulară, nanism, disostozis multiplex ușor, discret, hiperplazie gingivală. Opacifierea corneei și nistagmul se întâlnesc mai rar. Nivelurile urinare ale mucopolizaharidelor sunt în limitele normale.

Date de laborator: niveluri crescute de enzime lizozomale serice, activitate scăzută a enzimelor lizozomale din culturile de fibroblaști cutanați. Acești pacienți prezintă incluziuni intracitoplasmice caracteristice.

Tratament specific nu există. Pacienții pot beneficia de tratament ortopedic și simptomatic.

Prognosticul este rezervat.

Mucopolidoza IV (ML IV). Se întâlnește în majoritatea cazurilor la evreii Ashkennazi. După naștere copiii afectați prezintă opacifierea corneei, strabism și degenerescența retiniană. După vârsta de 6 luni se constată sindrom hipoton și retard psihomotor pronunțat. În hepatocite, celulele nervoase, conjunctivă, fibroblaști sunt prezenți corpusculi mari cu material de stocaj. Boala nu beneficiază de tratament specific.

Prognosticul este nefavorabil. A fost semnalat un caz în care pacientul a atins vârsta de 24 de ani.

2. 3. Glicoproteinozele

Reprezintă un grup de maladii rare, din care fac parte: fucozidoza, monozidozele și aspartilglucozaminuria. Toate aceste boli se transmit autozomal recesiv. Enzimele implicate intervin în ciclul de degradare al

oligozaharidelor. Histopatologic se depistează celule vacuolare în aproape toate țesuturile și organele.

Fucozidoza este condiționată de deficitul lizozomal de alfa-fucozidază, gena căreia se localizează la nivelul brațului scurt al cromozomului 1.

Tabloul clinic. Boala debutează în primii doi ani de viață și se caracterizează prin pierderea progresivă a achizițiilor motorii și intelectuale, sindrom hipoton inițial, pe parcurs se dezvoltă un sindrom spastic-tetraplegie spastică, rigiditate de decorticare, anhidroză, cardiomegalie, retard fizic, infecții respiratorii recurente. Majoritatea bolnavilor decedează în jurul vârstei de 6 ani.

Date de laborator. Histologic – celule vacuolare balonizate care conțin materialul de stocaj și care se găsesc în hepatocite, miocard și sistemul nervos central.

Testul sudorii indică valori crescute ale clorului și sodiului. La nivelul SNC s-a constatat acumularea excesivă de oligozaharide și de glicoproteide, conținând fucoze.

Tratamentul este simptomatic.

2. 4. Gangliozidozele

Gangliozidozele sunt sfingolipide, constituenți ale membranelor neuronale și sinaptice.

Gangliozidoza GM2 tipul I (Boala Tay Sachs). În boala Tay Sachs are loc acumularea anormală de gangliozid GM2 (gangliozid normal) în neuronii sistemului nervos central, periferic și autonom, ca urmare a deficitului enzimei β -hexoaminidaza A. Maladia se transmite după tipul autozomal recesiv.

Morfopatologia. Începând cu al doilea an de viață, se poate constata o mărire în volum a creierului cu degenerare chistică a substanței cerebrale albe și atrofia emisferelor cerebeloase. Neuronii sunt reduși, distorsionați, balonizați, cu nucleele situate la periferie. Celulele prezintă vezicule mari cu conținut lipidic. Modificările degenerative ale substanței albe sunt mai accentuate după vârsta de 1 an și 6 luni.

Tabloul clinic. În majoritatea cazurilor boala devine clinic aparentă în primele 3-6 luni de viață, prin hiperexcitabilitate exagerată la stimuli senzitivi și senzoriali (extensie tonică bruscă a capului, trunchiului și membrilor

superioare, apoi se adaugă convulsii mioclonice sau crize de râs nemotivat. Devine evident retardul dezvoltării psihomotorii. Sugarul este hipoton, forța musculară este diminuată, este apatic și absent față de mediul ambiant. În primele 6 luni - deficit vizual.

În al doilea an de viață tabloul clinic de "idiotie amaurotică" este complet constituit și se traduce prin: pierderea achizițiilor neuropsihice, cecitate, mișcări oculare anormale (nistagm deconjugat, convulsii, tetraplegie spastică cu crize de hipertonie tetaniformă, declanșate de stimuli banali).

Date paraclinice. La examenul fundului de ochi se constată pata rosie-cireșie maculară. EEG- descărcări corticale multifocale de vârfuri-unde.

Diagnosticul diferențial se face în special cu boala Sandhoff, boala Niemann-Pick, care asociază pe lângă alte manifestări tabloul clinic neurologic. Majoritatea pacienților supraviețuiesc până în al doilea sau al treilea an de viață.

Tratamentul. Nu există tratament specific. Se folosește terapia enzimatică substitutivă.

Gangliozidoza GM2 tipul juvenil apare după vârsta de 2-3 ani. Clinic se caracterizează prin convulsii, demență progresivă, ataxie, spasticitate. Decesul survine, de obicei, după vârsta de 10 ani.

Gangliozidoza GM2 tipul adult (gangliozidoza GM parțială tipul adult) prezintă deficit parțial de hexozaminidază A. Se transmite autozomal recesiv. Supraîncărcarea cerebrală cu gangliozide GM2 este mai puțin importantă decât în boala Tay-Sachs. Se caracterizează printr-o mare variabilitate fenotipică și este diferă de la caz la caz.

Primele manifestări ale bolii sunt mersul legănat, spasticitatea, ataxia, distonia, atrofia musculaturii proximale. Se asociază deformări ale piciorului, picior scobit, demență, convulsii. În multe cazuri vederea nu este alterată.

Deficitul factorului activator al hexozaminidazelor GM2 determină manifestări clinice asemănătoare bolii Tay-Sachs, dar mai atenuate: convulsii mioclonice, hiperacuzie, degenerescență corticospinală, hipotonie prin afectarea celulelor coarnelor medulare anterioare, retard mintal. Evoluția este de tip neurodegenerativ.

Gangliozidoza GM2 tipul II (Boala Sandhoff) este urmarea deficitului activității hexozaminidazelor A și B. Se produce o supraîncărcare lipidică

la nivelul creierului în cantitate de 300 de ori mai mult decât la normal, activitatea hexoaminidazelor este redusă sub 10% din normal.

Tabloul clinic: hiperacuzie, tulburări de vedere, pată roșie-cireșie maculară, demență progresivă până la decerebrare, eventual megalencefalie, hepatosplenomegalie și manifestări renale.

Gangliozidoza generalizată GM1 (Tipul I,II,III) apare ca urmare a acumulării excesive de gangliozid GM1 în diferite organe, cu preponderență la nivelul SNC.

Tabloul clinic. În forma infantilă de gangliozidoză GM1 modificările sunt prezente la naștere, și anume: facies și extremități edemațiate (semnul godeului absent), trăsături dismorfice, grotești, cu bose frontale, piramida nazală deprimată, urechi implantate jos, buza superioară groasă, largă, maxilare mari, hipertrofie gingivală, macroglosie. La 50% din bolnavi este prezentă pata roșie-cireșie maculară, mai rar corneea este opacifiată și se însoțește de atrofie optică. Nou-născuții stagnează în greutate și de obicei sunt hipotoni, prezintă retard al dezvoltării psihomotorii. Extremitățile sunt late, degetele sunt scurte, cifoscolioză, hipoplazia vertebrelor lombare, osteofite, evidente clinic și/sau radiologic. Adesea se asociază hiperacuzia, ca în boala Tay-Sachs.

Convulsiile apar după vârsta de 6 luni, iar începând cu al doilea an de viață acestea domină tabloul clinic. La vârsta de doi ani copilul prezintă cecitate, surditate, episoade repetate de rigiditate de decerebrare. Copiii decedează în jurul vârstei de 2 ani.

2. 5. Sfingolipidoze

Angiokeratoma corporis diffusum este determinată de un grup heterogen de mutații care afectează sinteza, prelucrarea și stabilitatea hidrolazei lizozomale α -galactozidaza A. Afecțiunea se transmite după modelul X-linkaj recesiv. Gena pentru α -galactozidaza A se găsește pe bratul lung al cromozomului X.

Prevalența bolii este de 1:40000. Materialul lipidic sub forma sfingolipidelor cu grupări terminale α -galactozil se acumulează în musculatura netedă vasculară, rinichi, cornee, nervi periferici, neuroni și umori.

Tabloul clinic: erupție tegumentară angiectactică punctiformă, afectarea

renală progresivă. Debutul se produce de obicei în copilărie. Leziunile cutanate sunt sub forma unor papule purpurice, dispuse cu precădere la nivelul coapselor și organelor genitale, erupția poate fi prezentă și la nivelul feței.

Caracteristic este prezența de opacități corneene și eventual lenticulare. Manifestările neurologice sunt de tip neuropatie periferică: parestezii cronice ale mâinilor și picioarelor, senzație de arsură a palmelor și plantelor. Manifestările cardiovasculare includ: infarct miocardic, accidente ischemice, insuficiență cardiacă, insuficiență mitrală, stenoză aortică (acestea sunt cele mai frecvente). EKG – semne de ischemie. Ecocardiografia – îngroșarea septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng, prezența prolapsului de valvă mitrală. Pacienții mai în vârstă pot prezenta tulburări psihice grave, psihoze sau demență. Manifestările renale sunt caracteristice bolii. Insuficiența renală progresivă este una din cauzele frecvente de deces.

Diagnosticul se pune pe baza biopsiei de nerv periferic: discontinuitatea fibrelor axonale și tumefierea lor denotă prezența maladiei. Evidențierea deficitului de α -galactozidază A în plasmă sau în fibroblaștii cutanați confirmă diagnosticul.

Tratamentul. Ameliorarea durerilor extremităților se poate obține cu fenitoină. În insuficiența renală – dializă sau transplant renal.

Prognosticul este rezervat. Boala are o evoluție progresivă. Decesul survine ca urmare a complicațiilor cardiovasculare sau insuficienței renale.

Boala Niemann-Pick. Afecțiunile cunoscute sub numele de Niemann-Pick sunt heterogene din punct de vedere al enzimelor implicate și al manifestărilor clinice.

Se cunosc IV tipuri de afecțiuni întrunite sub numele de boala Niemann-Pick:

Tipul A "clasic" este condiționat de deficitul de sfingomielinază, enzimă care în mod normal scindează sfingomielina la nivelul legăturii dintre sfingozină și acidul fosforic. Ca rezultat are loc acumularea anormală de sfingomielină și a altor lipide în diferite țesuturi, inclusiv în cel nervos.

Tipul B se caracterizează prin deficit de sfingomielinază la nivelul ficatului și splinei. Conținutul de sfingomielină la nivelul cerebral este normal.

În tipul C activitatea sfingomielinazei în ficat și splină este normală, iar la nivelul fibroblaștilor cutanați și cerebral este redusă. Boala Niemann-Pick în tipul C se asociază cu o acumulare excesivă de colesterol.

În tipul D activitatea sfinngomielinazei este normală. Caracteristic pentru această formă de boală este teaurizarea masivă de colesterol în ficat și splină.

Tabloul clinic. În boala Niemann-Pick tipul A "clasic", forma infantilă, primele manifestări clinice: hepatosplenomegalie impresionantă, limfadenopatie, retard al dezvoltării somatice și psihomotorii apar la sugari între 3 și 9 luni de viață. Uneori se asociază convulsii (1/3 din cazuri); pata roșie-cireșie maculară apare în 25% din cazuri. Manifestările neurologice includ: hipotonie, areflexie, reducerea vitezei de conducere. Majoritatea copiilor decedează în al doilea an de viață ca urmare a infecțiilor intercurrente.

Tipul B de boală Niemann-Pick se caracterizează prin absența manifestărilor neurologice. Visceromegalia domină tabloul clinic.

Tipul C are o evoluție mai lentă. Copiii afectați sunt normali până la vârsta de 2 ani. Manifestările neurologice sunt predominante și includ: spasticitate, reflexe osteo-tendinoase vii, convulsii recurente tonicoclonice generalizate și mioclonice, ataxie. Decesul survine, de obicei, în prima decadă a vieții

Tipul D de boală Niemann-Pick se caracterizează printr-un tablou neurologic și hepatosplenomegalie, cu debut între 2 și 4 ani. Manifestările neurologice includ: sindrom ataxic, convulsii recurente, retard mintal. Decesul survine în a doua decadă a vieții și mai târziu.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul – nefavorabil.

Boala Krabbe (Leucodistrofia cu celule globoide; lipidoza cu galactocerebrozide; lipidoza cu galactozilceramide). Este o boală rapid progresivă, fatală în prima copilărie, ca urmare a deficitului de galactozilceramidază (galactocerebrozid- β -galactozidază), enzimă lizozomală ce clivează în mod normal galactocerebrozidele în ceramidă și galactoză. Modul de transmitere al bolii este de tip autozomal recesiv, frecvența bolii fiind estimată între 1/100 000 și 1/ 200 000 în populația globală. Debutul se produce, de obicei, până la vârsta de 1 an. Copilul se poate dezvolta normal până la apariția primelor manifestări.

Tabloul clinic. Evoluția bolii Krabbe respectă de obicei trei stadii. În stadiul inițial tabloul clinic este dominat de manifestările neurologice, retard fizic, hiperexcitabilitate la excitanți externi (zgomote, lumină sau o simplă atingere), febră de cauză neprecizată, spasticitatea sau rigiditatea

membrelor și/sau trunchiului. După câteva săptămâni (între 1 lună și 6 luni) se constituie tabloul clinic caracterizat prin sindrom spastic deosebit de sever. Poziția copilului este în opistotonus, cu membrele superioare în flexie și cele inferioare în extensie, apar paroxisme dureroase traduse prin crize de tipăt, reflexele osteotendinoase sunt vii, uneori diminuate, semnele Babinski și Rossolimo – pozitive. În 2/3 din cazuri sunt prezente: atrofia optică, nistagmus și amauroză. Crizele de convulsii sunt tonicoclonice generalizate sau/și tonice, însoțite de modificări EEG. Rareori se constată prezența petei poșii maculare; se asociază retardul dezvoltării somatice, puseurile febrile inexplicabile, crizele de hypersudorație. După câteva luni de la apariția primelor manifestări, copilul este în poziția de opistotonus, reflexele osteotendinoase sunt abolite, bolnavul prezintă surditate și cecitate (stadiul III). Electromiograma evidențiază potențiale de denervare.

Diagnosticul. Confirmarea diagnosticului se obține prin studii enzimatice care evidențiază deficitul de galactocerebrozidază în leucocite, ficat sau în culturile de fibroblaști cutanați.

Tratamentul. Boala Krabbe beneficiază doar de tratament simptomatic.

Evoluția bolii este fatală, decesul survenind după 6-12 luni de la apariția primelor manifestări, de obicei la sfârșitul celui de-al doilea an de viață, foarte rar la 4-10 ani.

Prognosticul – nefavorabil.

Boala Gaucher (glucocerebrozidoza; glucozilceramidoza). Maladia a fost descrisă în 1882 de către Gaucher. Este cea mai întâlnită lipidoză și se caracterizează prin acumularea în celulele reticulare a glucocerebrozidelor.

Patogenie. Enzima glucocerebrozidaza în normă scindează glucocerebrozidele în glucoză și ceramidă și se conține în ficat, splină, rinichi, intestin, creier. În boala Gaucher activitatea acestei enzime scade cu 85% în comparație cu norma.

Deficitul enzimatic de glucocerebrozidază duce la acumularea glucocerebrozidelor în organele bogate în celule reticulare, predominând în splină, sistemul nervos central.

Tabloul clinic. Boala apare la vârsta de 5-8 ani. Sindroamele de bază sunt splenohepatomegalia, sindromul de deteriorare a sistemului osos, mai rar dereglări ale sistemului nervos, ochilor, pielii. Prevalează splenomegalia. Ficatul este puțin mărit fără semne de icter și hipertensiune portală.

Schimbările sistemului osos nu sunt obligatorii și se caracterizează prin dureri, deformații, fracturi patologice, decalcificare. Cel mai tipic pentru boala Gaucher este deformația segmentului distal al femurului sub formă de fus și turtirea (deformarea) vertebrelor lombare. Se pot asocia pigmentația gălbuie sau cenușie a pielii și mucoaselor. Sindromul neurologic poate fi prezent prin opistotonus, strabism, disfație, dereglări respiratorii, oligofrenie, rigiditate musculară, convulsii.

Debutul maladiei este insidios. Starea generală a copilului mult timp rămâne satisfăcătoare, exceptând formele juvenile cu dereglări nervoase exprimate.

Diagnosticul de laborator. În sânge se constată leucopenie, anemie, trombocitopenie. Lipidele serice sunt la nivel normal, însă fracția cerebrozidică a fosfolipidelor este ridicată.

Criteriul de diagnostic principal este depistarea celulelor tipice Gaucher în punctatul măduvei osoase sau splinei. Acestea prezintă celule mari (20-80 microni) cu nucleul deplasat excentric, protoplasma sub formă de rețea cu incluziuni mari vacuolice.

Tratamentul este simptomatic. Se fac încercări de a trata această boală cu preparate enzimice, câpătate prin ingineria genetică.

Prognosticul – rezervat. Bolnavii ating vârsta de 20-30 ani și de obicei mor de cașexie, tromboze, infecții intercurrente.

2. 6. Glicogenoze la copii (Boala glicogenică)

Glicogenozele prezintă afecțiuni condiționate de dereglarea metabolismului glicogenului cu acumularea acestuia în diferite organe.

În dependență de organele afectate se deosebesc 3 forme clinice de glicogenoze: a) hepatică; b) musculară; c) generalizată.

Glicogenoza tip I (boala von Gierke) se produce prin deficit al enzimei glucozo - 6-fosfatază în celule hepatice, renale și intestinale.

Tabloul clinic. La sugar apare vomă, anorexie, hepato- și splenomegalie, steatoree, febră intermitentă, convulsii hipoglicemice.

Date de laborator: hipoglicemie, cetoză, hiperlipemie, creșterea fosfatazelor serice, colesterolului, acidului uric. Cu vârsta apar semne de disproporție a corpului: picioare scurte, tors alungit, capul mare, gâtul scurt, față "de păpușă".

Glicogenoza tip II (boala Pompe) este produsă prin deficiența enzimei 1-4 glucozidaza.

Tabloul clinic este tipic pentru forma generalizată a bolii glicogenice: anorexie, macroglosie, vomă, hipotonie musculară, hepatomegalie, afectarea cordului (cord globulos), dispnee, cianoză, bronșite și pneumonii frecvente, dereglări neurologice (bulbare).

Date de laborator: sporirea transaminazelor serice, acidului uric. Biopsia hepatică și musculară pun în evidență conținut scăzut de 1-4 glicozidază.

Glicogenoza de tipul III (boala Forbes) apare prin deficiența enzimei amilo-1-6 –glicozidază. Clinica este tipică pentru forma generalizată a bolii glicogenice.

Glicogenoza de tipul IV (boala Andersen) se caracterizează prin deficiența enzimei transglicozidaza. Clinica este caracteristică pentru forma hepatică a bolii glicogenice.

Glicogenoza de tipul V (boala McArdle) este condiționată de deficiența enzimei fosforilaza musculară. Glicogenul se depune în mușchi și determină tabloul clinic: slăbiciune musculară progresivă, dureri musculare, crampe tonice.

Glicogenoza de tipul VI (boala Hers). Tabloul clinic este determinat de insuficiența hepatofosforilazei: bolnavul prezintă hepatomegalie marcată, retard statural, hipotrofie.

Glicogenoza de tipul VII (boala Tomson) este consecința deficienței enzimei fosfoglicomutaza în ficat (boala evoluează prin forma hepatică), și în sistemul muscular (forma musculară a bolii).

Glicogenoza de tipul VIII (boala Tarui) este o formă musculară de glicogenoză produsă prin deficiența enzimei fosfofructochinaza.

Glicogenoza de tipul IX (boala Hagg) este rezultatul deficienței enzimei chinafosforilaza. Boala evoluează în forma clinică hepatică.

Glicogenoza de tipul X este determinată de deficitul enzimei pro-teinchinaza. Boala evoluează în forma clinică hepatică.

Glicogenoza de tipul XI se caracterizează prin deficitul enzimei fosfohexoizomeraza. Forma clinică a bolii este cea hepatică.

Tipurile de glicogenoze indicate mai sus se transmit autozom recisiv, cu

excepția tipurilor IV, VI și IX fixate pe cromozomul X . Incidența glicogenozelor nu depinde de sex.

Diagnosticul. Se suspectează în baza manifestărilor clinice (hepatomegalie, cardiomegalie, hipoglicemie, acidoză lactică, hiperlipemie), transaminazele serice sunt sporite.

Tratamentul. Se indică hormoni anabolici, glucocorticosteroizi (stimularea enzimelor neoglucoogenezei), perfuzia de soluții glucozate, preparate ce înlătură acidoza și cetoza. Dieta prevede alimente bogate în proteine și glucide, alimentație fracționată și cantități mici de glucide ușor asimilabile.

Galactozemia este o boală ereditară metabolică cu transmitere autozom recesivă produsă prin deficitul enzimei galactozo-1-fosfaturidiltransferază, mai rar prin deficiența de galactochinază.

Etiopatogenie. Deficiența enzimatică împiedică transformarea galactozei în glucoză. În sânge, organele și țesuturile organismului se acumulează galactoză sub formă de galactoză -1- fosfat ce induce acțiuni toxice grave. Absența enzimei hepatice galactoză -1- fosfaturidiltransferaza și stoparea transformării galactozei în glucoză duce la acumularea în țesuturi și sânge de galactoză -1- fosfat.

Tabloul clinic. Se manifestă încă în perioada neonatală prin tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree). Ulterior apare hepatomegalia, splenomegalia, icter, ascită, hipotonie, hiporeactivitate, cataractă, se stopează dezvoltarea staturo-ponderală și psihomotorie, apare debilitatea mintală progresivă.

Diagnosticul este sugerat de datele clinice și susținut de testul Fölling – creșterea galactozemiei peste 1g % la nou-născuți, glicemie scăzută, absența glicozuriei la proba de încărcare cu galactoză.

Tratamentul. Folosirea alimentelor fără galactoză prin excluderea laptelui și derivațiilor săi. Se recomandă hidrolizate de cazeină, preparate cu lapte lactozat (Galactomin, All-110, O-Lac sau preparate de soia, Nutrisoya, Cho-Free, Nutramigen, Humana SL, Wy-Soya). Cu vârsta în rația alimentară se includ ouă, zahăr, margarină, orez, carne, pește, terci de legume. În formele grave sunt indicate preparate lipotrope și hepatoprotectoare, alcalinizante, tratament de rehidratare.

Prognosticul depinde de diagnosticul precoce și tratamentul complex. Tulburările digestive și creșterea ponderală se supun tratamentului, leziunile oculare și hepatice se ameliorează, dar nu dispar complet. În forme grave de galactozemie prognosticul este nefavorabil.

Intoleranța la lactoză (lactozemia)

Este o boală ereditară, ce se caracterizează prin intoleranța la lactoză ca rezultat al insuficienței sau lipsei lactozei. În urma perturbării scindării lactozei în glucoză și galactoză se dezvoltă lactozemia și lactozuria. Deosebim 2 tipuri ereditare de intoleranță la lactoză.

Tipul I apare în primele zile de viață la primele alimentări cu lapte matern, lapte de vaci sau amestecuri adaptate. La nou-născut apare vomă repetată, scaune lichide frecvente, meteorism, colici abdominale manifestate prin neliniște, țipete și flexarea picioarelor spre abdomen cu pedalaj. În câteva săptămâni evoluiază hipotrofia, glucozuria. Sindromul dispeptic este constant și rebel la tratament antidiareic.

Tipul II de intoleranță la lactoză se manifestă la vârsta de 2 – 3 ani sau mai târziu prin negativismul copilului față de lapte și produse lactate. La folosirea lactatelor apare vomă, diaree, meteorism, dureri abdominale.

Diagnosticul se face prin confruntarea criteriilor anamnestice (debutul simptomelor, tipul de alimentare, antecedente familiale).

Criteriile clinice – vărsături, diaree, deshidratare, meteorism, malnutriție.

Criterii paraclinice – scaune cu aciditate crescută – pH sub 5,5 ($N=5,50-7,4$) și valori crescute de acid lactic peste 50 mg/100 gr ($N =$ urme), acid acetic până la 2 – 3 g/24 ore ($N=$ sub 10-15 mEq/24 ore), prezența lactozei la determinarea cromatografică. Testul de încărcare cu dizaharide cu /sau fără determinarea glicemiei.

Tratamentul. Dieta cu excluderea laptelui și derivaților săi. Se indică amestecuri delactozate All-110, O-Lac, Lactofart, Careolact sau preparat de soia. Folosirea galactozei și glucozei în rația alimentară este bine tolerată.

Prognosticul – favorabil.

Intoleranța la zaharoză

Este o patologie ereditară a metabolismului glucidic, la bază fiind insuficiența enzimei, care scindează dizaharidul zaharoză în glucoză și fructoză.

Tabloul clinic. În alimentație la sân în primele 4-5 luni de viață simptomele lipsesc. Odată cu introducerea complementului în alimentația artificială sau mixtă apar primele semne de boală: scaune lichide frecvente, spumoase, cu miros acru (diaree fermentativă) și aciditate scăzută (pH sub 5,5), rapid se instalează malnutriția, anemia, hipovitaminoza.

Diagnosticul pozitiv se face apariția manifestărilor clinice, proba de încărcare și curba glicemică, prezența zaharozei nescindate în scaune.

Tratamentul are la bază excluderea zaharozei din rația alimentară a sugarului și înlocuirea lui cu glucoză sau dextrin-maltoză.

Prognosticul în caz de tratament precoce corect și de lungă durată este favorabil. Zaharoza se exclude permanent din rația alimentară.

Intoleranța la fructoză (fructozemia)

Este o formă ereditară a dereglării metabolismului glucidic condiționat de insuficiența sau lipsa enzimei fructozo-1-fostat aldolaza. Ca urmare se dereglează scindarea și asimilarea fructozei, care se elimină prin urină – fructozurie. În sânge se acumulează fructoza nescindată (fructozemia) sau derivații scindării incomplete –glucozo-1-fosfat.

Tabloul clinic. Primele simptome apar la sugar odată cu introducerea complimentului din sucuri, legume și fructe sau amestecuri lactate ce conțin fructoză. Apar anorexie, vomă incoercibilă, pierdere ponderală rapidă, paliditate, slăbiciune, icter, hepatomegalie, uneori și splenomegalie, încetinirea staturo – ponderală.

La copiii mai mari intoleranța se manifestă prin hipoglicemie la administrarea fructozei, paloarea imediată a tegumentelor, hipotonie musculară, vomă, sudoripație, pierdere de cunoștință, convulsii.

Diagnosticul se bazează pe determinarea fructozei în urină prin reacția calitativă Selivanov sau cromatografie. Proba cu fructoză se face cu precauție deoarece este posibilă o reacție hipoglicemică gravă. Doza de fructoză administrată trebuie să fie de 0,3–0,5 g/kg. În proba pozitivă nivelul seric de fructoză este mai mare de 1,3 g/l, iar glucoza serică scade sub 0,5 mmol/l.

Tratamentul. În primii ani de viață se indică dieta lipsită de fructoză. Ulterior, odată cu sporirea toleranței la fructoză, rația alimentară se poate modifica. Produsele cu nivel sporit de fructoză sunt: zahărul din trestie și sfeclă, mierea, prunele, caisele, harbul, zmeura, vișinele, morcovul, ridichea, cacaoa. Glucoza, lactoza, dextrin-maltoza – se pot indica. Se recomandă produse lactate, ouă, brânzeturi, produse de panificație, unt, ulei vegetal.

Prognosticul – favorabil.

Sindromul Bassen Kornzweig

Acest sindrom a fost descris de savanții engleji Bassen și Kornzweig în 1960. Prezintă o patologie de transport a lipidelor scindate în intestin. Ca rezultat lipidele se acumulează în celulele epiteliale ale tunicii mucoasei intestinale. Concomitent în organismul bolnavului se constată deficit de proteine, ceea ce duce la formarea lipoproteidelor. Boala se transmite autozom recesiv.

Tabloul clinic. Este caracteristică steatoreea, micșorarea nivelului seric de colesterol, fosfolipide, trigliceride. În hemogramă se determină un semn caracteristic al bolii – eritrocite festonate. Alte semne tipice: degenerarea și pigmentarea retinei oculare, dereglarea coordonării mișcărilor și staticii ca rezultat al degenerării cerebelului. Boala are tendință de progresare continuă.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul este nefavorabil. Către vârsta de 20 de ani bolnavul devine invalid, pierde capacitatea de mișcare și statică.

Sindromul Beztieson-Semann

A fost descris pentru prima dată de savanții austrieci Beztieson și Semann în anul 1961. La originea bolii stă afectarea cromozomilor X, se transmite recesiv. Sunt afectați cu predilecție bărbații.

Tabloul clinic. Obezitate generală marcată, selectivă în regiunea glandelor mamare și a coapselor, retard motoriu accentuat, edemul feței (palpebral) cu îngustarea fisurii oculare, pavilioanele urechilor mari, deformări ale membrilor.

Tratamentul - simptomatic.

Prognosticul - nefavorabil.

Capitolul 3. Dereglări ereditare ale metabolismului pigmentar

Metabolismul pigmentar include procesele de formare, transformare și scindare a pigmentilor – compuși colorați cu diverse funcții. În patologia infantilă importanță deosebită au dereglările metabolismului cromoproteidei hemoglobina și pigmentilor înrudiți: mioglobina, citocromii, catalaza, peroxidaza, fermenții respiratori.

Ca rezultat al scindării hemului hemoglobinei, mioglobinei și citocromului se formează un grup specific de pigmenți, denumiți pigmenți biliari: bilirubina, biliverdina, stercobilina și urobilina, de asemenea proteinele grupei flavoproteidice. În forma oxidată acești pigmenți sunt colorați în galben, iar în formă redusă sunt incolori. În organismul uman sunt și pigmenți din grupa melaninei: ei au culoare cafenie sau neagră și se conțin preponderent în păr, piele, retina ochilor.

Sindroamele ereditare de dereglare a metabolismului pigmentar la copii sunt diverse. Le vom descrie doar pe cele mai frecvent întâlnite și mai bine studiate.

Sindromul Gilbert-Lerbulle

Icterul ereditar nehemolitic, ce se referă la enzimopatii în celulele hepatice, prezintă un deficit ereditar de glucuroniltransferază. Ca urmare are loc pătrunderea bilirubinei indirect prin sânge în celulele hepatice. Boala se transmite dominant recesiv.

Tabloul clinic. Evoluția este intermitentă: perioadele de acutizare ale bolii sunt succedate de remisii cu manifestări clinice minore, acutizarea apare ca rezultat al acțiunii factorilor declanșatori – suprarăcire, surmenaj, abuz de grăsimi, substanțe medicamentoase (sulfanilamide, vicasol etc.). La acutizarea bolii apare icter moderat al pielii, mai accentuat periorbital, pe sclere, bradicardie, cefalee. Bilirubina indirectă serică nu este mărită, iar bilirubina directă în ser lipsește.

Diagnosticul. Prezintă importanță proba de încărcare cu Prednisolon. În prezența sindromului Gilbert-Lerbulle peste 3 ore după administrarea preparatului în sânge se măresc considerabil conținutul de glucoproteide și monoglucuronide libere, iar nivelul diglucuronidelor scade.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul este favorabil.

Sindromul Dubin –Jonson

Sindromul dat prezintă o enzimopatie determinată genetic, transmisă autozom dominant. A fost descrisă de savanții americani Dubin și Jonson în 1954. Se întâlnește în măsură egală la fete și băieți. Apariția icterului este consecința unor tulburări de excreție: regurgitarea bilirubinei conjugate din celulele hepatice în plasmă. Este redusă excreția hepatică a bromsulfaleinei.

Tabloul clinic poate apărea în perioada neonatală sau mai târziu. Concomitent cu icterul se constată hepatomegalie, grețuri, anorexie, slăbiciune, diaree. Masele fecale au culoare obișnuită. În perioada de acutizare sporește bilirubina serică conjugată, uneori urina este colorată de bilirubină și urobilină.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul – favorabil.

Sindromul Crigler-Najar

A fost descris de savanții americani Crigler și Najar (1952) ca sindrom de insuficiență izolată a enzimei glucuroniltransferaza și incapacitatea celulei hepatice de a forma bilirubină – diglucuronid.

Tabloul clinic. Icter manifest în perioada neonatală cu acumulare de bilirubină indirectă în țesuturi și lichide. Ca rezultat al acumulării bilirubinei în SNC adesea evoluează icterul nuclear cu dereglări neuropsihice, uneori cu deces. Nivelul bilirubinei indirecte serice crește până la 20-40 mg % (mmol/l). Bila nu conține bilirubină directă, activitatea transferazelor hepatice nu este mărită, probele funcționale ale ficatului sunt normale.

Tratamentul este simptomatic.

Prognosticul – nefavorabil.

Boala Wilson, sindromul Debre-De Toni-Fanconi, sindromul Lightwood-Albright (acidoza renală primitivă) sunt descrise în compartimentele respective.

PARTEA III

AFECȚIUNILE TRACTULUI DIGESTIV

Capitolul 1. Gastrologia

1. 1. Gastritele acute (G.A)

Definiție. G.A reprezintă un proces inflamator distructiv acut cu afectarea mai ales a mucoasei stomacale, provocat de o intervenție masivă, de obicei de scurtă durată, a unuia sau mai mulți factori nefavorabili.

Etiologie și patogenie. G.A pot fi provocate de factori atât exogeni cât și endogeni, în dependență de care deosebim: G.A primare (exogene); G.A secundare (endogene).

G.A primare pot fi cauzate de factori:

1. Infecțioși - alimente alterate ce conțin stafilococi, salmonele, klebsiele, E. coli, Yersinia.
2. Chimici - substanțe acide și bazice, solvenți chimici, alcool etilic.
3. Medicamente - antiinflamatoare, sulfanilamide, preparate de fier, citostatice.
4. Alergeni alimentari - proteici și neproteici.

GA secundare se dezvoltă pe fond de:

1. Boli infecțioase (afectarea mucoasei stomacale este determinată atât de acțiunea toxinelor, cât și a virusurilor și bacteriilor ce se transmit hematogen):

- a) gripă;
- b) scarlatină;
- c) rujeolă;
- d) pneumonii;
- e) hepatită virală.

2. Insuficiență renală acută.

3. Insuficiență respiratorie acută.

4. Insuficiență hepatică.

5. *Helicobacter pylori*.

Microbii patogeni nimerind în mediul acid al stomacului se distrug, dar o invazie masivă a acestora provoacă o inflamație acută. O afecțiune locală gravă se depistează în gastritele corozive (factori chimici).

Schimbările morfologice în gastritele acute se caracterizează prin inflamație, edem, hiperemie, uneori eroziuni.

Tabloul clinic. Simptomele gastritei acute (erozive) constau în: dureri epigastrice și în regiunea ombilicului, grețuri și vome cu conținut stomacal, mucus, bilă, uneori, sânge, scaune frecvente.

Clinica gastritei acute alergice se asociază cu manifestări generale ale procesului alergic: urticarie, edem Quincke, rinită alergică.

În gastritele acute endogene manifestările clinice sunt șterse prevalând semnele intoxicației generale.

Diagnosticul. Simptomatologia G.A este atât de caracteristică încât diagnosticul nu prezintă dificultăți. O importanță mare o are anamneza, debutul acut după ingerarea de alimente alterate, substanțe chimice, alergeni.

Examenul endoscopic în G.A se manifestă prin hiperemie și edematarea mucoasei stomacale. În forma erozivă lezarea mucoasei este mai profundă.

Tratamentul. Tratamentul gastritelor acute presupune excluderea factorilor etiologici. În gastritele acute toxico-infecțioase și chimice se fac spălături gastrice prin sondă până la ape curate. În primele zile se indică regim hidric abundent (Oralit, Regidron, ape minerale), apoi dieta numărul 1 "a" după Pevzner. În prezența sindromului algic, se indică antispastice miotrope (No-șpa, Papaverin, Galidor), antacide (Almagel, Maalox). Sunt binevenite absorbantele (Smecta, Polifepan). În caz de vomă se indică prokinetice (Motilium, Cerucal).

1. 2. Gastrita cronică (G.C), gastroduodenita cronică (GD.C)

Definiție. Gastrita cronică (gastroduodenita) reprezintă o inflamație cronică recidivantă a mucoasei și submucoasei stomacului (duodenului). G.C și G.D.C le revin 58-65% din patologiiile gastro-enterologice la copii. La 10-15% din copii se întâlnește afecțiunea izolată a stomacului sau duodenului, la 85-90% afecțiunea asociată, fapt ce indică asemănarea mecanismelor patogenice de dezvoltare ale G.C și GD.C.

Etiopatogenia. Există 3 grupe de cauze, conform cărora GD.C și G.C se clasifică în 3 tipuri:

1. *Exogene-infecțioase* provocate de Hp (*gastrita B*), alcătuiesc 85% din G.D.C. Se caracterizează prin afectarea mucoasei în porțiunile distale ale stomacului (antral), hipersecreție, hiperaciditate gastrică, precum și vegetarea la nivelul piloroantral a Hp.

2. *Endogene-autoimune (gastrita A)*. Predomină la maturi (la copii - 1-3% în structura G.D.C). Se caracterizează prin apariția autoanticorpilor specifici față de glandulocitele parietale și desfășurarea unui proces atrofic progresiv primar, fără fenomene inflamatorii de proporție. Procesul se localizează preferențial în regiunea cardiofundală și evoluează cu hipoaciditate, hipergastrinemie și prezența anticorpilor pentru factorul Castle.

3. *Exoendogene (gastrita C)* - chimică, de reflux. Alcătuiește 10-12% din G.D.C.

Tabelul 1

Caracteristica G.D.C (Sydney, 1990)

Adaptată pentru pediatrie

Forma GDC	Etiologia	Localizarea	Endoscopia	Histologia	Secreția	Perioada
Acută	Hp (-)	Antral	Superficial	Inflamație	Normală	Acutizare
Cronică	Hp (+)	Fundal	Eroziv	Atrofie	Mărită	Remisie
Alte tipuri:	Autoimună	Pangastrită	Atrofic	Metaplazie	Micșorată	incompletă
Granulomatoasă	Reactivă	Duodenită		intestinală		Remisie
Eozinofilă	Idiopatică	Antroduodenită	Hiperplastic			
Limfocitară		Gastroduodenită				
Hipertrofică						

Tabloul clinic. Simptomatologia gastritelor cronice (G.D.C) este foarte variată, deoarece ele diferă din punct de vedere etiopatogenic și morfologic. Se disting două tipuri clinice de G.C:

1. *Sindromul dispeptic ulceros.* Tabloul clinic este asemănător celui din boala ulceroasă. Bolnavii acuză dureri de diferită intensitate ce apar până sau la 2 ore după masă; ele pot fi nocturne și sunt suprimate prin alimentație, pirozis, eructații, vome postprandiale, ce aduc ușurare. Pofta de mâncare păstrată. Pot apărea și simptome generale ca astenie fizică și psiho-

emoțională, nervozitate, iritabilitate, cefalee. Palparea abdomenului este dureroasă în regiunea epigastrală și zona piloroduodenală.

La examenul endoscopic se atestă afectarea zonei centrale și a bulbului duodenal (antroduodenită). Caracterul schimbărilor endoscopice poate fi diferit: superficial, hiperplastic, eroziv, cu un edem și hiperemie pronunțată.

Funcția secretorie a stomacului este normală sau mărită. Etiologic acest tip de gastrită este asociat de Hp.

2. *Sindromul dispeptic gastric* se caracterizează prin dureri surde în regiunea epigastrică și în jurul ombilicului, ce apar adesea îndată după mese, mai ales după alimente prăjite, grase. Bolnavii acuză senzații de plenitudine în regiunea epigastrică. Eructații cu aer, greață, vomă. Pofta de mâncare este scăzută. La palparea abdomenului se determină durere în regiunea epigastrică și în regiunea ombilicului.

La examenul endoscopic se determină afectarea fundusului stomacului sau un proces difuz. Semnele de inflamație sunt minime, iar histologic se determină atrofia mucoasei, metaplazie intestinală. Funcția secretorie a stomacului poate fi normală sau micșorată. Acest tip de gastrită după geneză poate fi autoimun sau asociat de Hp.

Mai există forme clinice atipice și asimptomatice. Ca regulă ele manifestă un tablou clinic caracteristic patologiei asociate. Aproape 40% din GC decurg latent asimptomatic fapt ce se lămurește prin lipsa terminațiilor nervoase în mucoasa stomacală și apariția simptomelor din contul dereglărilor motorii (spasme, refluxuri).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial al gastritelor cronice A și B

Criteriile diferențial-diagnostice	Gastrita cronică A	Gastrita cronică B
Localizarea	Fund, corp	Regiunea antrală
Inflamația	Moderată	Pronunțată
Atrofia	Apare inițial în regiunea corpului	Apare treptat în regiunea antrală
Hp	-	+
Anticorpi către celulele parietale	+	-
Secreția stomacală	Micșorată	Normală sau mărită
Gastrinemia	Mărită	Normală sau puțin mărită

Diagnosticul se efectuează în baza:

1. Anamnezei.
2. Examenului clinic.
3. Examenului endoscopic.
4. Ultrasonografiei organelor interne.
5. Metodelor funcționale de examinare a stomacului.
6. Examenului radiologic.

La examenul endoscopic în GC se determină hiperemie în focar sau difuză a mucoasei stomacale, edem, hipertrofia pliurilor. Aceste schimbări sunt asociate cu Hp. Mucoasa stomacală palidă, roz albicioasă, uneori albăstrui, suprafața subțiată, asemănându-se cu limba atrofică, pliurile slab pronunțate, tipice pentru un proces atrofic, gradul căruia poate fi constatat numai la examenul histologic.

Funcția secretorie a stomacului se determină prin mai multe metode:

1. **Sondaj gastric fracționat.** Secreția bazală constituie 26-66 ml, secreția stimulată - 46-90 ml/oră. Debitul acid-bazal (DAB) este de 1,14-2,38 mmol/oră, iar cel stimulat-debitul acid-stimulat (DAS) - 3,2-3,5 mmol/oră.

2. **pH-metria intragastrală.** Valorile normale ale pH-ului în secretul bazal în corpus - 1,5-2,0; în antrum - 6,0-8,0; în secretul stimulat în corpus 1,2-2,0; în antrum - 5,0-8,0.

3. **Reogastrografia** permite determinarea cu ajutorul unei sonde speciale a rezistenței țesuturilor în mai multe puncte ale stomacului și esofagului. Rezistența este invers proporțională cu funcția clorhidrică a stomacului.

Funcția fermentativă a stomacului se apreciază după nivelul pepsinogenului în sânge și urină. Pepsinogenul plasmei în normă - 70- 100 pmol/l, excreția uropepsinogenului în 24 de ore în normă - 0,3 - 0,8 mg; activitatea proteolitică a uropepsinogenului este 0,2 - 0,07 unități.

Funcția motorie se apreciază în timpul FGDS (refluxuri).

Examenul radiologic baritat în ultimii ani nu se practică, dar e binevenit în aprecierea funcției evacuatorii și în plan de diagnostic diferențiat cu așa maladii ca stenoza pilorului, tumori.

Diagnosticul infecției cu Hp. Se cunosc 2 grupe de metode de diagnostic:

1. Invazive (necesită biopsie):
 - histologice;

- bacterioscopice;
- bacteriologice;
- biochimice (testul ureazei).

2. Neinvazive:

- serologic (tehnica ELISA);
- testul respirator;
- reacția de polimerază în lanț.

Diagnosticul diferențial. Gastrita cronică și gastroduodenita se diferențiază cu boala ulceroasă și cu dereglările funcționale ale stomacului (DFS).

Acestea de la urmă sunt dereglări motorii și secretorii ale stomacului, ce decurg cu manifestări gastrice dispeptice în lipsa schimbărilor morfologice în mucoasa stomacală. Diagnosticul se stabilește la examenul endoscopic.

Boala ulceroasă reprezintă o afecțiune cronică recidivantă caracterizată prin apariția defectului ulceros la nivelul gastroduodenal, însoțit de dereglări funcționale secretorii, motorii și de absorbție ale mucoasei stomacale sau/și duodenale. Diagnosticul se stabilește la examenul endoscopic.

Tratamentul gastroduodenitei este complex și adaptat:

- etiologiei;
- schimbărilor morfologice;
- funcției secretorii;
- funcției motorii.

1. Dieta. Regimul alimentar normocaloric cruțător din punct de vedere mecanic, termic și chimic, funcțional echilibrat, vitaminizat și fragmentat (5-6 prize/zi - masa nr.1 după Pevzner). În caz de secreție stomacală micșorată se prescrie masa nr.2 după Pevzner (supe pe bulion de carne, salate, sucuri, chefir).

2. Tratamentul medicamentos include:

Corecția dereglărilor secretorii:

- a) Antacide (Almagel, Maalox, Gastal);
- b) H_2 histaminolitici (Ranitidin, Famotidin, Nizatidin);
- c) Blocatorii H^+K^+ATP -fazei (Omeprazol, Lansoprazol).

d) În secreția bazală stimulată se recomandă M-colinoblocatorii selectivi (Gastrozepina);

Eradicarea Hp (absența bacteriei o luna de la întreruperea tratamentului):

a) Scheme duble - Omeprazol + antibiotic (Amoxiciclina, Claritromicina sau Sumamed). Durata curei – 2 săptămâni. Schema este indicată în gastroduodenitele cu secreție mărită.

b) Schema triplă - De-nol, Ventrisol + antibiotic (Amoxicilina, Claritromicina sau Sumamed) + Metronidazol. Durata curei - 2 săptămâni. Se recomandă în gastroduodenitele cu secreție normală;

c) Schema cvadruplă - Omeprazol + De-nol + antibiotic + Trihopol. Durata curei - 7 zile. Se recomandă în gastroduodenitele crozive cu secreție mărită.

Corecția dereglărilor motorii: se indică spasmolitice (No-șpa, Papaverin, Galidor). În caz de reflux (RDG sau RGE) se recomandă prokinetice (Cerucal, Motilium, Cizaprid, Prepulsid).

Ameliorarea proceselor metabolice în mucoasa stomacală: se indică vitamine B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₁₂, acid folic, A, E, membranostabilizante (Essențiale forte, Lipostabil), biostimulatori (Carnitin Clorid, Betain, Apilac). Cura de tratament - 1 lună.

Tratamentul substitutiv în formele hiposecretoare: fitoterapie stimulantă - decoct din coada-șoricelului, pătlagină, măceș. Preparate de calciu, acid clorhidric diluat.

În gastritele reactive se indică citoprotectoare - prostaglandinele: Mizoprostol, Enprostil, Saitotec. Citoprotectori indirecți: Biogastron, Carbenoxolon.

Normalizarea statutului neuro-vegetativ: se indică terapia sedativă, decoct din talpa găștei sau Valeriană, Beloid, Bellataminal, adaptogeni (Eleuterococ, Ginseng).

Fizioterapie. În perioada de acutizare se indică electroforeză cu Platifilină sau Novocaină pe regiunea epigastrică, electroforeza cu Calciu sau Brom pe regiunea cervicală. În perioada de remisie se indică aplicații cu parafină, ozocherită, nămol în regiunea epigastrală.

3. În perioada de remisie incompletă și remisie se folosește *fitoterapia* cu plante cu acțiune antiinflamatorie (mușețel, sunătoare, calendulă), astringente (coaja de stejar), stimulante (coada-șoricelului, pătlagină, măceș). Cura de tratament - 3-4 săptămâni.

Dispensarizarea. Copiii cu G.C se iau la evidență pe parcursul a 5 ani. În primul an se examinează de 4 ori, al doilea an - de 2 ori. Metoda de bază

a controlului dinamic rămâne FGDS și determinarea Hp. Ca tratament antirecidivant se folosește terapia antihelicobacter, biostimulatori, polivitamine, fitoterapie, tratament sanatorial.

Prognosticul. În caz de eradicatie a Hp este posibilă însănătoșirea. Persistența Hp duce la progresare cu posibilitatea dezvoltării bolii ulceroase.

Profilaxia. Profilaxia infecției cu Hp presupune respectarea regulilor elementare de igienă, mai ales în spital, transmiterea făcându-se pe cale orală.

1. 3. Duodenitele

Etiologie. Duodenitele pot fi întâlnite în:

1. Inflamație de acompaniament în ulcerul duodenal.
2. Inflamația primară a mucoasei duodenale, aparent fără o cauză, care este cunoscută sub denumirea de duodenită nespecifică, gastroduodenită, duodenită peptică, duodenită cronică. În prezent, duodenita primară este atribuită Hp care se dezvoltă în insulele de metaplazie gastrică din bulbul duodenal și provoacă inflamația mucoasei.

3. Duodenitele secundare unor infecții: TBC, parazitozele (giardia, anchilostoma), virusuri (rotavirusuri, citomegalic, hepatici) sau unele entități cunoscute ca boala celiacă, boala Crohn, pancreatita acută, angicolicile etc.

Clinica. Duodenitele complet asimptomatice sunt rare. Cel mai des se prezintă cu sindrom dispeptic ulceros. Durerea are toate caracterele celei din ulcer, cu ritmicitate, localizare, condiții de apariție, periodicitate, ameliorare la ingestie de alimente.

Diagnosticul se face endoscopic și biptic. Endoscopic sunt vizibile congestia, eroziunile, peteșiile, iar biptic sunt probate inflamația mucoasei duodenale și tipul acesteia. De regulă, în duodenitele primare este prezentă și inflamația antrală, iar Hp este pozitiv.

Tratamentul duodenitelor primare este același ca și al ulcerului duodenal. Durerile cedează la antacide sau inhibitori ai secreției acide. Tratamentul infecției bacteriene ar trebui să ducă la dispariția simptomelor și ameliorarea histologică.

Prognosticul este favorabil

1. 4. Boala ulceroasă

Definiție. Ulcerul gastric și ulcerul duodenal sunt afecțiuni cu etiologie complexă, legate de tulburarea hemostazei locale gastroduodenale, având

ca leziune comună ulcerată, rezultată din autodigestia clorhidropeptică a mucoasei gastrice sau duodenale în punctele de rezistență minimă.

Ulcerul gastric și duodenal pot apărea la orice vârstă. Incidența bolii ulceroase la școlari în Republica Moldova este de 8,3 + 2,0 % (L. Cerempei, 1991). La preșcolari boala ulceroasă se evidențiază la băieții de 1,4 ori mai des decât la fete.

Patogeneza. În patogenia bolii ulceroase rolul principal îl joacă dezechilibrul periodic dintre factorii de agresiune și cei de protecție. La oamenii sănătoși acești factori sunt echilibrați. Când apare afecțiunea se diminuează factorii de protecție sau predomină factorii de agresiune.

Factorii de agresiune:

1. Acidul clorhidric.
2. Pepsina.
3. Refluxul duodenogastral.
4. Sindromul de adaptare metotropă.
5. Infecții.
6. Ereditar.
7. Gastrina.

Factorii de protecție:

1. Secreția mucusului gastric.
2. Secreția bicarbonaților.
3. Vascularizația mucoasei.
4. Procese de restabilire în celule.
5. Prostaglandinele.
6. Gastrina.

În mecanismul dezvoltării ulcerului duodenal rolul principal dintre factorii agresivi îl ocupă acidul clorhidric și pepsina. Producția de HCl și pepsină la copii cu boala ulceroasă a duodenului este de 2 ori mai mare decât la cei sănătoși.

Boala ulceroasă este o afecțiune plurifactorială. În formarea și cronicizarea ei participă:

- factorul alimentar;
- alergia alimentară (afectarea mucoasei gastrice – subatrofia sau atrofia epitelului și vilozităților, diminuarea mucopolizaharidelor neutre în stomac);
- acțiuni medicamentoase (abuzul de droguri ulcerogene, Aspirina, Cortizon, tuberculostaticele, substanțele iodate de contrast, antibioticele cu spectru larg ș.a.);

- factorii neuropsihici ce stau la baza teorii cortico-viscerale a ulcerogenezei a lui K. Băcov și I. Kurțin, 1948. Conform acestei teorii sub acțiunea factorilor psihogeni are loc diminuarea proceselor de frânare în neocortex și iritarea subcortexului, sporirea tonusului nervilor vagus și simpaticus. Aceasta contribuie la majorarea secreției și motricității gastrice, apar spasme, ce duc la tulburări circulatorii și trofice, ulcer;

- dereglările de motricitate ale stomacului și duodenului (Plesis a propus teoria de reflux în patogenia bolii ulceroase a stomacului, conform căreia în dezvoltarea afecțiunii se disting următoarele etape: dereglarea funcției pilorusului, dezvoltarea refluxului duodeno-gastral, alterația membranelor celulare, apariția gastritei cronice și a ulcerului;

- factorii ereditaro-constituționali (grupul sanguin 0(I), antigenul HLA B₅, B₁₅, B₃₅, pepsinogenul I, incapacitatea producerii antigenelor sistemului ABH, care răspund de producerea glicoproteidelor mucusului gastric în 40-50 % și ereditatea predispusă în 34-71 % de cazuri;

- microorganismele (*Helicobacter pylori*).

Tabelul 3

Caracteristica bolii ulceroase

(după A. V. Mazurin)

Localizarea	Perioada	Evoluția	Gravitatea	Complicații
1. Ulcer gastric: a) curbura mare b) curbura mică	1. Faza activă: a) ulcer proaspăt b) epitelizare c) cicatrice	1. Acută 2. Subacută 3. Recidivantă	1. Ușoară (1-2 acutizări/an) 2. Medie (3-4 acutizări/an) 3. Gravă	1. Gastrită 2. Perigastrită 3. Duodenită 4. Stenoză 5. Perforație 6. Penetrație 7. Hemoragie
2. Ulcer duodenal: a) bulbar b) extrabulbar	2. Faza neactivă 3. Remisie clinică-endoscopică			

Tabloul clinic. Simptomatologia clinică depinde de vârsta copilului și de topografia gastrică sau duodenală a ulcerului. Tabloul clinic este mai caracteristic la copiii de vârstă fragedă.

La copilul mic tulburările digestive sunt banale și pot fi reprezentate de dureri abdominale sau genă dureroasă periombilicală. Durerile abdominale

nu iradiază și nu au un orar precis. Ele pot fi însoțite de grețuri, inapetență sau vărsături, uneori hemoragia digestivă superioară (hematemeza și/sau melena) este inaugurală.

La copilul mare simptomatologia clinică începe să se contureze, dar fără să se înregistreze formele tipice adultului.

Sindromul alergic. Durerea abdominală reprezintă principalul simptom. Se întâlnește aproximativ în 80% din cazuri sub formă de dureri abdominale recurente de intensitate variabilă și sediu divers, cel mai frecvent epigastric și periombilical. Cu progresarea afecțiunii sindromul alergic devine mai pronunțat și capătă particularitățile caracteristice pentru boala ulceroasă a duodenului: dureri de foame, care trec după ingerarea hranei, nocturne, târzii – peste 1,5-2 ore după mâncare.

Sindromul dispeptic: pirozis, eructații acide, mai rar se depistează grețuri, vărsături postprandiale. Anorexia este prezența la 45-50 % din bolnavi. Frecvent se constată perioade de constipație alternate cu perioade de diaree.

Sindromul asteno-vegetativ: anxietatea, irascibilitatea, pulsivitatea sau timiditatea sunt prezente mai ales în perioada de debut a bolii.

Examenul obiectiv al bolnavului este deseori sărac, dezvoltarea fizică la majoritatea din bolnavi nu este afectată. Este prezent semnul Lenoir pozitiv, semnul de ciocănaș a lui Mendel, semnul Openhovski, semnul Boas, dureri în punctul Gherbst. Limba este saburată cu un depozit alb-suriu și cu amprente dinților pe părțile laterale.

Tabloul clinic în ulcerele postbulbare duodenale se caracterizează prin dureri pronunțate de foame, ce apar la 3-4 ore după masă. Durerile sunt acute, colicative, lancinante, iradiază în spate, mai rezistente la terapia antiulceroasă. Epitelizarea ulcerului postbulbar durează de 1,5-2 ori mai mult decât a ulcerelor bulbare (50-60 zile) și mai des dă complicații (hemoragii).

Boala ulceroasă a stomacului are particularitățile sale clinice. Mai des durerile sunt precoce postprandiale cu localizare în regiunea epigastrică. Din semnele dispeptice mai tipice fac parte grețurile, eructațiile cu aer sau fetide. Eructațiile acide sau pirozismul sunt foarte rare. Caracteristic este retardul în masa corporală. La palparea abdomenului se constată dureri în regiunea epigastrală sau rebordul stâng. Ritmicitatea sezonieră este necaracteristică.

Examenе paraclinice:

1. *Endoscopia gastroduodenală* are o importanță deosebită în diagnosticul UG și UD, eficiența diagnostică fiind evaluată în 95 % din cazuri. EGDS oferă date privind sediul, forma, mărimea, profunzimea ulcerăției. Caracteristicile endoscopice ale ulcerului gastric: ulcerăția este rotundă sau ovală, rareori lineară, este bine delimitată de mucoasa din jur, care este de aspect normal în ulcerele recente sau prezintă pliuri proeminente și convergente spre craterul ulceros în ulcerele mai vechi. Fundul ulcerului este acoperit cu mucus, detritus celular, format din resturi fibrino-necrotice și granulații fibrino-conjunctive. Localizările mai frecvente ale UG la copii sunt mica curbură și fețele anterioară și posterioară ale stomacului.

UD este localizat mai frecvent pe fețele sau curburile bulbului duodenal, are dimensiuni mai mici decât UG, iar celelalte caractere endoscopice se suprapun pe cele descrise la UG.

Pentru diagnostic diferențial se face examenul histopatologic.

Stadiile endoscopice ale ulcerului:

- ulcer proaspăt (recent);
- epitelizare;
- cicatrizare;
- complicații post-ulceroase.

2. *Explorarea secreției gastrice.* Se explorează secreția bazală (26-46 ml/oră în normă), debitul acid bazal (DAB= 1, 14-2,38 mmol/l/oră) și debitul acid stimulat (DAS=3,2-5,3 mmol/l/ora).

3. *pH-metria intragastrală* este mai eficientă ca sondajul gastric, valorile normale ale pH fiind în secretul bazal: în corpus 1,5-2,0, în antrum 6,0-8,0; în secretul stimulat - în corpus pH-1,2-2,0, în antrum 5,0-8,0.

4. *Examenul radiologic baritat* gastroduodenal în ultimul timp se folosește rar, deoarece este larg răspândită FGDS.

5. În *analiza generală a sângelui* vor fi modificări ce indică hemoragie gastrică - anemie posthemoragică.

6. *Analizele biochimice* se efectuează pentru confirmarea complicației sau patologiei concomitente.

7. *Cercetarea hemoragiilor oculte în scaun* este un test adițional important pentru precizarea perioadei de activitate sau acalmie a bolii. În perioadele de activitate ale ulcerului se poate evidenția frecvent o microhemoragie digestivă, evaluată la 2-5 ml sânge pe zi. Evitarea rezultatelor fals pozitive

se obține prin eliminarea din alimentație sau medicație a alimentelor sau preparatelor bogate în fier, cât și prin excluderea altor surse de hemoragie (epistaxis, gingivoragii etc.).

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat în toate cazurile de sindrom dureros abdominal cronic, în principal cu:

- apendicita cronică;
- colecistopatiile cronice nelitiazice și litiazice;
- colitele cronice;
- pancreatitele cronice;
- parazitozele intestinale;
- hernia gastrică transhiatală;
- gastrita.

Complicațiile:

1. O hemoragie digestivă poate avea drept cauză un UG sau UD, dar vor fi eliminate și celelalte cauze posibile ca:

- ruptura varicelor esofagiene din cadrul hipentensiunii portale;
- gastrita hemoragică;
- diverticulul Meckel;
- polipoza digestivă;
- sindromul Mallory-Weiss;
- sindromul Zollinger-Ellison.

2. Perforația se realizează prin debut brusc cu dureri abdominale violente, inițial epigastrice, apoi rapid generalizate prin revărsatul de suc gastroduodenal în cavitatea peritoneală. Se asociază grețuri, vărsături, anxietate, transpirații, paloare, tahicardie, oprirea tranzitului intestinal. Examenul obiectiv evidențiază un abdomen retractat, rigid, foarte sensibil la palpare, hipersonor. Examenul radiologic evidențiază pneumo-peritoneul.

3. Penetrația - pătrunderea ulcerului în pancreas, căile biliare, ficat, epiploonul mic - apare un ulcer enorm (10- 15 mm) în evoluția cronică și gravă a maladiei. Se manifestă prin sindrom dureros acut cu iradierii în spate, vomă continuă, pirozis.

4. Stenoza pilorică este o complicație tardivă și rară, care se instalează progresiv în cazul unui ulcer juxtapiloric sau piloroduodenal. Ea este funcțională datorită componentei gastrice și edemului, și reversibilă sub acțiunea terapeutică sau poate deveni organică, ca urmare a leziunii cicatriciale.

5. **Ulcere refractate.** În pofida tratamentului corect aplicat cu medicamentele cele mai eficiente, o parte a ulcerelor gastrice și duodenale nu răspund la tratament. Controlul endoscopic arată că aproximativ 5-10% din cazuri nu se vindecă după 8 săptămâni de tratament. Aceste cazuri au căpătat denumirea de *ulcere rezistente* sau refractate și sunt incluse în rândul complicațiilor, întrucât necesită rezolvare chirurgicală. Prolungirea medicației cu doze crescute, asocieri medicamentoase, eradicarea Hp, recurgerea la Omeprazol sunt inefficiente.

Evoluția bolii este condiționată de o mulțime de factori, mai mult sau mai puțin influențați de măsurile terapeutice. Dintre acestea putem menționa:

- hipersecreția gastrică acidă;
- creșterea pepsinogenului seric;
- factorii de apărare ai mucoasei duodenale;
- factorul genetic.

Factorii mai ușor de influențat sunt:

- factorii dietetici;
- consumul de droguri ulcerogene;
- factorii stresanți de mediu.

Potențialul mare de cicatrizare a ulcerului la copii reprezintă indicația majoră pentru un tratament medical și numai la unele forme complicative se va recurge la tratamentul chirurgical.

Tratamentul copiilor cu boala ulceroasă. Tratamentul ulcerului în perioada de activitate este parțial diferit în ulcerul UG și UD și are ca obiectiv imediat vindecarea ulcerăției, iar ca obiectiv tardiv prevenirea complicațiilor și recidivelor.

Tratamentul bolii ulceroase se efectuează în complex și individual pe etape:

- tratarea în acutizarea afecțiunii;
- tratarea de întreținere;
- cura profilactică;
- tratamentul balnear.

În starea de acutizare tratamentul include:

- dietoterapia;
- regim de cruțare;
- preparate antisecretozii și antiulceroase;
- preparate pentru repararea mucoasei gastrice;

- terapia sedativă și administrarea preparatelor pentru normalizarea dereglărilor vegetative;
- fizioterapia;
- fitoterapia.

Tratamentul dietetic constă din administrarea dietelor 1A, 1B, 1după Pevzner. Masa 1A se recomandă bolnavilor cu complicațiile bolii ulceroase timp de 3-4 zile, valoarea energetică a acestei mese este micșorată cu 20 % în comparație cu calorajul pe zi în funcție de vârstă. Bolnavul în timpul acesta se află în regim strict la pat. Dieta 1B se administrează în perioada acută, când se micșorează activitatea procesului (faza de epitelizare). După caloraj și ingrediente corespunde necesităților fiziologice în funcție de vârstă. Durata dietei 1B - 10-14 zile. Masa 1 se administrează individual pe 3-6 luni, după 3-6 luni se recomandă dieta 5. În alimentația dietetică a copiilor cu boala ulceroasă se mărește cota proteinei pe contul enpitului proteic, cărnii, laptelui, brânzei de vaci, cașcavalului, făinii de soie, ce contribuie la accelerarea proceselor de reparație.

Tratamentul medicamentos al ulcerului gastric și ulcerului duodenal are ca obiectiv:

- neutralizarea mediului acid gastric;
- inhibarea secreției acide gastrice și activității pepsinei;
- creșterea capacității de apărare a mucoasei;
- modificarea motilității gastroduodenale.

Preparatele antisecretorii sunt divizate în preparate care inhibă secreția gastrică și preparate care neutralizează HCl și pepsina. În practica clinică ele sunt clasificate în modul următor:

- M-colinoblocatorii periferici: Atropina, Platifilina, Metacina, Peritol ș. a.

- M-colinoblocatorii selectivi: Gastrozepin;
- spasmoliticele: Papaverin, No-șpa, Reglan;
- antagoniștii receptorilor H_2 -histaminici: Cimetidină, Ranitidină, Famotidină, Roxatidină, Nizatidină, Mifentidină sunt preparatele de bază în tratamentul bolii ulceroase; se folosesc mai des preparatele din generația II, III, deoarece efectele secundare sunt minime. Preparatele au efectul rebound;

- blocatorii H+K+ATF-fazei: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol. În afară de efectul antisecretor acționează și la Hp;

- analogii sintetici ai encefalinei: Dalargina;
- antacizii și absorbantii: Almagel, Phosphalugel, Gastal, Maalox;
- antiacide: Sucralfat, De-nol, Venter, bismutul subnitric;
- anti Hp: Oxacilină, Furazolidon, Roxitromicină, Metronidazol, Claritromicină, Azitromicină, Helicocin (asocierea Amoxicilinei cu Metronidazol). Eradicarea Hp se efectuează cu preparatele sus-numite 10-14 zile, la necesitate cura se repetă.

Ca reparații ai mucoasei gastrice și duodenale se folosesc: ulei de cătină, ulei de măceș, Vinilin, Solcoseril, Actoveghin, Aevit, vitamina U. Reparații se adaugă la a 10-a zi de tratament, durata curei fiind de 3-4 săptămâni.

Sedativele și tranchilizantele se recomandă la bolnavii ulceroși cu excitabilitatea crescută, cu insomnii, anxioși.

Schema terapeutică în boala ulceroasă trebuie să fie bine gândită și să includă nu mai mult de 5-6 preparate. La etapa actuală monoterapia cu antisecretoarii s-a dovedit a fi cu eficiență minimă. Biterapia (Omeprazol + Amoxicilină; De-nol + Metronidazol) are rata de eradicare de 60-70 %. Terapia triplă (Ranitidină + Amoxicilină + Metronidazol; Omeprazol + Amoxicilină + Metronidazol; De-nol + Amoxicilină + Metronidazol) este mai efektivă, atingând rata de peste 90 % de eradicare. Cvadrupla terapie (Omeprazol + Amoxicilină + Metronidazol + De-nol) este mai eficientă, rata de vindecare apropiindu-se de 100 %.

După cicatrizarea ulcerului bolnavilor li se indică terapia de întreținere, durata căreia este în funcție de evoluția bolii (de la 8 până la 12 luni).

Tratamentul fizioterapic se administrează în forme necomplicate în faza de remisie clinică incompletă:

- curent sinusoidal modulat;
- terapie cu microunde;
- magnetoterapia;
- ultrasunet la regiunea epigastrică;
- somnul electric.

În acalmia acutizării se administrează aplicațiile cu parafină-ozocherită sau aplicațiile cu nămol, turbă.

Tratamentul hidromineral climatic. Essentuki, Morșin, Slănic-Moldova, Borsec, Olănești, Cahul, Călărași ș.a. Se recomandă în fazele de acalmie ale ulcerului, peste 6 luni după cicatrizare.

Dispensarizarea. În primul an după acutizarea UG sau UD copilul se examinează de 4 ori pe an, în al doilea - de 2 ori pe an. Examenul endo-

scopic și testul pentru Hp sunt necesare de fiecare dată. În dependență de clinică se efectuează tratamentul antirecidivant.

1. 5. Pancreatita acută (P.A)

Definiție. P.A este o inflamație acută a pancreasului cauzată de activarea fermentilor pancreatici în propriul lor țesut, toxemie fermentativă.

Etiologie. Cauzele ce pot duce la P.A sunt diverse:

I. *Factorii ce duc la lezarea parenchimului pancreatic:*

1. Infecții:

a) virale: oreion, hepatita virală, Cocksackie B, Echo, varicela, citomegalovirus;

b) bacteriene: Mycoplasma, Campilobacter jejuni, tuberculoza, Leptospira.

2. Traumatism abdominal închis.

II. *Cauze obstructive care induc mărirea presiunii în ductul pancreatic:*

1. Anomalii de dezvoltare a pancreasului (chistul coledocului).

2. Papilita, coledocolitiaza, hipertonia oddiană, strictură a ductului pancreatic.

3. Patologia duodenului: duodenita, duodenostaza.

4. Helminthoze (ascaridoza, opistorhoza).

5. Maladiile hepatobiliare (litiata biliară, colecistită cronică).

III. *Deregări dismetabolice:*

1. Hipercalcemia.

2. Hipertrigliceridemia ș.a.

IV. Cauze vasculare: tromboza, embolia, ischemie pancreatică în vasculite (lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă).

V. *Afecțiuni toxice și medicamentoase:* Azatioprina, 6 Mercaptopurina, sulfamide, insecticide organofosforice.

VI. *Alergia alimentară.*

Patogenie. Leziunea inițială este provocată de factori etiologici multipli și foarte variați, care acționează fie la nivelul epiteliului canicular, fie al epiteliului acinilor glandulari sau la nivelul țesutului interstițial al glandei.

În normă, enzimele pancreatice se află în pancreas ca zimogeni inactivi (proenzime). Ele sunt eliminate în duoden sub formă inactivă. Aici enterokinaza din mucoasă activează tripsinogenul în tripsină, care la rândul său activează celelalte enzime pancreatice. Orice mecanism, care va permite prezența tripsinei active în interiorul pancreasului, va conduce la activarea

intrapancreatică a celorlalte enzime în P.A. Sucul pancreatic foarte bogat în enzime produce un marcant edem cu important infiltrat inflamator leucolimfocitar (aspect de pancreatită acută edematoasă). Când cantitatea de enzime activate este mai mare apar leziuni de necroză celulară, leziuni ale peretelui vaselor cu hemoragii (aspect de pancreatită acută hemoragică).

Clasificarea. În dependență de datele clinico-morfologice deosebir:

1. P.A interstițială.
2. P.A distructivă (pancreonecroză).

Pancreatita reactivă este o formă de pancreatită acută interstițială, ce se dezvoltă secundar pe fondul acutizării maladiilor cronice gastroduodenale și biliare.

Clinica. La copii P.A mai des se manifestă sub formă de pancreatită interstițială. Durerea abdominală este primul și principalul simptom. Ea apare brusc sau insidios, este localizată în epigastriu sau în jurul ombilicului, este constantă sau intermitentă și poate iradia în spate. Se atenuează în poziție șezândă genopectorală. Durerile în centură sunt mai puțin caracteristice pentru copii. Greață și vărsături apar la 80% din bolnavi: sunt persistente, nu calmează durerea.

Obiectiv - bolnavul anxios, transpiră, febră moderată, tegumentele palide sau hiperemia feței, tahicardie, hipotonie, distensie abdominală, simptomul Kerr, Mayo-Robson, Cacea – pozitive. Ficatul poate fi mărit și colesimptomele pozitive.

În analiza generală a sângelui: leucocitoză moderată, neutrofiloză cu deviere în stânga, transaminazele puțin mărite, hipoglicemie.

Hiperfermentemia (amilaza, lipaza, tripsina) în P.A interstițiale este moderată și de scurtă durată, cu o dinamică pozitivă la tratament.

Forma gravă (pancreonecroza) la copii se întâlnește rar. Sunt caracteristice dureri acute permanente, vome repetate ce nu aduc ușurare. În vome repetate și dureri pronunțate se poate dezvolta șocul. Pe tegumente pot apărea echimozele la nivelul peretelui abdominal, noduli cutanați eritematoși, icter de tip obstructiv.

În hemogramă - leucocitoza cu neutrofiloză marcată, trombocitopenie, VSH mărită.

Hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiperlipidemie, glucozurie, hipocalciemie, proteinurie. Hiperfermentemia este marcată, permanentă, în pancreonecroza masivă se poate micșora (prognostic negativ).

Complicații. Pancreatita poate duce la complicații:

1. *Precoce:*

- șoc;
- insuficiență hepatică;
- insuficiență renală;
- sindromul CID, hemoragii;
- diabet zaharat.

2. *Tardive:*

- pseudochisturi, abces și flegmon al pancreasului;
- fistule;
- peritonita.

Investigațiile instrumentale. La examenul ecografic se evidențiază mărirea pancreasului în volum, ecogenitatea scăzută a parenchimului, contururile neregulate, șterse.

Tomografia computerizată vizualizează pancreasul și zonele peripancreatice mai bine, decât ecografia. Se observă lărgirea limitelor pancreasului, distorsiunea și ștergerea preciziei conturilor sale. Ductul pancreatic poate fi dilatat. Se evidențiază bine pseudochisturile și colecțiile lichidiene. Ca metode auxiliare în diagnostic servesc FGDS și radiologia digestivă cu substanță de contrast.

Diagnosticul diferențial. Diferențierea se face cu maladiile la care este prezent sindromul dolo

- ulcer peptic perforat;
- ulcer gastric sau duodenal penetrat;
- colecistita acută;
- ocluzia intestinală acută;
- colita renală;
- apendicita acută;
- pielonefrita acută.

Tratamentul: spitalizarea urgentă, repaos la pat, post alimentar și de lichide spre a reduce secreția pancreatică, sondă nazogastrală pe 2-4 zile. Se vor administra lichide i/v, care însumează pierderile obligatorii. O dată cu ameliorarea stării generale, la 3-4 zile se indică lichide per os (ape minerale alcaline), apoi dieta se diversifică treptat: terci cu apă, apoi pe lapte diluat, supe mucilaginoase, ceai, brânză de vaci, jeleu. În a 7-a zi se indică masa nr.5 după Pevzner pe 6 luni.

Terapia medicamentoasă include:

I. Lichidarea sindromului dolo:

1. Analgezice (Analgină, Baralgină, Promedol);
2. Spasmolitice (Papaverină, No-șpa);
3. Colinolitice (Platifilină, Metacină).

II. Inhibarea secreției pancreatice:

1. Colinolitice (Atropină, Gastrozepină);
2. Antacide (Almagel, Maalox);
3. H₂ histaminoblocatori generațiile II, III (Ranitidin, Famotidin);
4. Inhibitori ai H⁺, K⁺, ATF-azei (Omeprazol).

III. Inhibitori enzimatici se indică în formele grave PA (Contrical, Trasilol, Hordox). Cu scopul de detoxifiere și reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică se indică soluții de glucoză, NaCl de 0,9%, albumină de 10 %, plasmă. În formele grave - plazmaferiza sau hemosorbția. În vomă repetate, prokinetice – Cerucal, Motilium, Sulpirid.

Antibiotice cu spectru larg se indică pentru profilaxia complicațiilor purulente în formele grave (cefalosporine, aminoglicozide).

Pe fond de tratament medicamentos și alimentație enterală în a 10-a–14-a zi se indică doze mici de fermenți ce nu conțin bilă (Pancreatină, Mezim forte, Creon) pe 2 săptămâni, apoi pauză 10 zile - 2-3 cure. În pancreatitele acute distructive cu complicații (peritonită, abces, flegmon) se recomandă tratament chirurgical.

Dispensarizarea. Evidența la medicul gastrolog 3 ani; 1 an - 1 dată în trimestru; al 2-a an - 1 dată în 6 luni; al 3-a an - 1 dată în an cu analiza urinei la amilază, USG, coprograma. După 3 ani copilul este examinat anual în grupa de risc al pancreatitelor cronice timp de 2 ani, apoi se anulează evidența de dispensar.

1. 6. Pancreatita cronică (P.C)

Definiție. P.C este o inflamație cronică a pancreasului asociată cu fibroză și scăderea funcției endocrine și exocrine.

Etiologie. P.C se dezvoltă ca regulă după P.A, de aceea în episoadele de acutizare ale P.C pot fi implicate toate cauzele menționate la etiologia P.A.

Factorii ce predispun la cronicizarea P.A sunt:

1. Alergia - la copiii cu diateza atopică se depistează anticorpi pentru țesutul glandei pancreasului, anticorpi către tripsină.

2. Predispunerea ereditară - la copii cu P.C se depistează antigenele sistemului HLA: A_1 , B_8 , B_{27} , Cw_1 .

3. Hipertensiune în ductul pancreatic pe o perioadă lungă.

4. Dereglări dismetabolice (hiperlipidemia, hiperparatireoză, diabet zaharat).

5. Maladii sistemice (mucoviscidoză, lupus eritematos ș.a.).

Patogenie. Se cunosc 3 variante patogenice de P.C:

1. P.C obstructivă.

2. P.C dismetabolică.

3. P.C parenchimatoasă (imunopatologică).

1. În P.C obstructivă mărirea presiunii în ductul pancreatic duce la dilatarea lui uniformă. Secretul pancreatic eliminându-se lizează celulele acinare.

2. În P.C dismetabolică se depun "dopuri" proteice în ducturile pancreatice mici cu lezarea lor și formarea de fibroză periductală și intralobulară, conducând la stenoze ductale, la atrofie acinară, în final la distrugerea insulelor Langerhans.

3. În P.C parenchimatoasă însăși producția distrugerii țesutului glandular servesc drept antigeni, mărind sensibilizarea specifică și formarea de autoanticorpi pentru antigenii țesutului pancreatic. La unul și același bolnav se pot întâlni mai multe variante patogenice.

Patomorfologia. În faza inițială a P.C procesul patologic este limitat, apoi treptat devine difuz. În P.C în acutizare are loc necroza celulelor acinare. În faza de subremisie are loc substituirea cu țesut fibros cu evoluția în sclerozarea pancreasului.

Clasificarea:

După proveniența bolii:

- primară;
- secundară (pe fon de maladii ale organelor tractului digestiv)

După evoluție:

- recidivantă, cu durere persistentă;
- latentă.

După perioadă:

- acutizare;
- remisiune incompletă;
- remisiune.

După gravitate:

- ușoară;
- de gravitate medie;
- gravă (în dependență de gradul de insuficiență exocrină).

Clinica. Manifestările clinice ale P.C depind de perioada, varianta și gravitatea procesului. Se cunosc 3 variante ale evoluției P.C:

1. *P.C recidivantă* se caracterizează prin evoluție ondulantă cu alternarea perioadelor de acutizare și remisiune. În acutizare tabloul clinic e asemănător cu cel din P.A. Simptomul de bază, durerea de obicei pregnantă, se asociază cu grețuri, vome repetate, amărăciuni în gură. La examenul obiectiv semnele Cherte, Cacea, Mayo-Robson - pozitive. Sunt caracteristice semnele de insuficiență pancreatică exocrină: polifecalia, în coprogramă - steatoreea, grăsimi neutre. Acutizările în P.C recidivantă durează 2-3 zile, mai rar 7-8.

2. *PC cu durere persistentă* se caracterizează printr-un proces inflamator lent (mai des autoimun) fără acutizări și remisiuni vizibile. Copiii acuză dureri surde, permanente în zona proiecției pancreasului ce se intensifică după o eroare în alimentație. Durerea durează săptămâni și chiar luni. Sunt caracteristice sindromul astenovegetativ, subfebrilitatea, scăderea ponderală. Insuficiența exocrină pancreatică progresează.

3. *PC latentă* se caracterizează prin lipsa sindromului dolor și progresarea simptomului de insuficiență pancreatică exocrină. La examenul obiectiv se decelează semnele pancreatice pozitive. În cazuri rare în PC se dezvoltă semne de insuficiență pancreatică endocrină (hipoglicemie 1-2 ore după ingerarea hranei, treptat apare simptomatologia diabetului zaharat).

Diagnosticul. Metode de laborator :

1. În acutizarea P.C are loc creșterea conținutului de fermenți pancreatici: amilaza, lipaza. Indicii normali nu exclud P.C. Se efectuează teste de provocare cu prozerină, glucoză. În normă nivelul amilazei în ser se mărește cu 60% de la cifra inițială, în P.C cu insuficiență exocrină - 30% și mai jos. Tripsinogenul seric scade.

2. Teste ce ne permit aprecierea funcției exocrine a pancreasului:

- examenul coprologic: steatoree, grăsimi neutre, creatoree;
- aprecierea cantității de bicarbonați și fermenți pancreatici în conținutul duodenal;
- aprecierea elastazei în masele fecale cu ajutorul anticorpilor monoclonali pentru elastaza pancreatică. În insuficiența exocrină nivelul elastazei scade mai jos de 150 μg/g.

Metodele instrumentale în diagnosticul P.C:

1. USG - hiperecogenitatea pancreasului, pseudochisturi, mărirea sau micșorarea pancreasului în dimensiuni, contururile schimbate, dilatarea ductului pancreatic.

2. Tomografia computerizată vizualizează pancreasul mai bine decât la USG.

3. Colecistopancreatografia retrogradă se indică în caz de pancreatită obstructivă. FGDS, colecistografia se recomandă în cazul patologiei asociate.

Tabelul 4**Diagnosticul diferențial al P.C**

Simptome	Dispancreatism	Pancreatită reactivă	Pancreatită cronică
Definiție	Schimbări funcționale reversibile fără substrat morfologic	PA interstițială pe fondul acutizării gastroduodenitelor cronice, maladiilor biliare	Proces inflamator degenerativ cu fibroză și insuficiență endocrină
Sindromul dolor	Dureri difuze, nepermanente în regiunea hipocondrului sting și drept	Dureri intense în regiunea ombilicului ce iradiază în spate, permanente sau care apar după masă	Recidive ale sindromului dolor sau dureri surde permanente
Localizarea durerii	Epigastriu, rebordul costal stâng și drept, punctul Mayo-Robson	Zona Shafar, Gubergitz, semnele Kcr, Mayo-Robson, Cacea	Simptomul Mayo-Robson, Cacea, Got, durere în zona Shafar, Gubergitz
Sindromul dispeptic	Greață, meteorism, eructații	Greață, vomă, meteorism, diaree instabilă	Polifecalie, scaun lucios, terciform, alternarea constipațiilor cu diareea
Coprograma	Norma	Norma sau steatoree nepermanentă	Steatoce, grăsimi neutre, mai rar sreatoree
Amilaza în ser și urină	Mărită nepermanent	Mărită	Poate fi mărită sau în limitele normei
USG	Dimensiuni mărite ale pancreasului (pot fi și normale) ecogenitatea și ecostructura normale	Dimensiuni mărite ale pancreasului, cu conturșters, de ecogenitate scăzută	Ecogenitatea crescută a pancreasului, cu contur și formă schimbată. Se poate depista dilatarea ductului pancreatic
FEGDS	Semne de duodenită, papilită	Semne de duodenită, papilită	Pot fi diferite variante

Diagnosticul diferențial se face cu pancreatita acută, dispancreatismul, pancreatita reactivă (vezi tabelul 4).

Tratamentul. Tratamentul P.C în acutizare este identic cu cel din P.A. În remisiune incompletă se prescrie:

1. Masa nr.5 după Pevzner.
2. Se indică preparate cu acțiune lipotropă: Esențiale, Lipostabil, Lipamid.
3. Pentru normalizarea florei intestinale - Bifidum bacterin, Trevis, Primadofilus.
4. Fermenți pancreatici: Pancreatin, Pancurmen, Mezim-forte până la dispariția steatoreei și treptat se anulează.

5. Fitoterapie.

6. Oxigenare hiperbarică, fizioterapie (ultrasunet, câmp magnetic).

În remisiunea P.C tratament sanatorial (Esentuchi, Morșin, Slănic-Moldova).

Indicații pentru tratament chirurgical: chist, duodenostaza organică, coledocul obturat.

1. 7. Colita cronică

Definiție. Colita cronică reprezintă o afectare inflamator-distructivă a intestinului gros, caracterizată prin procese infiltrative degenerative, atroifice sau/și hipertrofice, precum și prin dereglări funcționale, în special motorii și de absorbție. Colita cronică ocupă 40 % în structura patologiei gastrointestinale la copii.

Etiologie. Colita cronică este o maladie plurifactorială. Factorii predispozanți și etiodeclanșatori:

1. *Infecțios* - principal în colita cronică. Agenți patogeni pot fi: dizenteria, mai rar Salmonella, Campylobacter, Clostridium difficile, Yersinia. Însuși agentul patogen în colita cronică nu se depistează; se păstrează dereglări în mucoasa intestinului gros, disbacterioză, dereglări motorii.

2. *Parazitar* - pătrunderea și vegetarea în intestinul gros a protozoarelor flagelate (Giardia), sarcoidice (amiba tisulară histolitică) sau a infuzoriilor ciliare (Balantidium).

3. *Alergic* - la copiii cu alergie alimentară în 100 % din cazuri se determină clinica colitei cronice. La copiii de vârstă fragedă domină simptomatologia enteritei cronice, iar la cei mai mari în prim plan se manifestă simptomatologia colitei cronice.

4. *Medicamentos* - unele medicamente folosite abuziv (purgative, glicozide, antibiotice), duc la modificări ale populației bacteriene, precum și la schimbări ale secreției intestinale.

5. *Toxic și endotoxic* - intoxicații cu arsenic, mercur, plumb sau săruri ale altor metale grele, precum și endotoxine (uremia, hipertireoza, insuficiența hepatică, glomerulonefrita).

6. *Neurogen sau trofoneurogen* - factor care duce la dereglări gangliotronculare ale inervației vegetative la nivelul intestinului gros, ceea ce se reflectă asupra stării lui funcționale (perturbări secretorii, motorii și de absorbție).

7. *Alimentar* - supraconsumul de glucide, grăsimi, substanțe picante, nerespectarea regimului și ritmului alimentar, ingerarea alimentelor necalitative sau infectate.

8. *Iritativ sau mecanic* - se declanșează la practicarea clisterelor frecvente, în special cu soluții hipertone, supozitoarelor iritante, precum și nesatisfacerea la timp a reflexului de defecație.

9. *Stări imunodeficitare* - intervenția radiației, HIV, prezența unor imunodeficiențe secundare.

Patogeneza. Ca rezultat al acțiunii de lungă durată a factorilor infecțioși, toxici, alergici ș.a. se afectează mucoasa intestinului gros. De obicei, agenții infecțioși, paraziții persistă îndelung pe fondul scăderii imunității atât locale, cât și generale (scăderea activității fagocitare a leucocitelor, scăderea cantității de complement și lizozim în coprofiltrate, scăderea Ig A și Ig G în ser).

Ca rezultat se formează disbioza intestinală. Deseori are loc sensibilizarea intestinului gros pentru microflora schimbată. În formele grave ale colitei cronice se depistează autoanticorpi pentru mucoasa intestinului gros.

O mare importanță în patogeneză o au dereglările gangliotronculare ale inervației vegetative și ale celei humorale la nivelul intestinului gros. Ele duc la dereglări atât motorii, cât și ale troficii intestinale.

Deci, disbacterioza intestinală pe fondul reactivității imunologice schimbate și sensibilizarea microbiană sunt factorii patogenici primordiali în declanșarea colitei cronice.

La copilul sănătos microflora intestinului gros este reprezentată de 3 grupe mari de bacterii:

1. Bifidobacteriile și bacterioizii.

2. Lactobacteriile, enterococii, colibacteriile, clostridiile.

3. Stafilococii, streptococii, fungii, proteii.

Funcția principală a florei intestinale constă în activizarea stimulatorie a peristaltismului intestinal și evacuarea cât mai rapidă a microorganismelor: Bifidobacteria, Colibacilul, bacilul lactoacid și câțiva alți microbi ce manifestă calități antagoniste vădite.

În intestinul gros ce funcționează normal se inhibează creșterea agenților patogeni și nepatogeni, agenți necaracteristici microflorei intestinale normale. Microflora intestinală normală stimulează reactivitatea imunobiologică generală a organismului, are o acțiune morfogenă asupra peretelui intestinal, mucoasei și sistemului limfatic.

Tabelul 5

Normativele florei intestinale

Denumirea bacteriei	Norma	Patologie
Microbii patogeni din grupa intestinală	0	
Colibacilii, numărul total, inclusiv:	10^8	
a) calități fermentative slab pronunțate	pînă la 10 %	mai mult
b) enterobacterii lactozonegativi	pînă la 5 %	mai mult
c) cu calități hemolitice	0	$\leq 10^6$
Bifidobacterii	$\geq 10^7$	$\leq 10^6$
Lactobacterii	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$
Enterococi	$10^6 - 10^7$	$\geq 10^7$
Streptococi	$\leq 10^6$	$\geq 10^7$
Stafilococcus aureus	$0 - 10^3$	$\geq 10^4$
Clostridii	$0 - 10^3$	$\geq 10^6$
Fungi levuriforme	$0 - 10^3$	$\geq 10^4$
Protei	$0 - 10^3$	$\geq 10^4$
Clebsiele	$0 - 10^3$	$\geq 10^4$
Piocianici și alte bacterii nefermentate	$0 - 10^3$	$\geq 10^4$

Sub acțiunea mai multor factori pot apărea schimbări atât în plan general - numărul total de microorganisme, cât și schimbări particulare, adică

dereglarea calităților unor anumite fracții ale florei microbiene intestinale. Schimbările cantitative și calitative în flora microbiană intestinală anticipează starea organică de disbioză. Se deosebesc 4 etape în disbacterioza intestinală:

Etapa I (latentă, compensatorie) - schimbări neînsemnate ale fracției aerobe (mărirca sau micșorarea numărului de Escherichia). Bifido- și lactoflora nu este schimbată.

Etapa II (subcompensatorie) - pe fondul scăderii neînsemnate a cantității de bifidobacterii se declanșează schimbări cantitative și calitative ale Escherichiei, mărirea nivelului populativ al bacteriilor din grupa condiționat patogenă, pseudomonilor și fungilor din grupa Candida.

Etapa III - scăderea esențială a nivelului calitativ al bifidoflorei în asociație cu lactoflora și schimbarea bruscă a numărului de Escherichia. În urma scăderii nivelului cantitativ al bifidoflorei se dereglează componența florei intestinale și se formează condiții de activizare a florei condiționat patogene. Urmează disfuncția intestinală.

Etapa IV - lipsa bifidoflorei, insuficiența lactoflorei și schimbarea componenței escherichia duc la micșorarea sau mărirea numărului de germeni strict facultativi și a celor care nu sunt caracteristici omului sănătos, speciilor florei condiționat patogene în diferite combinații.

Disbacterioza intestinală se consideră ca unul din factorii predispozanți primordiali în declanșarea colitei cronice. Studiarea microflorei intestinale arată că la toți bolnavii cu colită cronică este prezentă disbacterioza.

Clinica colitelor cronice într-o marc măsură este determinată de sindromul algic și dispeptic:

1. Sindromul algic se caracterizează prin dureri abdominale foarte variate din punct de vedere al localizării, intensității și duratei, fiind în mare dependență de mese și defecații, însoțite de meteorism, îndeosebi postprandial, și de un garguiment intestinal zgomotos. Durerile sunt legate mai des de schimbarea tonusului intestinal. Durerile sâcăitoare de compresie, de extindere, uneori în formă de colici, apar sau se intensifică peste 30-90 min după masă. Intensitatea durerii crește cu introducerea în rație a alimentelor ce intensifică procesul de fermentare. Durerile pot fi localizate în jurul ombilicului, părțile inferioare ale abdomenului, mai des în regiunea hipogastrică stângă, care pot iradia în spate, în regiunea anusului și se ameliorează după defecare, eliminarea gazelor.

2. *Sindromul dispeptic*. Instabilitatea scaunului: la 50% din copiii bolnavi are loc alternarea constipațiilor cu diaree, la 1/3 din ei prevalează constipațiile, de obicei indiferente față de purgative. La majoritatea copiilor primele porții de mase fecale sunt dure, în forma de “dop”, apoi consistența devine moale și se termină cu mase fecale de culoare deschisă, cu mucozități, defecarea îngreuiată. Uneori, scaunul se manifestă prin “diaree cu caracter de constipație”, constipația alternează cu diaree vastă, apoi urmează iar constipație. Copiii au senzația de distensie, garguiment puternic și flatulență. La mulți copii tabloul clinic se manifestă cu simptome dispeptice (grețuri, regurgitații cu aer, miros și senzații neplăcute în gură, pofta de mâncare scăzută). La simptomele sus-numite se asociază intoxicația generală a organismului sub formă de slăbiciune, oboseli dese, cefalee, dereglarea somnului, excitabilitate, plaxivitate.

La examenul obiectiv se observă paliditatea și uscătimea tegumentelor, scăderea turgorului țesuturilor. Se depistează fragilitatea și uscăciunea părului, căderea lui sporită. La 60 % din bolnavi se menționează deficitul ponderal. La examinarea cavității bucale descoperim putem depista glosită, limba inflamată, pe părțile laterale ale limbii - urmele dinților. Uneori se observă netezirea foliculelor, mai rar atrofierea - așa-numita “limbă lăcuită”. Abdomenul poate fi mărit din cauza meteorismului. Palpator se determină diferite segmente dureroase ale intestinului gros, mai des sigma (64 %), mai rar cecul (38 %) și colonul transversal (22 %). Aproximativ la 5 % de bolnavi se observă ganglioni limfatici mezenteriali măriți și dureroși. La o mare majoritate din copii colita cronică decurge cu mărirea ficatului, limita inferioară a căruia depășește cu 2-3 cm rebordul costal drept.

Diagnosticul poate fi determinat pe baza asocierii datelor anamnezei, examenului obiectiv al bolnavului în combinație cu examinările clinice, paraclinice, radiologice, instrumentale, morfologice ș.a.

1. În *analiza generală a sângelui* nu se depistează schimbări specifice caracteristice colitei cronice. La 46 % din numărul copiilor bolnavi cu colită cronică se dezvoltă anemia normo- sau hipocromă.

2. *Biochimia sângelui*. Se depistează hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia, scăderea concentrației de lipide generale, colesterolă, fosfolipide și B-lipoproteide, mărirea cantității de acizi grași nesaturați.

3. *Coprograma*. Reacția maselor fecale de obicei este acidă, fapt ce caracterizează prevalența proceselor de fermentare în intestin. Cercetate

macroscopic masele fecale sunt păstoase sau apoase, galben deschise, uneori fragmentate, de culoare surie cu rămășițe de mâncare neprelucrată. La microscop se depistează celuloza vegetală și fibre musculare neschimbate, grăsimi neutrale și acizi lipoici, aglomerații leucocitare, epitelii intestinal descumate, mucozități, eritrocite. În colita alergică se depistează eozinofile, cristale Șarco-Leiden. Se pot depista ouă de helminți.

4. *Examenul bacteriologic* permite excluderea procesului infecțios. Examenul la disbioza intestinală caracterizează gradul schimbărilor disbiotice, care corespund în mare măsură disbiozei de gradul II-III.

5. *Examenul endoscopic - rectoromanoscopia*; în anumite cazuri - *colonoscopia*, în timpul căreia se efectuează biopsia mucoasei. Examenul vizuale și morfologice ne permit să apreciem colita catarală, cataral-foliculară, cataral-crozivă, ulcerosă. Eroziunile, hemoragiile sunt caracteristice pentru formele de gravitate medie și gravă.

6. *Examenul radiologic - irigografia*. Se determină schimbarea reliefului mucoasei intestinale și dereglarea funcției evacuator-motorie, acumulări de gaze în intestin și mărirea volumului de lichid în lumenul intestinal. E caracteristică alternarea segmentelor intestinale cu tonusul scăzut (lumenul lărgit) și cu tonusul ridicat (lumenul îngustat). Dereglarea funcției evacuatorii este caracteristică patologiei intestinului gros. La 2/3 din bolnavi se manifestă printr-o dischinezie hipomotorie și reținere a masei de contrast până la 24 de ore, iar la 1/3 - activizarea evacuării suspensiei de bariu. E caracteristică alternarea stărilor spastice și atonice ale diferitelor segmente ale intestinului gros și haustrația brusc manifestă.

Diagnosticul diferențial se face cu enterita cronică, dischineziile intestinului gros, colita ulcerosă nespecifică, boala Crohn.

Tabelul 6

Criteriile diferențial - diagnostice ale colitei cronice, enteritei cronice și dischineziei intestinului gros

Simptome	Colita cronică	Enterita cronică	Dischinezia intestinului gros
1	2	3	4
Starea generală	Puțin schimbată	Schimbată	Satisfăcătoare
Sindromul algic	Colici blânde sau dureri surde legate de actul defecației	Lipsește sau slab pronunțat în jurul ombilicului	Dureri colicative tipice

Continuarea tabelului 6

1	2	3	4
Deregările scaunului	Constipațiile se alternează cu diaree	Diaree	Predomină constipațiile
Meteorism	Slab pronunțat	Pronunțat în jurul ombilicului	Nu este caracteristic
Simptomul Obrazțov	-	+	-
Palparea intestinului gros	Durere pe sectoarele spasmatice și dilatate ale intestinului gros	Durerea lipsește	Durere pe sectoarele spasmate și dilatate ale intestinului gros
Mucus în masele fecale	+	-	+/-
Absorbția intestinală	Nu este schimbată	Deregări de absorbție de gr.I,II și III	Nu este schimbată
Rectoromanoscopia	Proctită, proctosigmoidită (catarală, cataral-foliculară, subatrofică)	Rar proctosigmoidită catarală sau subatrofică	Norma
Irigografia	Schimbarea reliefului mucoasei intestinale, haustrația mărită	Norma	Deregări de tonus și motricitate
Examenul histologic	Semne morfologice de colită cronică	Semne morfologice de enterită cronică	Norma

Tratamentul colitei cronice include:

1. *Dietoterapie.* Masa nr.4 după Pevzner: alimentația completă și calorică, ușor digerabilă, prelucrarea mecanică, chimică și termică minuțioasă; din meniu se exclud produsele picante, alimentele sărate, pipărate, prăjite, pâinea neagră, laptele proaspăt, produsele lactate acre, felurile de carne și pește grase, aluatul proaspăt, prăjiturile, varza, mazărea, fasolele, ridichea, ceapa și usturoiul. Durata dietei se indică individual (4- 6 săptămâni). Când se obține remisiunea, bolnavul se transferă la masa generală (dieta nr. 15), dar cu excluderea unor alimente, în dependență de particularitățile tabloului clinic.

2. *Tratamentul medicamentos* în perioada acută include:

a) *Tratamentul disbiozei intestinale.* El se efectuează în două etape:

Etapa 1. Inhibarea creșterii florei condiționat patogene. Se indică preparate antibacteriene în dependență de flora depistată. Se folosesc:

- preparate oxinolinice (Intetrix, Entero-sediv, Clorhinaldol, Intestopan, Enteroseptol);

- nitrofurane (Ercefuril, Pentafulil);

- bacteriofagi;

- sulfanilamide (Sulgin, Ftalazol).

Antibioticele se folosesc în disbacterioza stafilococică și cea cauzată de *Haemophylus influenzae*. În prima etapă sunt binevenite și absorbantele ce micșorează meteorismul, absorb toxinele, microbii: Smecta, Polifepan, Enterodez, Vaulen.

La copiii slăbiți se folosește terapia stimulantă (Prodigiozan, Pentoxil, Levamizol).

Etapă II. a) Normalizarea florei intestinale. Se folosesc preparate ce conțin microbi ai florei intestinale normale sau preparate ce stimulează creșterea lor. Bifidumbacterin, Lactobacterin, Bificol; preparate asociate: Linex, Trevis, Primadofilus, Hilac forte. Durata tratamentului - nu mai puțin de o lună, de obicei pînă la normalizarea clinică.

b) Normalizarea funcției motorii. În diaree se indică antidiareicele cu acțiune absorbantă și protectoare: Tansal, Caolin, Smecta, Polifepan, Colestiramin, Carbolen. În meteorism se indică Simeticon, Espumizan, Meteospazmil, mușetel, mentă. În dureri spastice - spasmoliticele: No-șpa, Papaverin, Halidor, colinolitice: Beloid, Buscopan, Platifilină.

c) Tratamentul local include microclistere curative cu ierburii antiinflamatoare: mușetel, calendulă, sunătoare. În proctosigmoiditele erozive se indică microclistere cu ulei de cătină, ulei de măceș.

d) Fizioterapia. În perioada de acutizare se indică electroforeză cu Novocaină, Platifilină, calciu. În perioada de remisiune - aplicații cu parafină-ozocherită, diatermie, nămol, gimnastică curativă. Tratamentul sanatorial se indică în perioada de remisiune.

e) Tratamentul patologiilor asociate.

f) Tratamentul sanatorial. Se indică în perioada de remisiune. În cazul scaunului cu tendință spre diaree se indică ape minerale cu o mineralizare joasă (Esentuchi 4, Slaveanovskaia, Smirnovskaia, Borsec). În constipații se folosesc ape minerale cu o mineralizare înaltă (Esentuchi 17, Batalinskaia).

Dispensarizarea. Dispensarizarea bolnavilor se efectuează în decurs de 5 ani după acutizare: în primul an o dată în trimestru, iar în următorii doi

ani – o dată la 6 luni; ultimii doi ani - o dată pe an. Ca tratament antirecipient se indică fitoterapie, vitamine, eubiotice, ape minerale.

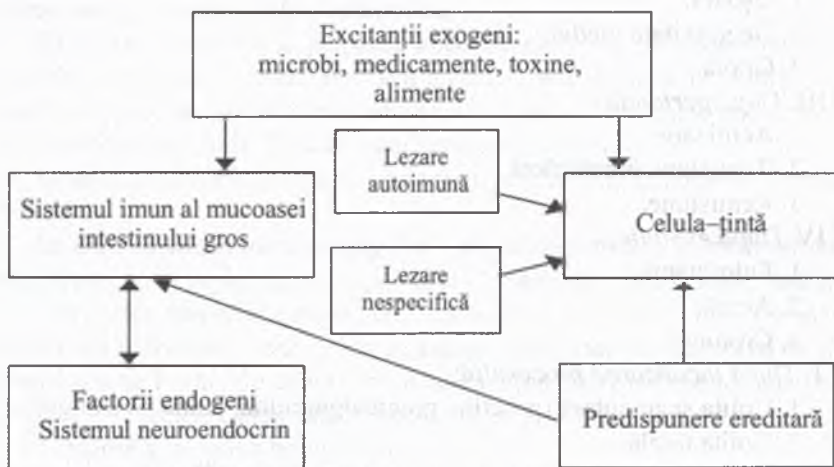
1. 8. Colita ulceroasă nespecifică

Definiție. Colita ulceroasă nespecifică este o afecțiune inflamatorie cronică a colonului, cu recidive dese, care afectează submucoasa (inflamație, ulcerare penetrantă), fără afectarea stratului muscular sau seros. Frecvența colitei este aproximativ de 20 de cazuri la 100000 de locuitori, copiii alcătuind aproximativ 10 % din toți bolnavii.

Etiologie și patogenie.

Schema 1

Patogeneza colitei ulceroase nespecifice



Cauza colitei ulceroase nespecifice rămâne necunoscută. Au fost invocați factori infecțioși, psihologici, alergici și imunologici. Anticorpilor pentru sistemul imun al mucoasei colonului sunt prezenți în serul acestor bolnavi, iar limfocitele din sângele periferic au efect citotoxic pe culturile de țesuturi. Au fost puse în evidență și complexe imune circulante, dar relația lor cu boala nu este bine înțeleasă. S-a constatat, că există predispunere ereditară, legată de cromozomul X și de antigenul HLA-B₅, DR₂, B₂₇, B₃₅ și A₂₄.

În realizarea proceselor inflamatorii distructive locale în mucoasa intestinului un rol important îl joacă mediatorii inflamației: interleuchinele 1; 2; 6, prostaglandinele, chininele. Ele măresc permeabilitatea vaselor, dereglează microcirculația cu formare de necroză. În procesul inflamației cantitatea de acidul arahidonic în membrana celulară crește, se formează leucotriene, radicali liberi, ceea ce aprofundează și mai mult gradul lezării locale.

Clasificarea colitei ulcerose nespecifice

(după N.N. și O.A. Kansina, 1974)

I. După formă:

1. Continuă (până la prima remisie).
2. Recidivantă.

II. După gravitate:

1. Ușoară.
2. De gravitate medie.
3. Gravă.

III. După perioadă:

1. Acutizare.
2. Remisiune incompletă.
3. Remisiune.

IV. După evoluție:

1. Fulminantă.
2. Acută.
3. Cronică.

V. După localizarea procesului:

1. Colita segmentară (proctita, proctosigmoidita, colita pe stânga);
2. Colita totală.

Tabloul clinic. Debutul, la majoritatea bolnavilor, este treptat. Simptomele principale:

1. **Rectoragia** se manifestă prin prezența sângelui roșu la suprafața bolului fecal sub formă de striuri sau separat de scaunul moale. În formele extensive sângele este amestecat cu scaunul, luând aspectul unei diarei sanguinolente. În formele severe sângele este amestecat cu puroi și mucus, scaunul luând aspectul de spălături de carne.

2. **Diareea** este variabilă în intensitate. O parte din bolnavii la care inflamația este localizată numai în rect prezintă adesea constipație; în

formele extensive diareea este întotdeauna severă, astfel încât influențează starea generală. Diareea survine adesea postprandial, bolnavul acuză tenesme rectale și uneori incontinența fecaliilor. Diareea poate varia considerabil de la 3-4 scaune pe zi pînă la 15-30 de emisiuni de fecale pestrițe în 24 de ore.

3. *Durerea abdominală* nu manifestă o intensitate mare în colita ulceroasă nespecifică. Adesea are caracter de crampă, colică blândă sau disconfort în etajul inferior al abdomenului. Ea se asociază cu senzații de defecare și este calmată de aceasta.

4. *Febra* este prezentă în cazurile severe, are un aspect septic și se însoțește de tahicardie.

5. *Alte simptome* sunt reprezentate de tulburări dispeptice, anorexie, grețuri, disconfort epigastric și vărsături. Scăderea ponderală și astenia se datorează reducerii ingestiei de alimente, ca o consecință a anorexiei și a celorlalte tulburări dispeptice, pierderilor de proteine prin exsudația intestinală, anemiei și stării catabolice.

Examenul obiectiv: la palparea abdomenului colonul apare destins și sensibil. În formele severe bolnavii au un aspect general de suferință. Ei sunt anemici, se pot observa edeme ale gambelor, degete hipocractice, hipotensiune arterială. Tușeul rectal este adesea dureros.

În *analiza sîngelui periferic* se depistează anemie, leucocitoză, mărirea VSH.

În *analiza biochimică a sîngelui* - disproteinemie, hipoalbuminemie, mărirea a_1 , a_2 și g-globulinelor, proteina C reactivă și acizii sialici măriți.

Gravitatea maladiei depinde de localizarea procesului: colita distală se manifestă în forma ușoară, colita pe stînga - gravitate medie, colita totală - formă gravă. Forma de debut a bolii se menține de regulă pe tot parcursul vieții. La aprecierea gravității maladiei se ia în considerare:

1. Starea generală a bolnavului.
2. Frecvența scaunelor.
3. Deficitul ponderal.
4. Activitatea procesului inflamator (VSH, proteinograma, proteina C reactivă, acizii sialici).
5. Datele endoscopiei.

Forma ușoară. Starea generală rămâne neschimbată, temperatura normală, deficit ponderal nu se depistează. Frecvența scaunului de 2-3 pe zi cu cantitate neînsemnată de sânge și mucus. VSH în limitele normei sau puțin mărită, disproteinemie neînsemnată. Endoscopic se depistează colita

distală prin evidențierea unei mucoase congestionate, strălucitoare, fragile, ușor sângerânde. Examenul radiologic este necaracteristic, deoarece poate pune în evidență numai semne funcționale.

Forma de gravitate medie. Se manifestă printr-un tablou clinic mai complet, care asociază diareea sanguinolentă (4-6 pe zi), tenesme rectale cu simptome generale: inapetență, grețuri, dureri abdominale, astenie. Deficitul ponderal - 10- 15 %. VSH - mărită, până la 20-30 mm/oră, disproteinemie, anemie de gradul I. Endoscopic, pe lângă semnele de congestie ale mucoasei, se evidențiază ulceratii acoperite de membrane pultacee și polipi inflamatori. Examenul radiologic evidențiază tabloul complet al colitei ulceroase, forma ulcero-proliferativă și stabilește extinderea leziunilor.

Forma gravă. Se manifestă prin diaree profuză până la 30 de scaune pe zi și sindrom toxiinfecțios. Diareea este afecală, alcătuită din puroi și sânge, tenesme. Starea generală este profund alterată, cu febră mare, stare de prostrație, astenie, tahicardie, edeme condiționate de hipoalbuminemie. Suprainfecția colonului este constantă. Deficitul ponderal peste 15 %, VSH mai mare de 30 mm/oră, leucocitoză cu deviere în stânga, anemie de gradele II-III, hipoproteinemie, disproteinemie vădită. Endoscopic se depistează colita totală. Radiografia pe gol evidențiază distensia colonului. Irigografia este periculoasă din cauza fragilității pereților colonului.

Complicații. În colita ulceroasă nespecifică se întâlnesc următoarele complicații:

I. Locale:

1. Hemoragie intestinală, caracterizată prin apariția sângelui în scaun în cantități mai mari de 150 ml în 24 de ore, anemie.
2. Perforația intestinului.
3. Megacolon toxic.
4. Complicații anorectale: fisuri anale, paraproctită, encopreză.
5. Malignizare.

II. Generale:

1. Imunopatologice:

- a) Colangita sclerozantă;
- b) Artrita;
- c) Endocardita;
- d) Eritem nodos;
- e) Iridociclita;

2. Infecțioase:

a) Piodermie gangrenoasă;

b) Sepsis.

Diagnosticul colitei ulcerose nespecifice cuprinde:

1. Anamneza detaliată.
2. Examenul obiectiv.
3. Analiza generală a sângelui.
4. Biochimia sângelui.
5. Coprograma.
6. Coprocultura.
7. Endoscopia.
8. Irigoscopia.

Tabloul endoscopic diferă după gradul de activitate și după stadiul bolii.

Stadiul I se caracterizează printr-o discolorație pătată datorită peteșilor submucoasei. Petele hemoragice sunt mici, adesea punctiforme. Mucoasa este acoperită cu false membrane care au aspect de granule.

Stadiul II. Mucoasa este mai hiperemică și mai edemațiată, având un aspect umed și strălucitor, datorită excesului de mucus. Suprafața mucoasei, după tamponare, este granulară, cu puncte sanguinolente evidente. Ulcerațiile nu sunt prezente întotdeauna.

Stadiul III. Mucoasa este roșie, edemațiată, prezentând un aspect pătat, cu granulații grosolane. Mucoasa este sanguinolentă, ulcerările sunt extensive și variabile în dimensiuni și profunzime. În acest stadiu rectoscopia este dificil de efectuat din cauza spasmului intens, care o face dureroasă.

Stadiul IV. Exsudatul muco-purulent și sanguinolent este atât de abundent, încât invadează câmpul endoscopului.

Irigografia. Semnele radiologice sunt clasificate după caracterul lor în semifuncționale și de alterare parietală. Semnele funcționale constau în modificări ale tonicității, motricității și ale haustrațiilor. Perturbările de motilitate se reflectă prin spasme și iritabilitate care pot avea drept rezultat îngustarea și umplerea incorectă a lumenului colonului. Segmentul afectat apare scurtat și de calibru redus. Schimbările în alterarea haustrațiilor se manifestă la început prin lărgirea șanțurilor dintre ele și aplatizarea acestora. În stadiile mai avansate haustrele devin neregulate sau chiar lipsesc. Modificările parietale se datorează edemului, polipilor inflamatori și ulcerărilor.

Diagnosticul diferențial. Simptomul clinic de bază al colitei ulceroase nespecifice - hemocolita - se întâlnește în mai multe maladii: dizenterie, campilobacterioză, amibiază, balantidiază, boala Crohn, tuberculoza intestinală, polipi, tumori, vasculită hemoragică, fisuri anale, hemoroizi.

Dizenteria acută este diagnosticul care, de obicei, li se stabilește bolnavilor cu colită ulceroasă nespecifică forma incipientă. Spre deosebire de colita ulceroasă, pentru dizenterie este caracteristic un debut acut, semne vădite de intoxicație, eficacitatea tratamentului antibacterian specific. După cuparea sindromului diareic la endoscopie lipsesc eroziile, ulcerele, hemoragia de contact.

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie cronică a intestinului, caracterizată prin afectarea discontinuă și transmurală a tuturor părților peretelui intestinului și formarea de granuloame necazeoase. Afectarea este identică pentru intestinul subțire. Marcherii genetici, caracteristici pentru boala Crohn, sunt HLA DR1, DRW5.

Amibiaza și balantidiază se întâlnesc în țările sudice și în regiunile cu climă caldă. Semnele clinice sunt asemănătoare cu cele ale colitei ulceroase nespecifice: scaun frecvent cu urme de sânge și mucus, dar, spre deosebire de colită, în sânge nu sunt prezente semnele de inflamație. La endoscopie se observă prezența ulcerărilor în vârf de unghie, iar la examenul coprologic se descoperă *Entamoeba histolytica*. Imunofluorescența înregistrează în sânge un titru crescut peste 1/80 al anticorpilor.

Colite infecțioase (*Campylobacter enterocolitis*, *Campylobacter foetus*, *Salmonella*, *E. coli*). *Campylobacter* determină o inflamație granulară difuză a mucoasei rectale, care se aseamănă cu leziunile din colita ulceroasă. Este self-limitată și nu evoluează către o formă cronică. Colita salmonelozică este de asemenea self-limitată, dezvoltându-se la 8-48 de ore după ingestia unui prânz infectat. Endoscopia nu evidențiază ulcerări sau polipi inflamatori.

Polipoza rectocolonică difuză se manifestă prin diaree sanguinolentă. La examenul radiologic haustrațiile sunt conservate, calibrul colonic normal, uneori sunt prezente imagini lacunare sau în fagure, expresia prezenței polipilor adenomatoși. Diagnosticul este confirmat de endoscopie și biopsie.

SIDA. În 52-75 % din cazuri SIDA începe prin diaree. Cauza principală este infectarea cu *Cryptosporidium*, cu *Sarcocystis homini*, cu *Microsporidia*

sau cu *Candida albicans*. La examenul endoscopic nu se observă ulceratii, polipi inflamatori sau friabilitatea mucoasei. În sânge - prezența anticorpilor HIV.

Tratamentul colitei ulceroase nespecifice include:

I. Măsuri igienico-dietetice:

Spitalizarea pe perioadele de acutizare și respectarea unui repaus la pat pentru toată faza activă (1-2 săptămîni). Dieta nr.4 după Pevzner.

Sunt *recomandate*: supe mucilaginoase, pasate din crupe de ovăz, hrișcă, legume și fructe cu conținut redus de celuloză, drese cu ouă, pâine albă prăjită, carne și pește fiert, bulion diluat de carne slabă și pește, ouă fierte moi, jeleuri, chiseluri din fructe nelaxative.

Sunt *limitate*: grăsimile animale, dulciurile, făinoasele, legumele și fructele bogate în celuloză - varză, sfeclă, ciuperci, citrice, pomușoare.

Sunt *exclude*: laptele și produsele lactate, în afară de cașcaval și unt (bolnavii prezintă deficit de lactoză intestinală care ar putea să explice intoleranța la lapte), alimentele ce stimulează activitatea motorie a colonului (băuturi reci sau dulci, ciocolată, cafea, nuci, alune), condimentele, conservele, bucatele la grătar.

În formele grave ale colitei ulceroase se va recurge la metodele de alimentație enterală sau parenterală. Alimentația enterală se efectuează prin sonda nazo-gastrală, câte 40-60 picături/min.

Se folosesc:

1. Diete polimere standarde ce nu conțin lactoză: Inpitan, dieta Entero, Peptisorb, Sustagen Milk, Sustacal Puding.

2. Diete alcătuite pe bază de substrate vegetale, lactate și ouă: Ovolact, Compozit, Ensure Plus, Fresubin, Isocal HCM.

3. Se adaugă suplimentar: HiProtein, Lanolac, Pro-Mix, Lipoprotein și enpituri (proteic, lipidic).

Alimentația enterală se combină cu cea parenterală, intravenoasă, prin intermediul căreia se administrează soluții de aminoacizi (Alvezin, Vamin, Levamin), acizi grași, albumină de 10 %.

II. Tratamentul medicamentos include:

1. *Antiinflamatoare*. Gravitatea procesului este direct proporțională cu activitatea inflamației, de aceea tratamentul antiinflamator este un tratament de bază în colita ulceroasă.

a) Sulfosalazina a intrat în arsenalul terapeutic al colitei ulceroase

nespecifice de peste 50 de ani. Ea reunește, printr-o punte azotică, un agent antibacterian, respectiv o sulfamidă (sulfapiridină) cu un agent antiinflamator (5-aminosalicilatul). Este comercializată sub formă de comprimate: Salofalc, Asacol, Mesalazin, Belsalazin, Salazopiridazin, Salazodimetoxin. Doza se prescrie în dependență de gravitatea procesului și vârsta copilului de la 0,5 până la 2 g în 24 de ore. Această doză se indică pe 3-4 săptămâni, apoi doza se scade treptat până la 1/3 din cea inițială și se indică încă pe 6-12 luni. E important de a adăuga în tratament preparate ale acidului folic. În tratamentul formelor distale se indică Salazopiridazin în formă de suspensii (5 %), câte 10-20 mg de 2 ori pe zi sau Salofalc (4,0 g) în 60 ml de apă.

b) *Terapia cortizonică.* Este de ales în formele evolutive medii și severe în lipsa efectului preparatelor Sulfosalazinei pe parcursul a 2 săptămâni. Prednisolonul se indică 1,5 mg/kg în 24 de ore într-o priză dimineața. La obținerea remisiunii clinice doza se scade treptat, iar cea de susținere se indică pe 3-6 luni. În formele distale ale colitei ulceroase se folosesc local clistere cu Hidrocortizon sau Prednisolon-Budesonid și Budenofal, intrarectal, 1-2 mg în 50 sau 100 ml într-o priză.

2. *Imunomodulatoare*

a) α -Interferon are acțiune antiproliferativă, micșorează activitatea T-killerilor. Viferon se indică în combinație cu 5-aminosalicilatul, 500000-1 mln unități peste 1 zi de 3 ori/zi, apoi peste 2 zile de 3 ori/zi și peste 3 zile de 3 ori/zi.

b) Citostaticele (Azatioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin A) sunt imunosupresoare energice, dar în același timp dotate cu efecte toxice foarte severe. Se indică atunci când celelalte forme de tratament sunt ineficace.

c) Levamizolul se administrează în doză de 100 mg/zi, o dată sau de 2 ori pe săptămână. Aplicarea lui este justificată de acțiunea imunostimulantă. Beneficiile obținute sunt inconstante și tranzitorii.

3. *Antidiareicele.* Se indică când frecvența scaunului e mai mare de 4 ori/zi. Se folosesc preparatele astringente - Tanalbin, Tansal, preparatele de bismut. Imodium (Loperamid) se indică copiilor mai mari de 6 ani și este contraindicat în formele grave ale colitei ulceroase nespecifice.

4. *Tratamentul antibacterian.* Se folosește în formele grave ale colitei ulceroase, dat fiind faptul că disbacterioza intestinală e prezentă. Efect clinic pozitiv are Metronidazolul, 15-30 mg/kg pe 4 săptămâni. Se mai folosesc

preparatele antibacteriene cu efect local așa ca nitrofuranele (Ercefuril, oxinolincile (Entero-sediv).

5. *Tratamentul local* se indică în formele distale ca supliment la tratamentul de bază. Microclistere cu ulei de cătină, ulei de măces, decoct de mușețel, urzică, ulei de pește, câte 50 ml, temperatura – 37°C.

În colita ulcerasă nespecifică se mai indică antioxidanți (Essențiale forte, Allopurinol, Vitamina E), polivitamine, preparate de fier, deoarece anemia feriprivă însoțește boala în 66 % din cazuri. În perioada de remisiune incompletă, pe fond de micșorare a dozelor preparatelor antiinflamatoare, se indică 10-12 cure de barocameră în complex cu terapia antioxidantă. În perioada de remisiune tratamentul antiinflamator continuă în doze de susținere. Se recomandă fitoterapie: decoct de sunătoare, mentă, mușețel; preparate ce normalizează flora intestinului (Bifidum bacterin, Lactobacterin, Trevis, Primadofilus).

Psihoterapia își dovedește eficiența. În majoritatea cazurilor la psihoterapie se adaugă sedative și tranchilizante de tipul Diazepamului.

III. Tratamentul chirurgical se practică în caz de complicații ce amenință viața bolnavului:

- megacolon toxic cu durată de peste 4 zile;
- hemoragii masive;
- perforații;
- abces pericolic.

Prognosticul este nefavorabil chiar și în cazurile cu răspuns la tratament prin riscul malignizării. Mortalitatea în colita ulcerasă nespecifică la copii după datele O.A. și N.N. Kansina (1999) este de 1,4 %.

Capitolul 2. HEPATOLOGIA

2. 1. Maladiile căilor biliare

Clasificarea:

1. Afecțiunile motorii ale căilor biliare (dischinezii biliare).
2. Colecistite acute și cronice (nelitiazice).
3. Colecistozele.
4. Anomalii ale vezicii biliare și căilor biliare.

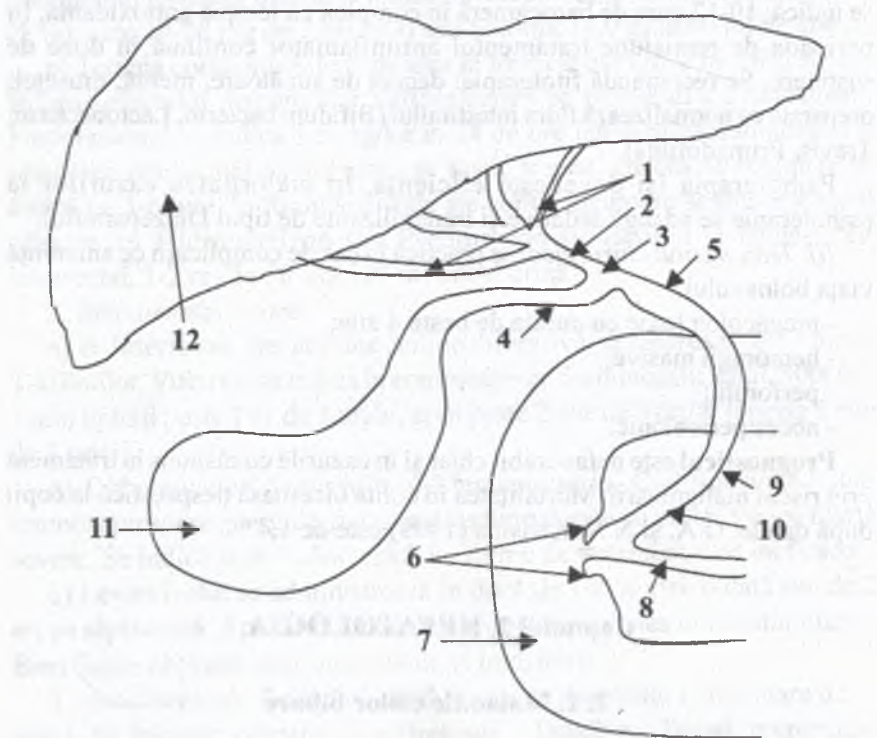
5. Litiaza biliară.

6. Tumorile vezicii biliare și căilor biliare.

Incidența: după datele lui Șabalov (1999) la 1/3 din copii cu patologie a tractului gastrointestinal se depistează dereglări funcționale, inflamatorii sau organice ale sistemului biliar. Litiaza biliară la copii se întâlnește foarte rar.

Schema 2

Căile biliare extrahepatice



1 - ramurile ductului hepatic; 2 - ductul hepatic comun (sfîncterul Mirizii); 3 - ductul cistic (partea netedă); 4 - ductul cistic (sfîncterul Lutkens); 5 - ductul coledoc; 6 - sfîncterul Oddi; 7 - duoden; 8 - ductul pancreatic (Wirsung); 9 - sfîncterul Mallet-Gui-Ponthus; 10 - sfîncterul Boyden; 11 - vezicula biliară; 12 - ficat.

2.2. Dischineziile biliare

Definiție. Dischineziile biliare sunt tulburări funcționale ale motricității veziculei și a căilor biliare. Deosebim:

1. Dischinezie hipertonico-hiperchinetică (tonusul sfincterelor căilor biliare este mărit);
2. Dischinezie hipotonico-hipochinetică (tonusul și motricitatea căilor biliare sunt scăzute).

Etiopatogenie. Factorii ce pot duce la apariția dischineziei:

- Disfuncții neurocirculatorii de diferită geneză;
- Hepatita virală acută în anamneză;
- Neuroze, distonii vegeto-vasculare;
- Alergii alimentare, diateză atopică;
- Maladii cronice ale tractului gastrointestinal;
- Parazitoze ale tractului gastrointestinal (lamblioza);
- Focare cronice de infecții;
- Maladii endocrine (obezitate, diabet zaharat, tireotoxicoză).

Din îmbinarea acestor factori, din dereglarea unuia sau mai multora dintre ei, vor rezulta tulburările motorii ale aparatului biliar extern.

Tulburările neurovegetative, dependente de starea funcțională a etajelor superioare ale sistemului nervos central, crează un teren propice pentru dezvoltarea manifestărilor dischinetice pe sistemul canalicular biliar.

În tonusul simpatic al sistemului nervos central apar dischineziile hipomotorii, în cel parasimpatic-hipertonice.

Tabloul clinic la acești bolnavi depinde de cauza ce a dus la dezvoltarea dischineziei și tipul ei. Sunt prezente simptomele neurozei: excitabilitatea, oboseala, iritabilitatea, cefaleea, palpitațiile, sindromul dureros al hipocondrului drept.

În dischineziile hipertotonice durerea este în formă de accese de scurtă durată, poate surveni postprandial (după folosirea alimentelor grase) sau este legată de stres psiho-emoțional. În dischineziile hipomotorice durerile sunt surde, senzație de greutate în hipocondrul drept, inapetență, grețuri, balonare și greutatea epigastrică postprandială, gust amar matinal, meteorism, cefalee.

La examenul obiectiv se poate remarca o sensibilitate redusă sub rebordul costal drept. Semnele Ortner, Cer, Merfi - pozitive. Temperatura la acești copii este în limitele normei, în analiza sângelui periferic schimbări nu sunt.

Diagnosticul precis al dischineziilor biliare se face în baza examenului obiectiv—starea SNC și vegetativ, tubajul duodenal.

În dischineziile hipertonice hiperchinetice tubajul duodenal este dureros, se constată o scurtare a timpului de scurgere a bilei B, cu bilă hiperconcentrată sau apariția sacadată, fragmentată a bilei B (normele sunt prezentate în tab.7).

Tabelul 7**Sondaj duodenal fracționat (după Paicov V. L., 1997)**

Fazele sondajului fracționat duodenal	Indicii
Viteza de eliminare a bilei din coledoc	1,0-1,5 ml/min
Durata fazei "sfincterul Oddi închis"	3-6 min
Durata fazei "A"	2-3 min
Durata fazei "B"	20-30 min
Viteza de eliminare a bilei din colecist	1-2 ml/min
Cantitatea de bilă din colecist	22-44 ml
Viteza de eliminare a bilei hepatice	1,1-1,5 ml/min

În dischineziile hipotonice hipochinetice diferențierea bilei A, B, C este dificilă. Bila B este eliminată într-o cantitate mare (mai mult de 60 ml) și un timp mai îndelungat (mai puțin 25 min) din cauza colestazei. Durata fazei "sfincterul Oddi închis" este mai mică de 3 min.

Diagnosticul dischineziilor se completează cu datele examenelor ecografice și radiologice.

Colecistografia serială (clișee pe nemâncate, la 15, 60 și 90 min) în dischineziile hipotonice arată o veziculă mărită, cu opacitate crescută, după administrarea prânzului colecistokinetic evacuarea se face cu mare greutate.

Colecistografia în serie în dischineziile hipertonice arată o veziculă slab opacifiată, cu contur net care se goleşte rapid după prânz.

Diagnosticul diferențial se face cu colecistitele, litiaza biliară (vezi tabelul 8).

Tratamentul va fi adaptat formei de dischinezie și, pe cât e posibil cauzei (vezi tabelul 9).

Tabelul 8

Diagnosticul diferențial al dischineziilor biliare

Criterii	Forma dischineziei		Colecistocolangită cronică	Litiază biliară
	hipertonică	hipotonică		
Anamneza	Reacții neurotice, instabilitatea sistemului nervos vegetativ	Emoții negative, efort fizic	Slăbiciuni generale, fatigabilitate, semne de intoxicație generală, polihipovitaminoză	Dischinezii, colecistite în anamneză
Predispunerea ereditară	Caracteristică	Caracteristică	Caracteristică	Caracteristică
Ritmicitatea sezonieră a acutizărilor	Primăvara - toamna	Nu este caracteristică	Primăvara - toamna	Nu este caracteristică
Durata maladiei	Până la 1 an	1-1,5 ani	1,5-2 ani	Mai mult de 2 ani
Sindromul algic: dureri permanente	Nu sunt caracteristice	Caracteristice	Caracteristice	Caracteristice
Dureri după erori în dietă	30-40 min după alimente reci	1-1,5 ore după alimente grase	1,5-2 ore după alimente prăjite grase	Imediat după mesă
Dureri colicative	Caracteristice	Nu sunt caracteristice	Caracteristice	Caracteristice în acutizare
Dureri surde sâcâitoare	Nu sunt caracteristice	Caracteristice	Caracteristice	Nu sunt caracteristice
Localizarea durerii în hipocondrul drept	Caracteristic	Caracteristic	Caracteristic	Caracteristic

2. 3. Colecistita acută (CA). Colecistocolangita acută

Definiție. Colecistita acută prezintă inflamația acută a veziculei biliare. Se întâlnește rar la copiii. Băieții se îmbolnăvesc de 2 ori mai des decât fetele.

Etiologie. Boala este cauzată de unele infecții bacteriene, reprezentate de germenii intestinali, alături de streptococi, stafilococi ș.a.

Tabelul 9

Tratamentul dischineziilor veziculei și căilor biliare
(după A. V. Mazurin)

Conduita terapeutică	Dischinezia	
	Hipotonică-hipochinetică	Hipertonică-hiperchinetică
Dieta	Masa nr.5 după Pevzner: produse cu acțiune coleretică și ce conțin fibre vegetale	Masa nr.5, 5 ^a . Se limitează produsele alimentare grase, excitanții alimentari chimici, mecanici
Remedii neurotrope	Cu acțiune stimulantă: cofeina, Eleuterococ, Pantocrin, Ginseng, Fibs, Aloe, Cerucal	Cu acțiune sedativă: tran-chilizante, Novocaină intra-duodenal
Remedii spasmolitice	Nu se indică	Papaverină, No-șpa, gangli-oblocatori
Proceduri fizioterapeutice	Tonizante: faradizarea, galvanizarea, diadinamoterapia, nămol	Sedativ: electroforeză cu Novocaină, Papaverină, MgSO ₄ , guleraș după Șcerbacov
Sondaj duodenal	2-3 ori în săptămână	Nu este binevenit
Ape minerale	Ape cu mineralizare medie și înaltă, de temperatura ceme-rei, în 3 prize	Ape cu mineralizare joasă, fără gaze, caldă, 5-6 prize în cantități mici

Patogenie. Infecția atinge vezicula biliară prin curentul sanguin sau limfatic. S-a mai descris și o infecție ascendentă din duoden prin căile biliare.

Anomaliile de dezvoltare ale veziculei biliare (inflexiuni la nivelul gâtului, corpului, septuri) duc la staza biliară. Se întâlnește la 60-65% din copii și pot servi ca factori predispozanți în dezvoltarea colecistitelor acute.

Clasificarea colecistitelor acute:

- catarale;
- flegmonoase;
- gangrenoase (distructive).

Tabloul clinic variază considerabil. În cazurile tipice, în plină sănătate, mai des noaptea, apare febra, dureri colicative în regiunea hipocondrului drept, mai rar în tot abdomenul. Iradierea în spate și umărul drept pentru copii nu este atât de caracteristică ca la maturi. Sindromul dolor durează de

la câteva minute până la câteva ore. La majoritatea bolnavilor durerea este însoțită de vomă, grețuri. Sunt prezente semne de intoxicație: tegumente palide, mucoasa cavității bucale uscată, limba saburală, constipații, cefalee. Icterul de intensitate medie apare la unii din copiii bolnavi.

La examenul obiectiv: burta puțin balonată, rigiditatea mușchilor abdominali, mai pronunțată în regiunea hipocondrului drept.

Simptomele Mendel, Ortner, Merfi, Ker - pozitive. Poate fi prezent simptomul Blumberg pozitiv. Hemograma arată o leucocitoză cu neutrofiloză, VSH mărit.

Diagnosticul diferențial. În debut CA se diferențiază cu apendicita, hepatita virală, pneumonia crupoasă pe dreapta, gastrita acută, pielonefrita, forma abdominală a maladiei Schonlein-Henoch.

Evoluție. În general evoluția colecistitelor este ușoară. Semnele de intoxicație, febra durează câteva zile, apoi treptat dispar. Rareori în colecistitele flegmonoase, gangrenoase se impune un tratament chirurgical

Numai în 30% din cazuri colecistita acută se tratează definitiv, în rest trece în colecistită cronică.

Tratamentul:

- regim la pat;
- regim hidric abundent (ceai cu zahăr, apă minerală);
- masa nr.5 după Pevzner;
- antibioterapie (Ampiox, Cefuroxin, Cefamizin);
- spasmolitice (Atropină, Metacină, Platifilină);
- analgezice (Baralgină, Promedol);
- terapie infuzională – în forme grave.

Copilul este supravegheat de pediatru și chirurg.

2. 4. Colecistita cronică

Definiție. Colecistita cronică prezintă inflamația cronică a căilor și veziculei biliare, ce se dezvoltă pe fondul discoliei, dischineziei, anomaliilor de dezvoltare a căilor biliare.

Etiologie. Inflamația cronică a căilor și veziculei biliare poate fi atât infecțioasă, cât și neinfecțioasă. Procesul infecțios este datorat bacteriilor, mai rar virusurilor. Din bacterii mai des sunt implicați stafilococii, germenii intestinali, protei. Virusurile hepatitei A, E (adenovirusurile, enterovirusurile) pot duce la inflamația căilor biliare fără implicarea bacteriilor.

Cauzele neinfecțioase în colecistita cronică:

- 1) reflex duodeno-biliar în dischinezia hipomotorie;
- 2) paraziți;
- 3) reacții alergice în diatezele atopice.

Patogeneza. Deosebim forma acalculoasă și calculoasă de colecistită cronică. La copii prevalează formele necalculoase. Factorii predispozanți în dezvoltarea colecistitelor cronice sunt anomalii de dezvoltare, discolia, disbacterioza. Infecția atinge vezicula biliară ascendent prin ductus choledochus, sau limfatic, hematogen (din cavitatea bucală, rinofaringe, plămâni, rinichi, ș.a.). Microbii ajungând în vezicula biliară din intestin prin vena portă nimeresc în ficat, apoi în căile biliare. Când schimbările morfologice sunt numai în mucoasa veziculei biliare, procesul are un caracter cataral și funcția veziculei biliare este păstrată. În formele avansate pereții veziculei biliare se îngroașă, se sclerozează, apare pericolectistita ce duce la dereglări de funcție, se formează dopuri epiteliale, concremente.

Tabloul clinic. Pentru colecistita cronică este caracteristic: sindromul astenovegetativ, de intoxicație, dispeptic, colestatic, dolor.

Sindromul dolor se caracterizează prin dureri surde, sâcâitoare, de compresie ce se agravează la 20-30 min după o masă cu alimente reci, grase, picante, băuturi gazoase. Durerile pot apărea la efort fizic sau fără nici un motiv. Periodic durerile pot fi în formă de acces de tip colicativ cu o durată de 30 min până la câteva ore. Localizarea durerii este diferită: hipocondrul drept, regiunea epigastrală sau fără o localizare concretă.

Bolnavii acuză slăbiciuni generale, oboseală, cefalee, temperatură subfebrilă, greață, amărăciune în gură, vomă, eructații, scaun instabil (diaree ce alternează cu constipații).

La examenul obiectiv: ficatul este puțin mărit, tegumentele palide. Schimbări din partea aparatului cardiovascular ce se manifestă prin tahicardie și bradicardie, puls labil, suflu sistolic funcțional, mai rar hipotonic.

Simptomul Ker, Ortner, Merfi, Mendel, Lepine pozitiv.

Diagnosticul pozitiv în maladiile veziculei biliare se face în baza:

1. Anamnezei.
2. Datele sondajului duodenal.
3. Rezultatele colecistografiei, hepatobilioscintigrafiei.
4. Ultrasonografiei.
5. Hemograma și probele biochimice (pentru a aprecia funcția ficatului, pancreasului).

Hemograma bolnavilor cu colecistită cronică în acutizare arată o leucocitoză cu neutrofiloză, VSH mărită, mai rar anemie. În remisiune acești indici sunt în limitele normei.

În *probele biochimice* la bolnavii cu colecistită cronică în acutizare găsim disproteinemie cu mărirea nivelului de γ -globuline. În colangite fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza cresc.

Sondajul fracționat duodenal în 5 etape permite de a aprecia tipul secreției duodenale, microscopia bilei, examenul bacteriologic și biochimic.

Un criteriu de diagnostic important în colecistitele cronice este prezența în bila porției "B" a leucocitoidelor, microliților (aglomerări de mucus, leucocite și epiteliu celular), cristalelor de colesterol, conglomeratelor de acizi biliari și bilirubinat de calciu. Se pot depista lambliei (în bila sănătoasă ele nu se depistează).

Schimbările biochimice ale bilei în colecistite se manifestă prin mărirea cantității de proteine, disproteinemie, mărirea concentrației de IgG, A, R-proteine, fosfataza alcalină. Cantitatea de lizozim, bilirubina scade.

Criteriile ecografice în colecistita cronică sunt:

- îngroșarea pereților veziculei biliare mai mult de 3 mm și deformarea lor;
- îndurarea și/sau stratificarea pereților veziculei biliare;
- micșorarea dimensiunilor veziculei biliare;
- cavitatea veziculei biliare neomogenă.

Colecistografia se efectuează pentru a exclude anomaliile de dezvoltare ale căilor biliare.

Diagnosticul diferențial se face cu duodenita, gastrita, pancreatita, boala ulceroasă, mezadenita nespecifică, apendicita, pielonefrita.

Tratamentul. Regim la pat se indică în acutizare cu prezența febrei și a sindromului dolo. La dispariția acestora regim liber pentru a evita staza de bilă.

Dieta nr.5 după Pevzner, cu excluderea alimentelor reci, picante, prăjite, substanțelor extractive, conservelor, prăjiturilor, ciocolatei.

În acces de colită biliară, pentru cuparea sindromului dolo se indică 0,1% Atropină, Papaverină, No-shpa, Baralgină. În caz dacă colita nu se jugulează se recurge la Promedol sau Pantopon cu Atropină.

Antibioterapia se prescrie pe 7-10 zile în dependență de starca ce s-a depistat în bilă (porția B) sau antibiotice cu spectru larg de acțiune - Ampiox, Gentamicină, Cefalosporine. Acțiune antibacteriană au și așa preparate ca Nicodina, Oxafenamidul, Furazolidonul.

În caz de depistare a lamblilor se indică tratament specific (Metronidazol).

Vitaminoterapia: în perioada acută vitaminele A, C, B, B₁, PP, mai târziu B₆, B₁₂, B₁₅, B₅, E.

În tratamentul colecistitelor pe larg se întrebuințează colereticele, care micșorează staza biliară, ceea ce duce la o lichidare mai rapidă a procesului inflamator (Alohol, Liobil, Flamin, Colenzim, Holagol) pe o durată de 20 zile.

În tratamentul colecistitelor pe larg se indică ape minerale de o mineralizare joasă și medie (Essentuchi 4, 17) și gimnastică curativă.

Prognosticul este favorabil.

Dispensarizarea bolnavilor cu colecistită cronică se efectuează pe parcursul a 3 ani, în dischinezii 1,5 ani. Dieta nr.5 se respectă 3 ani, terapia coleretică în primul an se recomandă o dată în trimestru cu durată de 1 lună, în următorii ani - 2 ori.

Profilaxia și tratamentul disbiozei o dată în an timp de o lună:

- sanarea focarelor de infecție;
- gimnastică curativă.

Profilaxia colecistitelor:

- sanarea focarelor cronice;
- alimentație rațională, conform vârstei;
- mod de viață activ;
- copiii ce au suportat hepatite virale pe parcursul a 3 ani după boală trebuie luați la evidență în cadrul dispansarului, în primul an după boală nu li se indică coleretice.

2. 5. Litiaza biliară

Litiaza biliară la copii se întâlnește destul de rar (0,1% din bolnavii cu patologie gastrointestinală după A.B. Mazurin, 1999).

Etiologie și patogenie. Se cunosc 3 grupe de factori ce duc la formarea calculilor biliari:

- 1) dereglări în componența bilei (discrazia);
- 2) staza de bilă;
- 3) inflamație (colecistită).

În normă raportul concentrației acizilor biliari la concentrația colesterolului este de 25. La micșorarea acestui indice sub cifra 13 coles-

terolul formează precipitat. Printre factorii ce duc la micșorarea acestui indice sunt dereglările în alimentație (prevalarea grăsimilor în alimentație, deficitul de vitamine A, E), obezitatea, diabetul zaharat.

Staza de bilă duce la formarea de calculi din cauza măririi concentrației de proteine și a epiteliului descuamat.

Calculii biliari sunt mai des micști (colesterol, bilirubină, calciu). La copii se întâlnesc calculi formați din colesterol.

Tabloul clinic. La copii calculii sunt depistați de regulă ocazional, la o ultrasonografie sau radiografie. La unii copii calculii biliari se manifestă prin acces de colită biliară când în plină sănătate apar dureri acute în burtă, mai des în hipocondrul drept cu iradierea în umărulul drept, spate, de durată diferită (de la 5-10 min până la 2-3 ore) ce se repetă la început 1-2 pe an, apoi până la 1-2 accese pe lună. Atacul de colită biliară se însoțește frecvent de vomă, care poate aduce o oarecare ușurare bolnavului, febră, cefalee, bradicardie, colaps.

Durerea de obicei dispare după trecerea calcului din canalul cistic în vezicula biliară sau din canalul coledoc în duoden.

Diagnosticul. Investigațiile sunt identice celor din colecistita cronică. La USG, colecistografic se depistează calculi biliari de diferite dimensiuni.

Tratamentul. Se aplică aceleași principii de tratament ca și în colecistita cronică. În timpul accesului de colită biliară măsurile terapeutice sunt îndreptate la jugularea sindromului dolor (Atropină, Papaverină, No-șpa, Tramal, Baralgină, Promedol). Copiii se internează în staționarul chirurgical. În calculi mai mari de 3 cm se recomandă colecistectomie.

O problemă actuală o constituie posibilitatea dizolvării calculilor biliari, îndeosebi a celor colesterolici, prin tratament medicamentos. Cu acest scop pot fi folosiți cu succes acizii chenodezoxicolic și ursodezoxicolic (Henofalc, Ursofalc). Aceste preparate sunt contraindicate în procesele inflamatorii acute, boala ulceroasă, insuficiență hepatică. Tratamentul este de lungă durată (0,5 - 2 ani) sub controlul examenului ultrasonografic o dată la 3 luni. Dacă în decurs de 6 luni efectul lipsește, preparatele se anulează.

Colecistectomia se recomandă în calculi biliari mai mari de 3 cm și nu mai mici de 5 mm (riscul de a se dezvolta coledocolitiază).

Dispensarizarea este la fel ca și în colecistitele cronice acalculoase cu aplicarea tratamentului cu preparate litolitice.

2. 6. Hepatitele cronice

Definiție. Hepatitele cronice reprezintă afecțiuni hepatice multifactoriale de severitate diferită, cu manifestări clinice și imunologice variate în care inflamația hepatică durează de peste 6 luni.

Etiologie. În majoritatea cazurilor etiologia hepatitelor cronice este virală. La etapa actuală există teste serologice sensibile ce permit identificarea a 7 virusuri: A, B, CDE, FG: A și E cu mecanism de transmitere fecal-oral și BCDFG cu cale de transmitere parenterală.

În Republica Moldova hepatita are o endemicitate înaltă. În 1997 prevalența hepatitelor cronice virale la copii a alcătuit 32,47 de cazuri la 100 mii de locuitori; hepatitele cronice nevirale –167,3 de cazuri la 100 mii de locuitori.

Clasificarea actuală a hepatitelor cronice a fost adoptată la Congresul de gastrologie de la Los Angeles, 1994 și se face în baza criteriilor etiologice.

Tabelul 10

Clasificarea hepatitelor cronice

Forma (etiologică)	Faza	Gradul de activitate	Stadiul (morfolologic) Scor Knodell
<i>Hepatitele cronice virale B, D,C, G, F.</i>	Replicativă Integrativă	Minimală Moderată Pronunțată Neactivă	0-absența fibrozci 1. Fibroza periportală slab pronunțată
<i>Hepatita autoimună</i>	Acutizare Remisiune		2. Fibroză moderată cu septuri porto-portale
<i>Hepatita medicamentoasă</i>			3. Fibroză pronunțată cu septuri porto-centrale
<i>Hepatita criptogenă</i>			4. Ciroză hepatică

Hepatitele cronice virale sunt descrise în manualul de boli infecțioase. În continuare ne vom opri la hepatitele autoimune și cele medicamentoase.

2. 7. Hepatita autoimună

Definiție. Hepatita autoimună (HAI) este o boală autoimună organ specifică, caracterizată prin absența markerilor serologici de infecție VHB, hipergamaglobulinemie, autoanticorpi tisulari, sindroame autoimune extrahepatice și răspuns favorabil la imunosupresoare.

Din cadrul HAI se exclud hepatitele de etiologie virală, medicamentoase, dar în ultimii ani se recunosc și forme induse de virusurile hepatitelor B și C.

Etiologie și patogenie. Ca orice boală autoimună, HAI are o etiologie multifactorială. Factorii incriminați în inducerea autoimunității pot fi grupați în endo - și exogeni.

Factorii endogeni se referă la predispunerea genetică. S-a demonstrat că există o susceptibilitate genetică la HAI: haplotipul HLA - H₁ - B₈DR₃ și DR₄. La copii cu HAI s-au găsit niveluri scăzute serice ale fracțiunilor C₃ și C₄, determinate genetic de deleția genei C₄A asociată haplotipului HLA-A₁-B₈-DR₃.

Printre *factorii exogeni*, ce pot declanșa procesul autoimun, se invocă intervenția unor infecții virale "subtile" sau a unor medicamente.

Principalul mecanism patogenic în HAI este considerat a fi pierderea toleranței față de țesutul hepatic autolog. Există o diminuare a numărului și funcției celulelor supresoare nespecifice, cât și un defect al funcțiilor T supresoare specifice de antigen cu apariția de anticorpi față de antigenele membranei hepatocitare.

Tabloul clinic. Boala apare mai des la fete în perioada pubertății. Debutul bolii este insidios. Simptomele de prezentare sunt generale: astenie, fatigabilitate, anorexie, grăcă, icter. La nivelul tegumentelor apar multe elemente semiologice pentru o boală autoimună: purpura vasculară, erupții maculopapuloase, eritem asemănător lupusului eritematos, angioame stelare pe regiunile feței, cervicală sau toracică superioară care pe parcursul bolii evoluează în puseuri. Se mai notează prezența vergeturilor (striuri) cutanate livide pe coapse. Faciesul poate avea aspect cușingoid, chiar în absența corticoterapiei.

La examenul abdomenului se constată hepatomegalie moderată. Splenomegalia este aproape constantă. O caracteristică importantă a HAI este faptul că boala nu este localizată exclusiv hepatic, manifestările sistemice sunt variate înregistrându-se tireoidită, anemie hemolitică, stare

febrilă prelungită, poliartrită recurentă, migratoare, nedeformată a articulațiilor mari.

Examenul de laborator. Explorările hematologice relevă hipersplenism sau anemia hemolitică autoimună.

Examenul biochimic. *Sindromul mezenchimal inflamator* se prezintă sub formă de: leucocitoză, VSH mărită, proba cu timol crescută, hiperproteinemie, disproteinemie, hipergamaglobulinemie marcată, creșterea pronunțată a imunoglobulinelor serice. Se depistează autoanticorpi organ specifici: anticorpi antimembrană hepatică, anti-lipoproteină ficat specifică și non organ specifici: anticorpi antinucleari, antifibră musculară netedă, antimitocondriali, antimicrozomali, hepato-renali.

Sindromul de colestază - bilirubina crescută, predominant cea directă, creșterea b-LP, colesterolului, fosfatazei alcaline.

Sindromul de citoliză - mărirea ALT, AST, aldolazei monofosfat izofermenților LDG (fracțiile 4 și 5).

Sindromul hepatopriv - scăd proteinele serice, albuminele, factorii de coagulare, fibrinogenul, ceruloplasmina.

Determinarea markerilor virali de diagnostic și de replicare: în HAI aceștea sunt negativi.

Explorări instrumentale: cu izotopi radioactivi, ecografia ficatului și a căilor biliare, tomografia computerizată a ficatului.

Puncție biopsică hepatică - (oarbă transparieto-hepatică) sau pe cale transjugală (în cazul prezenței unui sindrom hemoragic) sau prin recoltare în cursul laparoscopiei (conferă avantajul vizualizării ficatului: dimensiuni, culoare, suprafață, consistență).

Examenul morfologic relevă leziuni histologice ce denotă activitate severă cu piecemeal și bridging necrosis și modificarea arhitecturii lobulare.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- *Hepatitele virale icterice* - diagnosticul este tranșat de pozitivitatea testelor virale.

- *Hepatitele medicamentoase* - istoric relevând consum de droguri hepatotoxice, răspuns prompt la excluderea drogurilor.

- *Boala Wilson* – prezența inelului Kayser-Fleisher, modificarea nivelului ceruloplasminei serice, cupremiei și cupruriei.

- *Deficitul de α_1 -antitripsină* tranșat de dozarea serică a α_1 -antitripsinei.

Tabelul 11

Diagnosticul diferențial al HCV cu hepatita cronică autoimună

Tipul hepatitei	Teste de diagnostic	Autoanticorpi
Hepatită cronică B	Ag HBs, Ig G, anti HBs, Ag HBc, ADN-HBV	Necunoscut
Hepatită cronică C	Anti HCV, ARN-HCV	Anti LKM [*] -1
Hepatită cronică D	Anti HDV, ARN-HDV, Ag HBs, Ig G anti HBs	Anti LKM [*] -3
Hepatită cronică autoimună	ANA (omogen) anti LKM [*] -1, hipergamaglobulinemie	ANA anti LKM [*] -3

* LKM anticorpi anticromozomi hepatici și renali

** ANA anticorpi antinucleari.

Tratamentul hepatitelor autoimune include:

I. **Terapia convențională** - măsuri igienico-dietetice; repaus absolut la pat de 14-15 ore pe zi, în restul orelor este permisă activitatea moderată în salon. Dieta nr.5 după Pevzner.

II. **Tratamentul imunosupresor** - se administrează Prednisolon în doze de 1-1,5 mg/kg/zi, timp de 2-3 luni până la remisiunea clinico-biologică. Apoi copilul se trece treptat la terapia de menținere, ce alcătuiește 1/4 din doza inițială timp de 2 ani.

Indicarea tratamentului imunosupresor se face pe baza următoarelor criterii:

1. **Clinice**: simptomatologia clinică manifestă cu o durată de minimum 6 luni și reprezentată de splenomegalie importantă, astenie pronunțată, icter, manifestări sistemice.

2. **Biologice** - hipergamaglobulinemia peste 30-40%, creșterea aminotransferazelor mai mult de 5 ori, mărirea probei cu timol mai mult de 3 ori, scăderea albuminei serice și a clearance-ului BSP.

3. **Imunologice** - creșterea IgG serice mai mult de 2 mii mg/100ml, evidențierea anticorpilor nespecfici și/sau specfici de organ, mărirea activității helperilor, insuficiența activității supresorilor.

4. **Histologice** - infiltrat inflamator cronic ce evadează parenchimul hepatic, necroza hepatocelulară intensă și fibroza portală de diferite grade. Dacă nu se obține remisiunea la 6 luni de la inițierea tratamentului, acesta va fi prelungit, utilizând o schemă terapeutică ce combină Prednisolon și Azatioprină.

Evoluție și prognostic. Evoluția HAI este inevitabilă spre ciroza hepatică și complicațiile ei. Exitusul survine prin insuficiența hepatică subfulminantă sau hemoragie esofagiană. Se apreciază că terapia imunosupresoare prelungește supraviețuirea, dar nu împiedică dezvoltarea cirozei hepatice.

2. 8. Hepatitele medicamentoase (H.M)

Incidența hepatitelor medicamentoase a crescut în ultimii 10 ani ca urmare a unui consum mare de medicamente și a unei depistări mai active a bolii. La copii H.M se întâlnește mai rar ca la adulți (10% din cazurile de hepatită).

Hepatitele medicamentoase pot fi acute și cronice. În cadrul formelor *acute* se disting hepatita citolitică și hepatita colestatică sau hepatita mixtă, atunci când include atât citoliza, cât și colestaza. Hepatitele acute citolitice se aseamănă cu hepatitele virale și au un prognostic mai sever, deoarece sunt rezultatul unei necroze hepatocitare mai intense. *Hepatitele cronice* pot surveni după administrarea prelungită a unor medicamente, mai ales în cazurile în care consumul de medicamente este continuat după apariția reacțiilor hepatice adverse.

Se deosebesc 2 grupe de hepatopatii medicamentoase:

1. Hepatite medicamentoase induse de preparatele care în doze mari au acțiune hepatotoxică.

2. Hepatite medicamentoase idiopatice.

La preparatele din prima grupă se referă Paracetamolul în doză de 140 mg/kg/masă corp, Metotrexatul, 6 Mercaptopurina, care au o acțiune directă asupra membranei hepatocitelor, denaturării proteinelor, cu formarea metaboliților reactivi.

Acțiunea preparatelor din grupa a 2-a nu depinde de doză, lezarea ficatului înregistrându-se numai la acei copii, la care apar metaboliți neobișnuiți cu formarea de complexe antigene cu macromoleculele tisulare, generând astfel reacții imunopatologice.

Deosebim convențional 3 grupe de hepatologii toxice:

1. Cu dereglări funcționale (hiperbilirubinemii tranzitorii, mărirea transaminazelor).

2. Cu schimbări asemănătoare hepatitei virale acute (semne de citoliză, colestază).

3. Hepatita granulomatoasă cu dereglări ale circulației intrahepatice.

În clinica hepatitelor medicamentoase apar dureri în burtă, febră, hepatomegalie, icter, mărirea transaminazelor și a γ -globulinelor în serul sanguin.

Preparatele cu acțiune hepatotoxică la care predomină sindromul de citoză sunt:

- antibioticele (Tetraciclina, Rimfampicina, Oxacilina);
- diureticele (Furosemid, Acid etacrinic);
- anestezicile (Ftorotan, Cloroform);
- antiinflamatoarele (Paracetamol, Indometacină);
- citostaticele (Azatioprină, Leuceran, Metotrexat, 6-Mercaptopurină);
- remediile antituberculoase (PASC, Isoniazid).

Efectul hepatotoxic cu predominarea sindromului de colestază poate fi indus de :

- antibiotice (Eritromicină, Nitrofurane);
- preparate psihotrope (Aminazină, Diazepam);
- preparate hormonale (Nerabol, Metiltestosteron).

Clinica hepatopatiilor cu sindrom de colestază se manifestă prin prurit cutanat, schimbări dispeptice, hepatomegalie, icter.

Dintre medicamentele cele mai des implicate în producerea granuloamelor hepatice sunt citate: Alopurinolul, Chinidina, Diazepamul. În tratamentul cu sulfanilamide, Penicilină, anestezie cu Ftorotan se dezvoltă hepatită granulomatoasă caracterizată prin colestază intrahepatică, febră, splenomegalie. Hepatita granulomatoasă poate fi o manifestare a micozelor, tuberculozei.

Diagnosticul leziunilor hepatice medicamentoase este greu de stabilit, deoarece până în prezent nu există criterii clinice, biologice și histologice sigure.

Diagnosticul clinic se bazează pe cronologia de apariție a bolii, regresiunea simptomologiei la întreruperea tratamentului și apariția unei recidive după readministrarea medicamentului.

Criteriile biologice nu sunt specifice, dar ele pot orienta spre etiologia medicamentoasă a unei hepatopatii. Până în prezent nu dispunem de teste biologice, care ar permite confirmarea diagnosticului de hepatopatie medicamentoasă, cu excepția anticorpilor specifici unor medicamente.

Criteriile histologice nu sunt specifice și nu pot identifica în mod sigur etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice, de aceea ele trebuie să fie interpretate în contextul datelor clinice și al investigațiilor paraclinice.

Tratamentul hepatitelor medicamentoase constă, în principal, în sistarea medicamentului în cauză. De asemenea se iau măsuri în vederea ameliorării funcției hepatice și tratament particular pentru diferite forme ale bolii. După sistarea agentului nociv, vindecarea are loc într-o săptămână sau cel mult două. În cazurile în care hepatita se menține 15 zile după anularea medicamentului incriminat, se recomandă administrarea corticoizilor.

2. 9. **Cirozele hepatice**

Definiție. *Ciroza hepatică* este o boală hepatică cronică multifactorială, de regulă cu evoluție progresivă, ireversibilă, care recunoaște drept substrat morfologic alterarea structurală difuză a ficatului rezultată de asocierea leziunilor de necroză parenchimatoadă, regenerării nodulare și fibrozei. Această asociere se manifestă clinic prin sindromul de hipertensiune portală și diferite manifestări de insuficiență hepato-celulară.

Clasificarea:

I. După etiologie:

1. *Infecțioase* (după hepatita B, C, B+D, B+D+C, G, mai rar după sifilisul congenital, sepsis, citomegalie generalizată).

2. *Hepatite cronice autoimune.*

3. *Cirozele din congestiile venoase cronice:* pericardita constrictivă (ciroza cardiotuberculoasă Hutinel), boala Ebstein, sindromul Budd-Chiari, insuficiența cardiacă congestivă cronică, boala veno-ocluzivă.

4. *Ciroze de origine genetică:*

a) anomalii ale metabolismului glucidelor: galactozemia, intoleranța la fructoză, glicogenoza tip 3 și tip 4;

b) anomalii ale metabolismului proteinelor și aminoacizilor: tirozinemia, cistinoza, deficitul de α_1 -antitripsină;

c) anomalii ale metabolismului lipidelor: boala Niemann-Pick, boala Gaucher, boala Wolman;

d) mucopolizaharidoze: boala Hurler;

e) anomalii ale metabolismului porfirinelor: porfirie cutanată, protoporfirie eritropoietică.

f) anomalii ale metabolismului unor elemente minerale: Wilson, hemocromatoza familială idiopatică;

g) anemii hemolitice cronice: beta-talasemia majoră;

h) alte afecțiuni: mucoviscidoza, colestaza familială cronică cirogenă.

5. *Colestaza prelungită intra- sau extrahepatică* (atrezia cailor biliare extrahepatice, chistul de coledoc).

6. *Cauze inclasificabile*: medicamentoase - Metotrexat ș.a; Kwashiorkor; hemosideroza; colita ulceroasă.

7. *Cauze criptogenice*.

II. Morfologic:

1. *Micronodulară* (noduli < de 3 mm);

2. *Macronodulară* (noduli > de 3 mm);

3. *Mixtă*;

4. *Biliară* (la etapa inițială e asemănătoare cu tipul micronodular, apoi se dezvoltă obstrucția intrahepatică pe fond de anomalie de dezvoltare a căilor biliare extrahepatice).

III. După stadiile evolutive:

1. *Stadiul inițial*;

2. *Stadiul constituit*:

a) fără circulație colaterală;

b) cu circulație colaterală.

3. *Stadiul terminal*.

IV. După evoluție:

1. *Progresivă*;

2. *Stabilă*;

3. *Regresivă*.

V. După fazele evolutive ale procesului patologic:

1. *Faza activă*: activitatea minimă, medie, maximă;

2. *Faza neactivă*.

În cele virale:

1. *Faza replicativă*;

2. *Faza integrativă*.

VI. Hipertensiunea portală:

1. *Lipsește*;

2. *Moderată*;

3. *Pronunțată*.

VII. Hipersplenism:

1. *Lipsește*;

2. *Prezent*.

VIII. Insuficiența hepatică:

1. *Lipsește;*

2. *Ușoară;*

3. *Gravă.*

La fiecare pacient diagnosticul complet va cuprinde: etiologia, forma anatomo-patologică, nivelul activității imunologice și estimările funcționale hepatice privind parenchimul și sistemul vascular. Decompensarea parenchimotoasă se manifestă prin semnele insuficienței hepatice, iar cea vasculară prin elementele semiologice ale hipertensiunii portale.

Patogenie. Mecanismele fundamentale de producere a cirozei diferă parțial, astfel deosebim ciroze postnecrotice (majoritatea cazurilor) sau ciroze biliare.

În cirozele postnecrotice elementul inițiator al procesului cirogen este necroza hepato-celulară, care induce regenerare celulară și fibroză. Regenerarea celulară se face, însă, anarhic (fără respectarea arhitecturii hepatice normale). La nivelul lobulilor legătura hepatocitelor regenerate cu vasele de sânge și canaliculele biliare este parțial compromisă, ca urmare a distorsionării trampei vasculare de către nodulii regenerativi. Sinusoidalele persistă la periferia acestor noduli, realizând o circulație de scurt circuit a sângelui portal direct spre venele centrolobulare. Ca urmare, atât troficitatea hepatocitelor, cât și valoarea funcțională a teritoriilor regenerate este compromisă, creându-se premisa realizării unor noi necroze celulare, cu închiderea unui cerc vicios.

Procesul de fibroză are un rol hotărâtor în perpetuarea procesului cirogen prin accentuarea troficității teritoriilor de neoformație, deoarece septurile de țesut fibros ce disecă arhitectura lobulară sunt purtătoare de anastamozes vasculare, ce alterează hemodinamica hepatică.

Pentru cazul particular al cirozelor biliare, procesul cirogen pare, cel puțin la primele etape, diferit ca mecanism de cel al cirozei postnecrotice. Elementul prim în acest caz pare a-l constitui leziunea canaliculelor biliare din spațiul port și proliferarea acestora, fenomen care realizează scheletul necesar depunerii portale și periportale de țesut fibros. Prin progresiunea lentă ulterioară a acestui țesut intralobular este disecat progresiv parenchimul hepatic cu delimitarea unor insule parenchimotoase, înconjurate de un țesut fibros. Aspectul de ciroză nodulară apare în stadiile finale de evoluție ale bolii.

Deși circumstanțele etiologice sunt foarte variate, mecanismele patogenice și răspunsul morfologic sunt asemănătoare în ambele forme de ciroză.

În patogenia cirozei hepatice este implicată persistența agentului patogen (hepatita B, B+D, C, F, G) la copii cu dereglări ale răspunsului imunologic. Dereglările autoimune duc la necroza parenchimatoasă în urma căreia apar regenerări nodulare, ce distorsionează trampa vasculară, ca rezultat se dezvoltă ischemia parenchimului și necroza. Indiferent de veriga patogenezei, finalul cirozei hepatice este dezvoltarea necrozei și a regenerării nodulare, proliferarea de țesut conjunctiv, distrugerea arhitecturii ficatului, dereglarea circulației portale și insuficiența hepatică.

La dezvoltarea ascitei duc:

- reținerea sodiului din cauza hiperaldosteronismului;
- micșorarea presiunii oncotice (sinteza albuminelor scade);
- producerea exagerată de limfă și limfostaza în ficat cu trecerea treptată a limfei în cavitatea abdominală;
- filtrarea lichidului izotonic prin peritoneu;
- hipertensiunea portală.

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică apare în urma:

- îngustării vaselor hepatice;
- îngreuerii refluxului sanguin de la sinusoid;
- dilatării și apariției noilor anastomoze arterio-venoase ce duc la dopul hidraulic (deoarece presiunea în artera hepatică este de 5-8 ori mai mare decât în vena hepatică).

Tabloul clinic. Sindroamele generale în cirozele hepatice sunt următoarele :

1. *Sindromul hepatosplenomegalic* - ficatul în etapa evolutivă inițială a bolii este uniform mărit, sensibil la palpare, de o duritate moderată, cu suprafața mai mult netedă și marginea rotundă. În faza terminală ficatul este dur, dimensiunile pot fi normale (sau chiar micșorate), suprafața tuberoasă și marginea ascuțită. Dimensiunile splinei pot ajunge până la ombilic și chiar până în bazinul mic.

2. *Sindromul de hipertensiune portală* - în afară de splenomegalie, abdomenul este mărit în volum, adesea asimetric, ombilicul proemină, în jurul lui și în flancuri se constată rețeaua de colaterale venoase, hemoragii nazale, esofagiene, rectale.

3. *Sindromul dispeptic*: pofta de mâncare scăzută, periodic greață, vomă, dispepsia flatulentă, tulburări de tranzit intestinal.

4. *Sindromul asteno-vegetativ*: slăbiciuni generale, hipotonie musculară, subfebrilitate, deficit ponderal, astenie, fatigabilitate, iritabilitate, ipohondrie.

5. *Sindromul algic*: dureri surde periodice în hipocondrul drept, ce se intensifică postprandial.

6. *Sindromul de colestază*: tegumentele și sclerele icterice, prurit cutanat, schimbarea culorii urinei și a maselor fecale.

7. *Sindromul hemoragic*: hemoragii (peteșiale, nazale, esofagiene, rectale)

Clinica cirozelor după stadiile evolutive:

1. *Stadiul inițial*: simptomatologia apare mai târziu ca substratul morfologic. Sindromul de intoxicație nu este pronunțat, fiind prezent sindromul asteno-vegetativ și cel hemoragic. Ficatul este dur, proemină cu 3-4 cm de la rebord, splina cu 1,5-3 cm. Se depistează hipertensiune portală moderată - 255 mm ai coloanei de H_2O (norma - 150-190 mm ai coloanei de H_2O). La splenoportografie vena lienală e puțin mărită în diametru.

2. *Stadiul constituit*: sindromul de intoxicație pronunțat, sindromul hemoragic prezent, ficatul și splina sunt mărite în volum și dure. Splina se palpează la nivelul ombilicului și mai jos. Este prezent sindromul hiper-splenismului (trombocito- și leucopenia). Presiunea intralienală crește aproximativ până la 270 mm ai coloanei de H_2O . La splenoportografie se constată mărirea în diametru a venelor hepatice și lienale, dilatarea ramurilor principale și segmentare, deformarea desenului vascular al ficatului – lobul stîng al ficatului nu se contrastează. La 67% de bolnavi se depistează colaterale. Gradul insuficienței hepatice este diferit.

3. *Stadiul terminal*: sindromul de intoxicație și hemoragic sunt vădit pronunțate. Sunt prezente distrofia musculară, cianoza mucoaselor, semnele de avitaminoză. Pielea este icterică, cu nuanță pământie, pe alocuri acoperită cu leziuni de grataj pruriginos; uscată, fină, lipsită de elasticitate; fața are un aspect uscățiv, cu trăsături ascuțite, cu buzele intens hiperemiate, limba de culoare zmeurie; părul este uscat, fără luciu, ușor se frânge și cade, se constată ginecomastie uni sau bilaterală la băieți, stelute vasculare (mai numeroase și mai pronunțate în fazele active ale bolii), eritemul palmar. Falangele terminale sunt deformate (aspectul bețișoarelor de tobă), unghiile sunt striate (în formă de sticlute de ceasornic). Pe peretele abdominal se

constată rețeaua de colaterale venoase. La 40% din bolnavi se depistează hemoragii esofagiene, micșorarea dimensiunilor ficatului, splenomegalie. Splina ajunge în bazinul mic. Se depistează ascita. Probele funcționale ale ficatului relevă reducerea funcției de sinteză. La splenoportografie se depistează circulația colaterală pronunțată, diametrul venei lienale și hepatice mărit, deformația vădită a vaselor lobului drept al ficatului și lipsa contrastării lobului stâng.

Diagnostic. Ecografia - ciroza este sugerată de creșterea neregularității ecogenității cu prezența zonelor dense, reflective, distribuite neregulat și de ecogenitate crescută. Se evidențiază ascita, splenomegalia, permeabilitatea diametrelor vaselor și viteza de flux în circulația portală.

Tomografia computerizată permite aprecierea dimensiunilor ficatului, mărirea lobului caudat, detectarea suprafeței neregulate a ficatului, steatozei, ascitei, splenomegaliei; după folosirea substanței de contrast – circulația portală și anastomozele portosistemice.

Puncția, biopsia hepatică confirmă diagnosticul.

Diagnosticul pozitiv în ciroza decompensată. Marginea inferioară a ficatului fermă, tăioasă, sunt prezente splenomegalia, ascita, icterul, steluțele vasculare, varicele esofagiene.

Diagnosticul de laborator. Probele de laborator pot fi grupate în sindroame comune tuturor cirozelor și probe specifice. Astfel diagnosticul se elaborează în 2 etape:

1. Diagnosticul de ciroză hepatică.

2. Diagnosticul etiologic.

Probele pentru diagnosticul etiologic:

Hemocromatoza - sideremie mărită, coeficientul de saturare a transferinei mărit;

Boala Wilson-Konovalov - ceruplasmina scăzută, cuprul seric scăzut, cuprul urinar mărit;

Deficiența de α_1 -antitripsină - lipsa α -globulinei în electroforeză;

Ciroza biliară - bilirubina directă mărită, fosfataza alcalină, colesterolul mărit, IgM crește;

Ciroza postvirală - determinarea markerilor virali de diagnostic și de replicare:

- sindromul citoliza;

- sindromul mezenchimal inflamator;

- sindromul hepatopriv;
- circulația colaterală abdominală. La examenul de laborator - hipergamaglobulinemie, sindromul de citoză moderat, timp de protrombină prelungit, hipoalbuminemie, aspecte ecografice și la tomografia computerizată sugestive.

Diagnosticul diferențial al cirozei hepatice virale se face cu fibroza hepatică congenitală, hepatopatiile reactive în maladiile hematologice (mononucleoza infecțioasă, leucemiile, limfogranulomatoza, anemiile hemolitice), hipertensiunea portală cu bloc extrahepatic, anomalii ereditare ale metabolismului glucidic, lipidic.

Boala Wilson-Konovalov se întâlnește la 5-10% din bolnavii cu ciroză hepatică. Este o boală genetică, cu mod de transmitere autozomal recisiv, ambii părinți fiind purtători ai genei anormale. Trăsătura esențială este acumularea cuprului în organism, iar manifestările clinice sunt specifice cirozei hepatice: degenerarea bilaterală a ganglionilor bazali, inelul pigmentar maroniu-verzui la periferia corneei (inel Kayser-Fleischer). Pentru diagnosticul maladiei Wilson-Konovalov sunt indispensabile: ceruloplasmina (scade sub $1 \mu\text{mol/l}$), cupremia (scade sub $9,4 \mu\text{mol/l}$), cupruria (crește mai mult de $1,6 \mu\text{mol}$ sau $50 \mu\text{g}$ în 24 de ore) și cuprul hepatic.

În tratamentul acestei afecțiuni se folosește D-Penicilamidă (20 mg/kg masă corp în 24 de ore) sau Unitiol (5-10 mg/kg), preparatele de cupru ($1,5 \text{ mg}$ în 24 de ore), dieta cu limitarea cuprului (până la 1 mg în 24 de ore) și excluderea ciocolatei, nucilor, fructelor uscate, ficatului. Penicilamina provoacă deficiența vitaminei B_6 , de aceea în tratament se include Piridoxina.

Fibroza hepatică congenitală se transmite autozomal recisiv și se caracterizează prin lărgirea spațiilor portale prin mijlocirea țesutului conjunctiv. Este însoțită de numeroase canale biliare mai mult sau mai puțin dilatate, ce comunică cu căile biliare intrahepatice. În jurul vârstei de 5 ani apar primele hemoragii digestive prin ruptura varicelor esofagiene. Hepatomegalia de tip cirotic se însoțește de splenomegalie, cu hipersplenism hematologic și circulația colaterală porto-cavală. Semnele de activitate mezenchimală pot lipsi.

Sindromul Budd-Chiari întrunește manifestările cauzate de ocluzia venelor hepatice mari de la ostium până la vărsarea în vena cavă inferioară. Un tablou similar îl realizează și obstrucția venei cave inferioare prin trombi,

tumori sau membrane, de la vărsarea venelor suprahepatice până la nivelul atriului drept.

Boala veno-ocluzivă este o obstrucție netrombotică a venulelor hepatice, realizând un sindrom Budd-Chiari-like. Etiologia este necunoscută, un rol important revenindu-le infecțiilor, dereglărilor în alimentație, acțiunii hepatotoxice a alcaloizilor vegetali (boala a fost descrisă în Austria, Egipt, insulele Jamaica). Debutul manifestărilor clinice are loc la vârsta de 2-5 ani cu dureri acute în burtă, hepatomegalie și ascită. Însănătoșirea este posibilă peste 3-5 săptămâni, în caz contrar maladia trece în forma cronică - ciroza portală.

Tratamentul este complex de lungă durată până la obținerea remisiunii clinice funcționale și histologice și depinde de forma bolii, activitatea proceselor patologice, sindromul principal al bolii, prezența infecției virale.

Măsurile igienodietetice includ necesitatea unei diete echilibrate cu un aport adecvat de proteine (cu excepția encefalopatiei portale), glucide, vitamine și ușor redus de lipidele, asigurând un aport caloric care să permită creșterea staturponderală. În prezența edemelor și ascitei aportul de sodiu va fi redus.

Tratamentul patogenic cuprinde:

1. Corticoterapia (efect imunosupresor, antiinflamator, inductor enzimatic de inhibiție a fibrozei, proliferării ductulare și colestazei, stimulator al generării hepatice etc.).

2. Medicația antivirală în cirozele postvirale. Are ca scop anihilarea replicării virale cu diminuarea procesului inflamator hepatic și a infecțiozității bolnavului. Se folosesc preparatele de Interferon (Viferon, Reaferon, Realderon, Roferon ș.a.). Sunt contraindicate în ciroza hepatică decompensată, leucopenie sub 2000, trombocitopenie sub 50000.

3. Terapia antifibrozanță: D-Penicilamina, Colchicina. Ambele preparate inhibă sinteza de collagen și reduc procesul de fibroză.

4. Tratamentul hepatoprotector include un număr mare de substanțe care acționează la nivel diferit: Legalon (Silimarina), Trofopar, Riboxină, Meptral, Esențiale forte.

5. Măsuri de tratament cu caracter fiziopatologic (terapia sindromală):

- Tratamentul colestazei include Fenobarbital, coleretice, Colestiramină, vitamine liposolubile,

- Sindromul citolitic necesită corecție cu preparate proteice (albumină,

plasmă), metode de detoxicare extracorporală (hemabsorbție și plasmafereză);

- Sindromul ascitic - regim hiposodat, diuretice (antagoniștii aldosteronului: Aldacton, Veroșpiron);

- Sindromul hemoragic, produs de coagulopatia de producție, beneficiază de administrare de vitamina K, hemotransfuzii de masă trombocitară, acid epsilon-aminocaproic. În hemoragii din venele esofagiene și cu hipertensiune portală se recomandă Pituitrin, Sandostatin. În caz de ineficacitate - sonda Blackmore, mai apoi diferite metode chirurgicale: terapia endoscopică sclerozantă, gastrotomia, legătura venelor esofagului.

- Tratatamentul chirurgical al cirozelor include: anastomoze portosistemice (porto-cavală, spleno-venală). În sindromul hipersplenismului vădit - splenectomia. Transplantul hepatic este unica șansă de supraviețuire a copiilor cu ciroze hepatice.

PARTEA IV

AFECTIUNI HEMATOLOGICE

Capitolul 1. Diateze hemoragice

Hemoragiile, de regulă, sunt manifestări ale unor maladii *sui generis* sau complicații ale unor procese patologice. Cauzele hemoragiilor sunt dereglările hemostazei, care pot fi primare, în caz de diateze hemoragice congenitale, și secundare, în caz de complicații.

Stoparea hemoragiei se înfăptuiește prin interacțiunea a 3 sisteme ale hemostazei: vascular, trombocitar și de coagulare. Orice dereglare izolată sau concomitentă a uneia sau a câtorva sisteme hemostatice poate provoca evoluția diatezelor hemoragice. Manifestările clinice ale hemoragiilor în diferite diateze hemoragice sunt monotipice, au trăsături comune, ceea ce și mai mult complică diagnosticul. Este necesar de menționat, că stabilirea cauzei dereglărilor hemostazei este o condiție deosebită pentru administrarea unei terapii hemostatice adecvate.

Diagnosticul diatezelor hemoragice este bazat pe constatarea clinică a fenomenelor hemoragice și determinarea mecanismului defectului în sistemul hemostazei.

O semnificație deosebită în stabilirea diagnosticului are **anamneza**: uneori 2-3 întrebări permit de a determina originea diatezei hemoragice. Anamneza incorect colectată induce erori în diagnostic. Astfel, medicul nu trebuie să omită nici un detaliu, care ar fi util în stabilirea diagnosticului. Medicul precizează următoarele:

1. Cauza hemoragiei la copil: o dereglare a hemostazei sau o manifestare a modificărilor locale ale țesuturilor.

2. Caracterul afectării hemostazei: congenital sau dobândit.

3. Gradul hemoragiei.

4. Mecanismul hemoragiei și tipul de sângerare.

În diferite forme de diateze hemoragice și sindroame manifestările

sângerării nu sunt uniforme, necesitând o specificare anamnestică și obiectivă. Se cunosc 5 tipuri de sângerare:

- hematom;
- peteșial-macular (vânătăile);
- mixt (peteșial-macular-hematom);
- vascular-purpural;
- angiomasos.

În *tipul hematom* predomină hemoragiile masive, profunde, tensionate și foarte durabile în articulații, mușchi, sub aponeuroze, în țesutul adipos subcutanat și extraperitoneal, în peritoneu și submucoasa intestinală (imită catastrofele intestinale: apendicita, peritonita, ocluzia intestinală). Articulațiile mari devin deformate, cu limitarea volumului de mișcare și cu atrofia mușchilor. În locul injecțiilor ușor se formează hematoame.

Sindromul hematom este asociat frecvent cu hemoragiile spontane postoperatorii și posttraumatice (hemoragiile renale, gastrointestinale, ș.a.). Aceste hemoragii, de regulă, sunt târzii, apar peste câteva ore după intervenția chirurgicală sau după traumă.

Hemoragia izolată de tip hematom caracterizează hemofilia A și B.

Tipul peteșial-macular se distinge prin apariția elementelor hemoragice de calibru mic (peteșii), hemoragiilor neuniforme, de diferită culoare (echimoze). Aceste elemente sunt indurabile, netensionate și nu stratifică țesuturile. Deseori se asociază cu metroragii, epistaxis, gingivoragii, mai rar cu hemoragii în scleră, meninge și în stomac. Hemoragiile peteșiale apar ușor după microtraumarea vaselor sanguine (capilarelor) cu gulerul hainelor, strângerea și comprimarea țesuturilor. Rezistența capilară este redusă, timpul sângerării prelungit.

Tipul mixt (peteșial-macular-hematom) este prezentat de asocierea ambelor tipuri expuse mai sus, dar cu unele deosebiri calitative. De tipul hematom se distinge prin afectarea mult mai ușoară și foarte rară a articulațiilor, predominarea hematoamelor în țesuturile subcutanat, extraperitoneal și organele interne. De tipul peteșial-macular se deosebește prin masivitatea elementelor cutanate, indurarea pielii în locurile îmbibării hemoragice. Aceste elemente hemoragice ocupă un loc intermediar între hematom și echimoză.

Detalierea datelor anamnestice precizează inițierea sângerării prin peteșii, echimoze și epistaxis, care treptat se transformă în hematoame. Des hematoamele sunt unice, uneori pot fi voluminoase sau chiar pot evolua sub formă de hemoragii profuze gastrointestinale, renale, uterine.

Sângerarea de tip mixt este caracteristică pentru boala Willebrand cu dereglări trombocitare și de coagulare, deficiență profundă a factorilor VII și XIII și diatezele hemoragice secundare, determinate de sindromul coagulării intravasculare diseminate.

Tipul vascular-purpural al sângerării include hemoragiile determinate de modificările inflamatorii în vasele de calibru mic și țesuturile perivasculare. Aceste modificări sunt induse de afecțiunile imune vasculare (boala Schonlein-Henoch, eritem nodos ș. a.) sau de infecții (febra hemoragică, microvasculitele virale și septice). Hemoragiile apar pe fondalul modificărilor locale exsudativ-inflamatorii, în legătură cu ce erupțiile puțin se reliefează deasupra nivelului pielii, sunt dure, formează bordura infiltrativă pigmentată, uneori se necrozează și formează cruste. Examenul histologic confirmă microtrombovasculita cu infiltrație perivasculară, cu polimorfonucleare, limfocite și macrofagi, necroză fibrinoidă a pereților vasculari. Elementele eruptive în unele forme suferă regres cu păstrarea îndelungată a pigmentației și infiltrării reziduale.

Tipul angiomatos se întâlnește în displaziile vasculare de geneză congenitală sau dobândită - telangiectazii (boala Rendu-Osler-Weber, Luis-Barr, formele secundare în ciroza hepatică) sau în microangiomatoze. Ele se deosebesc prin hemoragii insistente, repetate din vasele displaziate cu o localizare anumită și fără hemoragii în piele, țesutul adipos sau alte țesuturi.

Cele mai frecvente și mai grave sunt hemoragiile nazale, urmează hemoragiile recidivante din telangiectaziile gastrice, intestinale, renale și pulmonare. Ca sursă a hemoragiilor profuze pulmonare pot servi șunturile arteriovenoase, care imită pe radiogramă o tumoră sau un focar de tuberculoză. În hemoragiile angiomatoase probele de laborator nu depistează dereglări ale sistemului umoral al hemostazei.

În așa mod, aprecierea clinică a elementelor hemoragice și probele de laborator esențiale permit diferențierea primară a celor mai frecvente maladii și sindroame hemoragice.

Prezența la copil a afectării ereditare a hemostazei se determină prin

aprecierea caracterului datelor anamnestice și clinice (sângerare din copilărie, hemoragiile repetate pe parcurs, cazuri analogice în familie). Este necesar de precizat, că lipsa patologiei analoage în familie nu înseamnă lipsa afectării hemostazei, care poate evolua pentru prima dată (cazurile sporadice).

În formele ușoare de diateze hemoragice sângerarea poate prezenta consecința unei traume sau intervenții chirurgicale, în cazul când mecanismele hemostatice nu sunt în stare să compenseze hemoragia. De aceea bolnavii cu suspecție la o diateză hemoragică ereditară necesită o supraveghere deosebită, în particular, după extracția dinților. Analiza datelor clinico-anamnestice și examinarea bolnavului permit de a diferenția tipul coagulator al sângerării (la bază stau dereglările componentului coagulator al hemostazei) de cel capilar (se evidențiază în afecțiunile vasculare și trombocitare).

La bolnavii cu defect în sistemul vascular-trombocitar, hemoragiile intervin nemijlocit după traumă, deoarece nu se formează trombul primar - cuiul trombocitar - și este dereglată etapa finală a hemostazei (funcția contractilă redusă a trombocitelor complică formarea cheagului secundar).

În coagulopatii efectul factorilor plasmatici de coagulare determină caracterul tardiv al hemoragiilor. Perioada de timp de la traumatizarea țesuturilor și până la începutul hemoragiilor este mare, la unii bolnavi de la câteva ore până la câteva zile. Lipsa sângerării nemijlocit după traumatizarea țesuturilor se lămurește prin faptul că la bolnavii cu coagulopatii spasmul vascular este prezent și formarea cheagului primar trombocitar nu este dereglată. Caracterul temporar al stopării hemoragiei se explică prin incompetența trombului secundar, care nu este în stare să se opună tensiunii sângelui și să asigure hemostaza în vasele de calibru mediu. Ca rezultat, peste 1-2 ore după normalizarea tensiunii arteriale în zona afectată reapare hemoragia. De aceea, depistarea hemoragiilor persistente și repetate după câteva ore după traumă sau intervenție chirurgicală (inclusiv și după extracția dinților) indică un defect de coagulare.

Localizarea hemoragiilor, determinate de dereglările hemostazei primare, au distincții considerabile de hemoragiile de coagulare. Pentru coagulopatii cu dereglarea sintezei factorilor plasmatici de coagulare sunt tipice hemoragiile în articulații și țesuturile moi.

Tabelul 12

Determinarea caracterului sângerării după semnele clinice
(după N. Alexeev și coautorii)

Manifestările clinice	Caracterul sângerării	
	coagulator	capilar
Hematoame	Elemente mari	Erupții mici, superficiale
Hemartroze	Frecvent se stabilesc la bolnavii cu forma gravă a maladiei ca element principal	Nu sunt caracteristice
Epistaxis	Se întâlnește rar	Frecvent tipul esențial al sângerării
Hemoragii gastro-intestinale	Ca element de bază este rar întâlnit până la lezarea vasului	Simptom de prevalență
Hematurii	Este caracteristică	Nu este caracteristică
Metroragii	Nu sunt caracteristice	Sunt caracteristice
Sângerare după extracția dinților	Intervin peste câteva ore după operație și nu se stopează prin pansament compresiv	Intervin nemijlocit după extracția dintelui și ca regulă se stopează prin comprimare
Hemoragii postoperatorii	Sunt tardive, cu formarea hematomului plăgii	Sângerarea, ca regulă, în timpul operației
Manifestări caracteristice formelor moderate	Hematoame mari după traume și hemoragii periculoase, după rănire	Epistaxis și metroragii

La bolnavii cu hemofilia A și B se stabilesc semne ale hemoragiilor precedente în articulații (îngroșarea capsulei articulare, limitarea volumului mișcărilor, contracturile, atrofia mușchilor). Pentru dereglarea hemostazei primare aceste fenomene nu sunt caracteristice. Cele mai frecvente elemente clinice în trombocitopenii, trombocitopatii sunt sângerările mucoaselor: epistaxisul, gingivoragiile, metroragiile și menoragiile, hemoragiile gastrointestinale, precum și elementele cutanate sub formă de peteșii și echimoze.

Diagnosticul dereglărilor sistemului trombocitar al hemostazei. În insuficiența trombocitară congenitală și dobândită manifestările hemoragice sunt determinate la unul din nivelele reacției consecutive hemostatice: agregabilitate, adezivitate, secreție și activitate de contractibilitate. Cu scop de determinare a insuficienței activității funcționale a plachetelor trombocitare și aprecierea caracterului patologic al afecțiunilor trombocitare sunt necesare următoarele precizări:

Etapa I - se stabilește faptul dereglării în acest compartiment al hemostazei;

Etapa II - se determină faza concretă a reacțiilor trombocitare;

Etapa III - se precizează efectul structural biochimic care stă la baza dereglării hemostazei.

La *prima etapă* se determină tipul de sângerare (capilar sau mixt), testele screening - durata sângerării (testul Duke), rezistența capilară, numărul trombocitelor și testele de adezivitate și agregare.

La *etapa a doua* de diagnostic se efectuează probele de determinare a adezivității prin lipsa sau reducerea agregării în prezența ristomicinei (ristocitină), corectarea defectului trombocitar de către factorul Willebrand, proba fotometrică de determinare a agregării primare cu ADF, proba la fibrinogen, aprecierea unei a doua a agregării trombocitelor.

La *etapa a treia* are loc aprecierea unei a doua de agregare a trombocitelor (dereglarea funcției de secreție a plachetelor), testul cu acid arahidonic, aprecierea participării trombocitelor la procesul de coagulare a sângelui.

Determinarea numărului de trombocite se face cu ajutorul microscopiei cu contrast de fază. Numărul plachetelor se determină în sângele capilar sau venos folosind rețeaua Goreaev (cantitatea de trombocite în 25 de pătrate mari). Limitele de deviere a numărului de trombocite la oamenii sănătoși este de 150000-450000 într-un mm^3 , sau după sistemul SI $150,0 \times 10^9/\text{l}$ - $450,0 \times 10^9/\text{l}$. Paralel numărării este necesară aprecierea morfologică a trombocitelor. Morfologic pot fi determinate trombocite mari și uriașe (trombocitopatia Bernard-Soulier), forme mari agranulare în sindromul trombocitelor "gri", lipsa completă a agregatelor plachetare în trombostenia Glanzman.

Aprecierea numărului de trombocite în frotiurile de sânge. În frotiul subțire, fixat cu metanol, colorat după Romanovski-Giemsa determinăm numărul de trombocite la 1000 de eritrocite.

Numărul de trombocite este egal cu numărul de trombocite la 1000 de eritrocite în frotiu înmulțit la numărul de eritrocite. Rezultatul obținut se împarte la 1000, obținând astfel numărul de trombocite în promile (norma este 40-60‰), transformându-le apoi în sistemul SI (norma $150-450 \times 10^9/l$).

Aprecierea activității de agregare și de adezivitate a trombocitelor. La baza metodei stă imitarea proceselor reactive ale trombocitelor la contactul lor cu fibrele de collagen, suprafața sticlei, tifon, vată. Poate fi utilizată metoda cu folosirea unei cosițe din fibre de sticlă cu lungimea și masa standarde (1-6 cm, m - 0,5g, timpul explorării - 15 sec.).

Determinarea procentului trombocitelor, reținute de cosiță, care caracterizează activitatea de adezivitate și agregare a plachetelor, se calculează după formula:

$$\frac{A - B}{A} \times 100\%,$$

unde: A - numărul de trombocite în sângele venos $\times 10^9/l$,

B - numărul de trombocite în prima picătură de sânge, propulsată prin cosiță timp de 15 sec $\times 10^9/l$.

Procesul de agregare actualmente poate fi apreciat prin două metode: cercetarea în sistemul fotometric și supravegherea vizuală sau microscopică a procesului de agregare.

Metoda fotometrică este bazată pe fenomene fizice, determinate de modificările optice ale plasmelor la concentrație diferită a trombocitelor în mediu - la concentrația mare a celulelor transmisia luminii este mică, iar la reducerea numărului de trombocite aceasta crește. La agregarea deplină a trombocitelor și transmisia este de 100%. Nivelele intermediare de agregare au semnificația de la 0 până la 100%. Adezivitatea și agregarea în normă este de 30-40%.

Aprecierea vizuală: în eprubetă siliconizată se introduc 0,2 ml de plasmă și se menține temperatura de 37°C (baia de apă). După 30 sec se adaugă 0,1ml de acid difosforic și se fixează timpul de formare a agregatelor. În caz de necesitate se utilizează determinarea microscopică. Timpul de formare a agregatelor până la 60 sec constituie reacția normală, mai mult de 60 sec - reacție patologică.

Testul de agregare cu ristomicină - testarea factorului Willebrand. Pe lama microscopică se amestecă în cantitate egală plasma cercetată bogată în trombocite cu soluție de ristomicină (ristocitină) de diferită concentrație.

După 2 min la microscop se determină concentrația minimă a ristomicinei ce induce reacția evidentă de agregare a plachetelor. Norma pentru proba dată este de $0,6 \pm 0,05$ mg/ml de ristomicină. La bolnavii cu boala Willebrand indicele este mai mare de $0,80 \pm 0,05$ mg/ml.

Cercetarea funcției de retracție a cheagului - contractarea și comprimarea cheagului din fibrină ca rezultat al activării sistemului actomiozinic în trombocite. Se practică 2 metode de apreciere a retracției cheagului. Într-o eprubetă siliconizată gradată la 0,1ml colectăm 5ml de sânge venos. Introducem în eprubetă o baghetă de sticlă în formă de spirală și o fixăm în poziție verticală. Introducem eprubeta în baia de apă sau în termostat la temperatura de 37°C . Peste o oră scoatem bagheta împreună cu cheagul format pe ea.

Indicele de retracție a cheagului la oamenii sănătoși constituie 0,48-0,62 (48-62%). Retracția insuficientă este observată în trombocitopenii (plachetele cu un număr mai mic de $100 \times 10^9/\text{l}$) și în disfuncțiile trombotice.

Aprecierea adecvată și veridică a reacției de retracție a cheagului constă în măsurarea mecanică a forței de contracție a cheagului cu ajutorul unui aparat special - analizatorul hemocoagulării. Utilizarea practică a acestei metode este însă dificilă în aspect tehnic.

Aprecierea activității de coagulare a trombocitelor. Proprietatea de coagulare a trombocitelor (așa-numitul factor III sau tromboplastina trombocitară) se determină prin aprecierea fosfolipidelor membranei plasmatică și disponibilitatea lor la activarea plachetelor sanguine. Cea mai simplă și adecvată metodă de apreciere a conținutului și disponibilității factorului III este metoda R. Hardisti, în care activitatea coagulatorie a trombocitelor se determină prin gradul de reducere a timpului caolinchefalinic standard.

Diagnosticul dereglărilor sistemului coagulator al hemostazei

Metode de investigare a coagulării sanguine.

Timpul de coagulare a sângelui venos (proba Lee White) caracterizează activitatea de coagulare a sângelui integru prin determinarea vitezei de formare a cheagului. Proba este puțin sensibilă, servește ca test de orientare

și este pozitivă în afectările profunde ale hemostazei secundare - hemofilie, boala Willçbrand.

Timpul de recalcificare a plasmei este timpul de coagulare a plasmei citrate în condițiile termostatului la temperatura de 37°C, după adăugarea în ea a clorurii de calciu (CaCl_2). Spre deosebire de proba Lee White, această probă este mai sensibilă la depistarea dereglărilor hemostazei prin mecanismul intrinsec datorită lipsei în plasmă a elementelor structurale sanguine (eritrocite, leucocite), care posedă activitate tromboplastică.

Timpul activat al tromboplastinei parțiale determină mecanismul intrinsec al activității de coagulare a plasmei. Datorită suplimentării tromboplastinei parțiale (substituentului factorului III) și caolinei are loc activarea maximală a factorilor plasmatici de coagulare și acest test devine cu mult mai sensibil în depistarea dereglărilor la stadiul activării interne a coagulării sanguine.

Testul de caracterizare a mecanismului extrinsec de coagulare sanguină. Timpul protrombinic (indicele protrombinic). La baza acestui test stă determinarea timpului de recalcificare a plasmei citrate în prezența surplusului de tromboplastină tisulară. Se imită mecanismul extrinsec și în așa mod se exclude influența factorilor XII, XI, IX și VIII asupra vitezei formării cheagului de fibrină în sistemul cercetat. Acest test apreciază activitatea sumară a factorilor II, V, VII și X. Timpul protrombinic crește în tratamentul bolnavilor cu Heparină, Cumarin.

Testul de caracterizare a căilor comune de coagulare sanguină. Timpul trombinic. La baza acestui test stă determinarea timpului de coagulare a plasmei citrate după suplimentarea ei cu soluție de trombină de concentrație mică. Timpul trombinic permite de a aprecia faza finală a coagulării sanguine. Rezultatele testării sunt determinate de 2 factori - concentrația fibrinogenului și activitatea inhibitorie a plasmei. De aceea, timpul trombinic crește la sporirea activității anticoagulante și descrește la reducerea nivelului de fibrinogen.

Determinarea nivelului de fibrinogen. Fibrinogenul poate fi determinat prin metode fizice și imunologice. Cântărirea fibrinogenului este cea mai simpla metodă - plasma citrată se recalcifică, cheagul primit se usucă cu hârtie de filtru și se cântărește. Creșterea conținutului de fibrinogen însoțește stările de hipercoagulare, iar micșorarea reflectă dereglările hipocoagulatorii complexe ale hemostazei.

Testul de liză în uree a cheagului din fibrină. Factorul XII, factorul fibrin-stabilizant, fibrinaza este activată de către trombină în prezența ionilor de Ca^{2+} și asigură sudarea covalentă a monomerilor de fibrină, formând un polimer stabil. Stabilizat de factorul XIII, cheagul din fibrină nu se dizolvă în soluție de uree de 5 M. La reducerea factorului XIII, liza cheagului de fibrină se mărește și acest fenomen este utilizat pentru aprecierea activității de coagulare a factorului XIII.

Toate aceste probe cu diferită sensibilitate sunt teste de diagnostic intermediar. Identificarea finală a defectului de coagulare se efectuează prin determinarea specifică a activității factorilor de coagulare a sângelui.

Tabelul 13

**Volumul necesar de investigații la examenul primar
al bolnavilor cu diateze hemoragice**

Testele pentru caracterizarea sistemului de coagulare sanguină	Testele pentru caracterizarea sistemului vascular-trombocitar
Timpul de coagulare a sângelui venos (proba Lee White)	Rezistența peretelui vaselor sanguine
Timpul de coagulare a sângelui capilar (proba Suharev)	Durata sângerării (testele Duke, Ivy)
Timpul de recalcificare a plasmei	Numărul de trombocite
Timpul activat al tromboplastinei parțiale	Morfologia trombocitară
Indicele protrombinic	Funcțiile trombocitare
Timpul trombinei	
Cantitatea de fibrinogen	
Liza cheagului de fibrină în uree	

1. 1. Trombocitopeniile

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) prezintă o diateză hemoragică determinată de insuficiența calitativă și cantitativă a sistemului trombocitar al hemostazei. Manifestările caracteristice ale bolii sunt: purpura, sângerarea mucoaselor, numărul redus de trombocite în sângele periferic, conținut normal sau crescut al megacariocitelor în măduva osoasă, lipsa intoxicației, splenomegaliei și a maladiilor de sistem, evoluția cărora se poate complica cu trombocitopenic.

Morbiditatea prin PTI este maximă la vârsta copilăriei. După datele diferitor autori, incidența prezintă 1,5-2 la 100000 de copii de ambele sexe (frecvența formelor acute și cronice este echivalentă); fetele de vârstă pubertară și femeile se îmbolnăvesc de 2 ori mai frecvent decât bărbații.

Etiologia nu este determinată clar, dovadă servind denumirea de idiopatică - evoluție fără cauze evidente, proveniență neclară. Bolile și factorii ce condiționează debutul PTI pot varia. După N. Șabalov (1982), cea mai frecventă infecție ce precedă PTI sunt virozele - 21,1%, urmată de infecții bacteriene - 11,1%, vaccinuri - 4,8% ș.a. Unul din cei mai de vază hematologi, consultantul spitalului regal din Glasgow, M. Willoughby, evidențiază infecția virală ca cea mai frecventă patologie, ce precedă trombocitopeniile (1981). Fondul premorbid la bolnavii cu PTI nu are nici o particularitate: copiii prematuri născuți în asfizie, alimentați artificial, cu diateze alergice nu se deosebesc prin nimic de copiii fără aceste afecțiuni. Dezvoltarea fizică și psihomotorie a copiilor cu PTI la fel nu se deosebește de dezvoltarea copiilor sănătoși. Analiza retrospectivă a bolnavilor cu PTI după vaccinare a evidențiat evoluția maladiei la aproximativ 50% din copii cu contraindicații la vaccinare (N.Șabalov, 1982).

Patogenie. La majoritatea bolnavilor însemnătate majoră în evoluția trombocitopeniei o are procesul imunopatologic, în particular sinteza anticorpilor antitrombocitari de proveniență IgG. În normă IgG pe suprafața trombocitului nu depășește 0,4 pgr ($1 \text{ pgr} = 10^{-12} \text{ gr}$). R. Dixon, W. Rossie (1975) au arătat majorarea IgG mai mult de 0,4 pgr la suprafața unui trombocit la 98,4% din 300 de bolnavi cu PTI. Elaborarea altor metode de determinare a imunoglobulinelor trombocitare - probe cu imunofluorescență, testele radioimun și imunoferment au confirmat acest fenomen. Dovadă a unui proces autoimun la bolnavii cu PTI servește depistarea la aceștea a limfocitelor sensibilizate la autotrombocite (Clancy P., 1980). Fenomenul de sensibilizare a limfocitelor la bolnavii cu PTI a fost observat la 87,5% din copiii investigați (N. Alexeev și coaut., 1988). La copiii cu trombocitopenie cronică sunt dereglate și proprietățile funcționale ale sistemului T-limfoid: este modificată reacția limfocitelor la fitohemaglutinine, se reduce numărul de T_s-supresori. Anume procesul autoimun - sinteza anticorpilor antitrombocitari și este cauza reducerii vădite a duratei vieții trombocitelor la copiii cu PTI până la câteva ore (norma 7-9 zile). Investigațiile cu radioizotopi radioactivi au arătat locul unde are loc sechestrarea trombocitelor marcate - splina.

La acești bolnavi procesul imunopatologic poartă caracter nu numai antitrombocitar, dar și antimegacariocitar, astfel reacțiile imunopatologice sunt responsabile atât de reducerea violentă a numărului de trombocite în sângele periferic, cât și de modificările seriei megacariocitare a măduvei osoase.

Paralel sustragerii excesive a trombocitelor din circuitul sanguin are loc modificarea funcțiilor trombocitare. Cercetările funcțiilor de agregare și adezivitate au arătat reducerea considerabilă a activității trombocitelor la copiii bolnavi cu PTI în toate perioadele maladiei, inclusiv și după splenectomie. Majoritatea savanților înclină spre originea imunogenă a acestei trombocitopatii.

Actualmente denumirea “idiopatică” referitor la trombocitopenii devine condițională, recunoscându-se că principalul mecanism de dezvoltare a afecțiunii este cel patoimun. Schematic patogenia trombocitopeniilor este expusă de N. Șabalov (1982): prezența trombocitopatiei până la evoluția trombocitopeniei stimulează activitatea fagocitară a macrofagilor și reacția de proliferare a β -limfocitelor, responsabile de sinteza anticorpilor antitrombocitari. Mecanismul de declanșare a procesului imunopatologic cu stabilirea purpurii trombocitopenice constă în dereglarea funcției de digestie a macrofagilor sub influența infecției, preparatelor medicamentoase, iradierii solare și altor factori nocivi, cu reducerea dezintegrării plachetare. În așa mod, se proiectează un fenomen, care în normă nu are loc - pe suprafața membranelor trombocitare apar antigeni trombocitari care contactează cu limfocitele. În caz dacă antigenul trombocitar este solubil, se stimulează sinteza anticorpilor antitrombocitari cu afinitate mare și clinic se dezvoltă forma acută a purpurii trombocitopenice. La stabilirea disbalanței în subpopulațiile celulelor limfoide sau la expunerea pe membrana macrofagilor a antigenelor corpusculare trombocitare, se stimulează reacția alergică de tip întârziat cu evoluția cronică a trombocitopeniei. Ipotetic se presupune o dependență corelativă indirectă între funcția de dirijare a trombocitelor și intensitatea manifestărilor trombocitopeniei.

Sângerarea la bolnavii cu trombocitopenii este determinată de factorii cantitativ (trombocitopenia) și calitativ (trombocitopatia) ai sistemului hemostazei primare. Endoteliul vascular, lipsit de funcția “angiotrofică” trombocitară (în normă, zilnic 10% din numărul total de trombocite sunt acaparate de celulele endoteliale, unde formează un “zid”), devine permeabil facilitând evoluția hemoragiilor spontane.

Deregările sistemului de coagulare la bolnavii cu trombocitopenii (moderarea timpului de formare a tromboplastinei, activarea fibrinolizei) sunt secundare insuficienței sistemului trombocitar. Reducerea cantității de serotonină, dependentă de trombocitopenie și trombocitopatie, se reflectă asupra evoluției hemoragiei.

Clasificarea. După evoluție menționăm forme *acute* (până la 6 luni) și forme *cronice*. Ultimele pot fi:

- 1) cu recidive rare;
- 2) cu recidive frecvente;
- 3) cu evoluție recidivant-incontinuu.

După perioada bolii:

- a) de crize;
- b) remisiune clinică (lipsa hemoragiilor cu păstrarea trombocitopeniei);
- c) remisiune deplină (clinică și de laborator).

Evidențierea formelor imune și neimune nu este corectă, deoarece trombocitopenia în PTI întotdeauna se stabilește prin proces imunopatologic. W. Crosby (1975) a propus delimitarea formei uscate (numai sindromul cutanat) și a formei umede (mixte). El a argumentat această diferențiere prin aceea, că în forma "uscată" nu există hemoragii intracraniene, fiind necesară numai terapia simptomatică. Mai mult ca atât, el consideră că, dacă copilul are purpura "uscată", e mai bine de a nu indica nici un fel de terapie.

Tabloul clinic. Sângerarea practic este unica manifestare clinică a PTI. Unii autori evidențiază prezența hemoragiilor ușoare (vânătăile, epistaxisul, sângerare după intervențiile chirurgicale mici) cu 3-6 luni până la stabilirea maladiei. Sângerarea frecvent poartă un caracter familial și nu pune în gardă rudele copiilor. În forma acută maladia frecvent debutează brusc și masiv (la aproximativ 70% din bolnavi), spre deosebire de forma cronică, unde evoluția manifestă se depistează numai la 1/3 din bolnavi. La majoritatea copiilor purpura acută debutează după suportarea infecțiilor și vaccinarea profilactică. În forma cronică nu există o dependență directă de factorul infecțios, aproximativ la 60% din bolnavi nu se stabilește momentul declanșator al maladiei.

Cea mai tipică manifestare a purpurii trombocitopenice este *sindromul hemoragic cutanat* (se depistează la 100% din bolnavi). Semnele caracteristice ale elementelor hemoragice cutanate sunt:

- spontaneitatea apariției, predominant noaptea și necorespunderea lor gradului acțiunii externe (în caz de traume);
- polimorfismul: paralel cu hemoragiile subcutanate de diferite dimensiuni – echimoze, apar elemente cutanate mici și de calibru mediu - peteșii;
- policromia - apariția pe piele în același timp a hemoragiilor de diferite culoare - de la roșu și violet până la verde și galben;
- asimetria.

Sindromul hemoragic în trombocitopenii nu are localizare specifică. Nu se formează hemoragii pe palme și pe tălpi, în foliculii părului. Dimensiunile echimozelor pot varia de la 0,5 până la 5cm. La unii bolnavi elementele hemoragice cutanate sunt multiple, pielea bolnavului amintind blana leopardului.

Hematoamele subcutanate sunt observate rar și nu duc la supurare. Sub periost hemoragii nu se formează, iar în mucoase se depistează la 1/2 din bolnavi, ele evoluând, ca și purpura cutanată, predominant noaptea (hemoragii în mucoasa cavității bucale, ochi ș.a.).

Purpura “uscată”, fără hemoragii, se întâlnește la 1/2 din bolnavii cu forma acută a bolii și la 1/5 din bolnavii cu forma cronică. Cele mai frecvente hemoragii în purpura trombocitopenică este epistaxisul, mai rar se întâlnesc hemoragiile gastrointestinale (melena, gingivoragiile), hematuria. Afectarea rinichilor la bolnavii cu PTI sub formă de glomerulonefrită practic nu se întâlnește. Cele mai frecvente și grave hemoragii la fete sunt meno- și metroragiile. La fetele dezvoltate sexual metroragiile se depistează la 80% din bolnavele cu PTI. Metroragiile durează până la 3-4 săptămâni și cu greu pot fi jugulate. Uneori metroragiile sunt indicații pentru splenectomie în perioada de stare a hemoragiei.

Manifestări ale PTI sunt și hemoragiile din alveolele dentare după extracția dinților și alte intervenții chirurgicale mici. Hemoragiile interne la bolnavii cu PTI sunt diagnosticate rar, probabil evoluează mai frecvent, decât sunt diagnosticate. La copiii cu PTI sunt descrise hemoragii în retina ochiului, corpul vitros, pancreas, ovare, urechea internă ș.a. Cea mai gravă complicație a PTI este hemoragia intracraniană, care la copii, spre fericire, se întâlnește rar (după diferiți autori de la 1 - la 3%).

Hemoragia intracraniană intervine de regulă în prima lună a bolii. Ca factori provocatori sunt descrise traumele cerebrale, preparatele medica-

mentoase, virozele grave, procedurile diagnostice și terapeutice invazive (puncția sternală, trepanobiopsia, venepuncția ș.a.). La toți copiii cu hemoragii intracraniene este prezentă purpura "umedă" și concomitent cu sindromul hemoragic generalizat (frecvent cu peteșii pe față) are loc sângerarea violentă a mucoaselor, apar hemoragii în scleră, retină, în organele interne. Numărul trombocitelor este mai mic de $10 \times 10^9/l$. Deși simptomatologia hemoragiei intracraniene este dependentă de localizarea procesului, deosebim și simptome generale: cefaleea, vertijul, convulsiile, starea comatoasă, simptomele meningeale, simptomatologia de focar.

Splenomegalia, limfadenopatia, hepatomegalia nu sunt caracteristice pentru bolnavii cu PTI. Temperatura corpului în lipsa patologiei intercurrente este normală. Maladiile acute concomitente la copiii cu PTI decurg fără particularități, dar declanșează frecvent recidivă hemoragică și creșterea nivelului trombocitopeniei.

După datele autorilor străini, PTI are predominant o evoluție acută și numai 8,5-15% formează trombocitopenia cronică (M. Willpughby, 1981). Debutul în prima perioadă a hemoragiei nu ne indică posibilitatea evoluției cronice a maladiei. S-a stabilit, că legătura veridică a debutului maladiei cu infecția precedentă este un factor favorabil și 90% din așa bolnavi se însănătoșesc.

Unii factori, ce permit de a prognoza evoluția cronică a maladiei, sunt:

- sângerări veridice și insistente cu 3-6 luni până la evoluția crizei hemoragice;
- evoluția crizei hemoragice fără cauze evidente;
- prezența la bolnavii dați a focarelor de infecție cronică;
- reacție limfocitară în măduva osoasă (numărul limfocitelor mai mare de 13%);
- hemoragii insistente și manifestante în asociere cu purpura generalizată cu eficacitate minimă la tratament;
- evoluția PTI la fete în perioada pubertară.

Diagnosticul este argumentat prin precizarea tipului de sângerare, caracterului maladiei (familial, congenital, dobândit), aprecierea numărului de trombocite și morfologici plachetare; la necesitate sunt determinate funcțiile trombocitare. Un moment absolut necesar este excluderea tuturor maladiilor ce decurg cu trombocitopenii secundare.

Tratamentul copiilor cu PTI trebuie să fie complex: jugularea sindromului hemoragic, depistarea și sanarea maladiilor intercurrente, influența

în procesul patoimun, dispensarizarea și profilaxia recidivelor. Terapia conservativă și splenectomia sunt elemente ale tratamentului etiopatogenetic al PTI.

Jugularea sindromului hemoragic se efectuează prin:

a) *terapie locală*: administrarea hemostaticelor (Adroxon, Dicinonă, Etamsilat);

b) *transfuzii*: de masă trombocitară, transfuzie intravenoasă a imunoglobulinelor;

c) terapie cu glucocorticoizi;

d) splenectomia.

Ultimele 3 remedii influențează și procesul imunopatologic. În ultimul timp au apărut și alte posibilități de oprire a proceselor autoimune: transfuziile de globulină antilimfocitară, plasmă antilimfocitară, administrarea imunodepresantelor, preparatelor timusului. Aceste remedii sunt cu succes utilizate și în tratamentul trombocitopeniilor. Doza de start a glucocorticoizilor este de 2mg/kg cu durata de 21-28 zile sau o cură de 7 zile cu întreruperi de 5 zile și cu repetarea a 2-3 curenți la câte 7 zile. Indicații pentru terapia hormonală sunt: purpura generalizată asociată cu sângerările mucoase și hemoragii cu reducerea numărului de trombocite mai puțin de $10-15 \cdot 10^9/l$; purpura "umedă" complicată cu anemie posthemoragică; hemoragiile în retina ochiului (suspecție la hemoragie intracraniană); hemoragiile interne.

Splenectomia rămâne una din cele mai eficiente metode de tratament a copiilor cu PTI. Indicațiile pentru splenectomie sunt toate formele PTI, ce necesită cure repetate cu hormoni; prezența complicațiilor ce periclitizează viața bolnavului; hemoragiile intracranice, metroragiile masive și îndelungate, hemoragiile interne, ce nu pot fi jugulate prin metode contemporane.

Hemoragia intracraniană este indicație de urgență pentru splenectomie.

1. 2. Trombocitopatiile

Definiție. Termenul trombocitopatie, conform recomandărilor comitetului de experți al O.M.S., include toate tipurile de "incompetență" trombocitară.

Trombocitopatiile poartă caracter ereditar și dobândit.

Trombocitopatiile ereditare

Trombocitopatiile ereditare, condiționate genetic, sunt cele mai frecvente dereglări ale hemostazei și se întâlnesc la 60-80% din copiii cu hemoragii recidivante de tip peteșial-trombocitar. Trombocitopatiile prezintă diateze hemoragice tipice, deoarece sângerările sunt declanșate de factorii mediului ambiant - infecții virale și bacteriene, remedii medicamentoase, proceduri fizioterapice, vaccinuri ș. a. Perioada dintre crize poate fi de săptămâni, luni și chiar ani. Incidența maladiei nu este stabilită. Conform unor păreri ea constituie de la 5 până la 10% din populație.

Actualmente sunt evidențiate următoarele variante ale trombocitopatiilor ereditare:

- *trombastenia*;
- *atrombia, trombocitopatiile determinate de dereglări ale reacțiilor de secretaie a factorilor trombocitari*;
- *boala Bernard-Soulier și trombocitopatiile secundare în cazurile de defect al factorilor plasmatici de coagulare - boala Willebrand*;
- *afibrinogenemia*.

Tabloul clinic. Sunt prezente manifestările caracteristice pentru tipul de sângerare peteșial-trombocitar: hemoragii în piele (peteșii) și în țesutul subcutanat (echimoze); gingivoragii, epistaxis, metroragia și hematuria, hemoragii posttraumatice și postoperatorii, mai rar în scleră, retină și în țesutul cerebral.

Sindromul hemoragic poartă un caracter polimorf (chiar la unul și același bolnav), tipic fiind asocierea hemoragiilor nazale cu metroragiile, sindromul cutanat, epistaxisul ș. a. Intensitatea hemoragiilor variază larg de la un episod la altul. Cu vârsta intensitatea sângerării se micșorează. Mai frecvent hemoragiile mari sunt caracteristice bolii Willebrand, trombasteniei și dereglărilor de sinteză și secretaie a factorilor trombocitari.

Evoluția hemoragiei în trombocitopatiile ereditare este o consecință a defectului combinat al hemostazei, format de interactivitatea strânsă a factorilor endo- și exogeni. La ultimii se referă diferiți inhibitori trombocitari. Efect de deteriorare a trombocitelor au procedurile fizioterapice (unde de frecvență înaltă, iradierea ultravioletă).

Infecțiile acute și cronice, avitaminozele, dismicrobismul, acidoza stabilesc dereglări metabolice drastice în sistemul antioxidantilor, determinând condiții pentru manifestarea defectului trombocitar ereditar cu

evoluție în hemoragie. În același timp viremia, complexe imune în procesele infecțioase, nivelul crescut al endotoxinelor în sânge inhibă secreția trombocitară, generând sângerarea.

Hemoragiile se declanșează indiferent de timpul zilei, cele spontane - mai des noaptea. Frecvența recidivelor este mai mare primăvara și toamna. La copii incidența după sexe este aceeași, iar la maturi predomină femeile. Manifestările locale ale sângerării la copiii până la 10 ani nu depind de sex și de vârstă; la fetele mai mari de 10 ani un loc dominant îl ocupă meno- și metroragiile. Localizarea hemoragiilor depinde de varianta trombocitopatiilor. Hematuria și metroragiile mai frecvent sunt determinate de trombocitopatiile cu dereglarea proceselor de secretare a factorilor trombocitari. La copiii cu epistaxis, circa 10% din bolnavi, se depistează anomalii ale vaselor sanguine nazale.

Diagnosticul trombocitopatiilor include 2 etape:

- aprecierea tipului de sângerare în baza datelor anamnestice, obiective și de laborator (numărul trombocitelor, timpul de sângerare, adezivitatea plachetară);

- precizarea defectului în baza studiului agregării trombocitare și retracției cheagului sanguin.

Trombocitopatiile dobândite

Dereglările funcțiilor trombocitare se stabilesc în majoritatea formelor grave ale maladiilor infecțioase și somatice: sindromul CID, hemoblastoze și maladii mieloproliferative, uremie și cirozele ficatului, dereglările hormonale: hipo- și distireoze, hipoestrogenemie; pot interveni patile medicamentoase și toxogene - acidul acetilsalicilic, derivatele Pirazolonei, unele antibiotice (Carbencilina, Penicilina), tranchilizante, diuretice, antihistaminice, citostatice, ș. a.

Este necesar de menționat, că dereglările funcționale ale trombocitelor nu duc întotdeauna la sângerare - evoluția hemoragiilor este dependentă de starea sistemului trombocitar și de influența factorilor provocatori și cauzali.

Utilizarea în practică a substanțelor trombocitoactive au și un alt aspect: în organism fiecare preparat influențează nu numai elementele figurate ale sângelui, ci și peretele vascular. Spre exemplu, acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxygenaza, fosfolipaza A₂, acțiunea factorilor plasmatici în agregare și, cel mai important, inhibă sinteza prostaciclinei în peretele vascular

(prostaglandina I_2), care este cel mai puternic inhibitor al adezivității și agregării plachetare. Deci, acidul acetilsalicilic poate fi în organism și stimulator al formării trombului arterial. Ciclooxygenaza trombocitară este de 60-250 ori mai sensibilă la acidul acetilsalicilic, decât fermenții peretelui vascular și, deci, în doze mici acidul inhibă adezivitatea și agregarea trombocitelor și nu frânează sinteza prostaciclinei. Conform datelor din literatura de specialitate, așa o doză este echivalentă cu 2,0-3,5mg/kg corp. În doză de 10mg/kg acidul acetilsalicilic inhibă atât ciclooxygenaza trombocitelor, cât și sinteza parietală a prostaciclinei, determinând formarea trombului arterial. Studiul stării funcționale a hemostazei trombocitare la copiii cu sindrom hemoragic la care a fost administrat acidul acetilsalicilic ca tratament al virozelor respiratorii a demonstrat alterarea funcțiilor trombocitare. Analiza ereditară și examinarea funcțiilor trombocitare la părinții și rudele bolnavilor a permis depistarea trombocitopatiilor ereditare la copii cu o frecvență de circa 100%. Deci, trombocitopia ereditară asigură evoluția hemoragiei după administrarea antiagregantelor și altor remedii medicamentoase. Administrarea câtorva preparate cu diferit mecanism de acțiune (4 preparate și mai mult) de asemenea facilitează declanșarea hemoragiei în tratamentul cu inhibitori ai trombocitelor.

Prin urmare, sângerarea în trombocitopatiile dobândite are un caracter vascular-trombocitar, gravitate medie și ușoară. În același timp majoritatea bolnavilor cu hemoragii moderate de tip vascular-trombocitar, cu epistaxis, peteșii și echimoze au trombocitopatii. Hemoragiile locale rezistente la terapie (epistaxis, hemoragii renale, metroragii) de asemenea pot fi de origine trombocitară. Examinările hemostazei la copiii cu epistaxis recidivant, cu elemente cutanate moderate și cu focare cronice de infecție în majoritatea cazurilor precizează diagnosticul de trombocitopatii.

Tratamentul trombocitopatiilor prevede 2 scopuri esențiale: jugularea crizei hemoragice și prevenirea recidivelor. Complexul terapeutic în stoparea hemoragiilor include terapia hemostatică locală și generală.

În epistaxis, în căile nazale se picură soluție de 3% de apă oxigenată, soluție de Trombină, Adroxon în soluție de acid ϵ -aminocapronic (50ml de soluție de 5% de acid ϵ -aminocapronic + conținutul unei fiole de Trombină + 2ml de Adroxon de 0,025%). În persistența hemoragiilor nazale sunt indicate uleiurile de cătină cu scop de stimulare a regenerării mucoasei nazale. Soluția menționată este indicată și în stoparea hemoragiilor postoperatorii.

Este efectivă aplicarea tampoanelor de colagen liofilizat în acid ϵ -aminocapronic.

În metroragii sunt indicate preparate cu stimularea funcției de contracție a uterului: Pregnină câte 10mg de 2 ori pe zi. Remediile hemostazei hormonale (estrogenele și estrogenele-gestagenele sintetice) sunt indicate fetițelor cu dereglări hormonale confirmate. Tratamentul este concordat cu ginecologul pentru copii.

Remediile medicamentoase ale terapiei hemostatice generale sunt indicate pentru stimularea mecanismelor de compensare ale hemostazei și includ inhibitorii fibrinolizei, protectorii peretelui vasului sanguin, stimularea proceselor bioenergetice celulare, stabilizatorii membranelor biologice.

Acidul ϵ -aminocapronic se administrează în doză de 200mg/kg corp. În hemoragiile grave 1/3 din doza zilnică se administrează intravenos, în picături. După ameliorarea stării preparatul este indicat per os. Acidul ϵ -aminocapronic inhibă fibrinoliza, mărește rezistența capilară, stimulează funcțiile trombocitare. Contraindicație absolută pentru administrarea acidului ϵ -aminocapronic este prezența trombilor și posibilitatea de metastazare secundară, hematuria. Dicinona inhibă acțiunea de frânare a prostaciclinei asupra trombocitelor. Se administrează intravenos câte 2-4ml de soluție de 12,5%, apoi per os câte 1-2 pastile de 4 ori pe zi.

Deoarece trombocitopatiile actualmente sunt concepute ca membranopatii, la bolnavii cu hemoragii trombocitopenice sunt indicate remedii membranoactive: soluția de acid trifosforic de 1% i/m, oxid de magneziu 0,15-0,5g per os fiecare 6-8 ore; carbonat de litiu câte 100-300mg în 3 prize. În funcție de caracterul ereditar al trombocitopatiilor semnificative sunt regimul, dieta, selectarea strictă a remediilor pentru tratarea afecțiunilor concomitente și terapia antirecidivantă.

Dieta trebuie să fie bogată în vitamine (fructe și legume) și lipsită de conservanți și coloranți. Este necesară administrarea vitaminelor A, C, P în doze majorate de 2-3 ori.

Sanarea focarelor de infecție, terapia antihelmintică, tratamentul rațional al maladiilor intercurrente este o condiție necesară a tratamentului antirecidivant. Nu se recomandă administrarea medicamentelor, ce inhibă funcția trombocitelor, iradierea ultravioletă, undele de frecvență înaltă și alte procedurii fizioterapice.

1.3. Boala Willebrand

Este a doua după frecvență coagulopatie și se întâlnește la 10 bolnavi din 100000 de locuitori (formele clinice, pe când formele subclinice, probabil, rămân nedepistate).

S-a stabilit, că cauza bolii Willebrand, ca și a hemofiliei A, constă în dereglarea sintezei moleculei factorului de coagulare VIII. În același timp, trăsăturile clinice și de laborator ale bolii Willebrand și hemofiliei A sunt diferite: hemofilia A este moștenită după tipul recesiv, X-lincat și se caracterizează prin manifestări evidente și masive în sistemul de coagulare sanguină, fără devieri în hemostaza primară. Boala Willebrand se transmite după tipul autozom dominant și se caracterizează prin diateză hemoragică cu un defect dublu - în sistemul coagulator și vascular-trombocitar al hemostazei. Diferența dintre maladiile sus-numite se explică prin dereglarea sintezei diferitelor subunități independente biologic din complexul moleculei factorului VIII. Una din subunități (cu masă moleculară mică), dereglarea sintezei căreia stabilește manifestările clinice ale hemofiliei A, este conjugată cu activitatea procoagulatorie a factorului VIII:C. Ea asigură participarea f. VIII în procesul coagulării sanguine și pentru evaluarea ei sunt utilizate probe de coagulare. Sinteza acestui factor se efectuează sub controlul cromozomului X. A doua subunitate (cu masă moleculară mare) determină participarea f. VIII la reacțiile hemostazei primare. Dereglarea sintezei acestor subunități stă la baza patogeniei bolii Willebrand, de aceea a fost denumită factor Willebrand - VWF. Sinteza acestei subunități este controlată de un cromozom autozom, ceea ce explică caracterul de moștenire a hemofiliei A și bolii Willebrand.

Sinteza f. Willebrand se desfășurează de către celulele endoteliale și megacariocite și prezintă o moleculă proteică cu masă moleculară mare, constituită din oligomeri cu MM 500-1200 kDa.

În hemostaza primară VWF joacă un rol important în interacțiunea cu receptorii GP Ib și GP IIb/IIIa de pe membrana trombocitelor. Prezența VWF în structurile celulare ale peretelui vasului sanguin, trombocite și în plasmă asigură condițiile necesare pentru adezivitatea plachetelor în locul lizei vasului, realizează interacțiunea acestor elemente cu formarea finală a trombului primar ("cuiul" trombocitar). În afară de aceasta, VWF îndeplinește rolul de protejare a subunității procoagulatorii (VIII:C), facilitând astfel păstrarea activității biologice a acesteia.

Tabelul 14

Compozenții structurali ai factorului VIII
(după N. A. Alexeev și coautori)

Subunitatea	Însemnătatea funcțională	Metode de apreciere
VIII:C - subunitate procoagulatorie, masă moleculară mică	Participare la mecanismul intrinsec al coagulării	Activitatea de coagulare a factorului VIII
VWF - factorul Willebrand, masă moleculară mare	Participarea la reacțiile de interacțiune vas-trombocit	Durata sângerării. Adeziunea trombocitelor (in vivo) în plagă și pe sticlă (in vitro). Agregarea trombocitelor sub influența ristocitinei (ristomicinei). Aprecierea cantitativă prin metode de imunoprecipitare. Activitatea electroforetică

Prezența defectului dublu la bolnavii cu boala Willebrand explică particularitățile de evoluție ale maladiei. La acești bolnavi, ca consecință a dereglării hemostazei primare, se instalează hemoragii rapide (nemijlocit după traumatisme, spre deosebire de hemofilie, unde sângerarea este tardivă - peste 1-3 ore). În boala Willebrand devin mai caracteristice sângerările mucoaselor - epistaxisul, gingivoragiile, metroragiile, hemoragiile gastro-intestinale. Ca rezultat al dereglărilor hemostazei secundare se stabilesc echimoze și hematoame. Hemartrozele, de regulă, sunt unice. Mai frecvent boala se manifestă la vârsta de 10-12 ani.

Probele de laborator divulgă timpul mai îndelungat de sângerare, reducerea activității de adeziune și agregare. Dereglările sistemului de coagulare se caracterizează prin creșterea timpului activat al tromboplastinei parțiale și micșorarea activității de coagulare a factorului VIII (VIII: C). Analiza imună stabilește micșorarea componentului III al factorului VIII - VWF-Ag, spre deosebire de hemofilia A.

Boala Willebrand se caracterizează prin polimorfism și instabilitate clinică. Sunt descrise două tipuri și mai multe variante ale acestei maladiei. Aprecierea variantelor maladiei poartă un caracter mai mult teoretic.

Confirmarea diagnosticului constă în aprecierea manifestărilor clinice și în constatarea modificărilor în hemostaza primară: timpul de sângerare, adeziunea și agregarea trombocitară. În hemostaza secundară poate crește timpul de coagulare și timpul activat al tromboplastinei parțiale.

Tratamentul manifestărilor hemoragice în boala Willebrand principal nu se deosebește de tratamentul hemofiliei A și constă în transfuzia sursei de f. VIII - plasmei proaspăt congelate și a crioprecipitatului. Doza efectivă a factorului VIII este acea doză, care asigură compensarea hemostazei pentru 8-13 ore din momentul transfuziei.

La bolnavii cu necesitate de intervenții chirurgicale este necesar ca nivelul factorului VIII:C să nu fie mai mic de 80%. Acest nivel poate fi asigurat prin transfuzia a 25-40 UA/kg de substituent de coagulare în dependență de nivelul inițial al factorului. De menționat, că limita dozei zilnice de plasmă este de 20-25ml/kg, în rest necesitățile se satisfac prin crioprecipitat.

Stoparea menoragiilor poate fi soluționată prin utilizarea adecvată a hemostaticelor și suplimentată cu administrarea preparatelor contraceptive - Infecundină, Mestranol.

1.4. Hemofilia

Definiție. Hemofilia este o tulburare de coagulare a sângelui cu caracter ereditar, cu transmitere X-lincată. Aprecierea și caracteristica factorilor de coagulare VIII și IX au demonstrat, că starea patologică numită hemofilie poate fi divizată în 2 forme - *hemofilia A* (deficitul factorului VIII) și *hemofilia B* (deficitul factorului IX).

Sinteza factorilor VIII și IX este indusă de 2 gene de sinteză localizate pe cromozomul X, acestea fiind dependente de activitatea unei perechi de gene reglatoare, situate pe o pereche de cromozomi somatici. Genele reglatoare funcționează normal, însă comanda lor nu poate fi executată de către genele de sinteză, care sunt represate.

Gena globulinoformatoare este situată pe cromozomul X, fapt ce explică prezența bolii numai la sexul masculin, care posedă un singur cromozom X, și transmiterea acestei informații genetice la descendenții de sex feminin. Femeia, având doi cromozomi X, dintre care numai unul este afectat, nu face boala, alela de pe cromozomul sănătos fiind dominantă, dar o poate transmite descendenților de sex masculin, iar informația genetică patologică - celor de sex feminin.

Majoritatea femeilor, purtătoare a genci hemofilici, pot fi depistate prin determinarea concomitentă a activității procoagulatorii a factorului antihemofilic și concentrației antigenului lui. Starea de purtător a genei patologice se confirmă prin activitatea procoagulatorie redusă în comparație cu nivelul înalt al antigenului factorului corespunzător.

Este posibilă și apariția bolii în afara oricărei anamneze familiale, probabil prin mutații spontane apărute în timpul dezvoltării intrauterine.

Frecvența *hemofiliei A*, după datele O.M.S. (1975), constituite 1/2 - 1 cazuri la 100000 de nou-născuți de gen masculin și prezintă circa 80% din tulburările de coagulare. *Hemofilia B* se întâlnește mai rar. *Boala Willebrand* constituie $\approx 18\%$ și atunci hemofilia A, B și boala Willebrand alcătuiesc circa 99% din toți bolnavii cu tulburări de coagulare și numai 1% le revine celorlalte coagulopatii.

Formele clinice ale hemofiliei variază în funcție de nivelul plasmatic al factorilor VIII și IX, care la un individ normal oscilează între 50 și 150%. Este evident, că gravitatea sindromului hemoragic la bolnavii cu hemofilie depinde de nivelul factorului de coagulare. Bazându-se pe aceste date, majoritatea autorilor divizează evoluția hemofiliei în următoarele variante:

- forme grave - cu nivelul factorului de coagulare mai mic de 1%;
- forme medii - cu nivelul factorului de coagulare între 1-5%;
- forme ușoare - valorile factorului de coagulare oscilează între 5-10%;
- forme cu evoluție latentă - valoarea factorului de coagulare este mai mare de 15%.

Anamneza familială este pozitivă în 80% din cazuri, iar gravitatea hemofiliei tinde să fie aceeași în familia dată.

Manifestările hemoragice apar de obicei spre sfârșitul primului an de viață, ca urmare a primelor căderi, și au următoarele caracteristici: sunt provocate de traumatisme minore, apar tardiv, inițial cu tendință de stopare, devenind apoi incoercibile și recidivante. Hemoragiile pot fi declanșate și de injecții intramusculare și subcutanate, precum și de unele intervenții chirurgicale (extracții dentare, adenoidectomie, apendectomie, etc.)

În perioada neonatală hemofilia, spre deosebire de coagulopatiile ereditare determinate de deficitul factorilor de coagulare, nu este cauza melenei, hemoragiilor intracraniene sau din cordonul ombilical. Într-adevăr, pe parcursul primelor 6-9 luni de viață bolnavii cu hemofilie gravă nu prezintă hemoragii. Cauza acestui fenomen rămâne neclară, fiind determinată probabil de prezența în laptele matern a substanțelor tromboplastice. Cu vârsta, cum numai copilul începe a merge, crește riscul de traumatizare, apar hemoragiile. La circa 30% din bolnavii cu hemofilie diagnosticul este confirmat în primii doi ani de viață.

Cel mai caracteristic simptom al hemofiliei este hemoragia în articulații - hemartrozele. Frecvent sunt afectate articulațiile genunchilor, coatelor, gleznelor. Hemoragiile intraarticulare cu afectarea capsulei articulare (a membranei sinoviale) duc la dereglarea troficii cartilajului și înlocuirea lui cu țesut fibros.

Evoluția artropatiei hemofilice este caracteristică și cuprinde 3 etape:

- a) hemartroză pură (dureri vii, articulații mărite în volum, crepitații);
- b) hemartrită cronică deformantă (modificări anatomice cu afectarea sinovialei și fibroză musculară) cu reîncălziri periodice;
- c) stadiul de anchilozare (uneori în poziții vicioase).

Pe lângă hemoragiile intraarticulare la copiii cu hemofilie sunt depistate afectări ale oaselor în formă de exostoze, hematoame osificate subperiostale, chisturi și pseudotumori - pseudosarcoame. Ultimele suscită distrucții osoase cu stimularea tumorilor, cu diferite complicații sub formă de fracturi patologice, compresii ale trunchiurilor nervoase și ale vaselor sanguine cu trecere în gangrenă.

Hematoamele intramusculare sunt caracteristice hemofiliei severe și pot apărea în orice loc. Hematoame mici subcutanate pe membre și trunchi apar la majoritatea bolnavilor și nu duc la senzații subiective. Hematoamele intratisulare se caracterizează prin caracter lichid de durată, care se prelinge pe traiectul mușchilor și a fasciilor. Intensitatea hemoragiei depășește cu mult gradul traumei. La persoanele sănătoase hematoamele au un caracter localizat, limitat și pot fi ușor înlăturate prin incizie. Incizia hematomului la bolnavul cu hemofilie numai complică și mai mult situația, facilitând hemoragia. După administrarea substituenților de coagulare sângele revărsat rapid se reabsoarbe.

Deseori evoluția hematoamelor intratisulare este însoțită de compresia mușchilor, nervilor, vaselor sanguine cu ischemie, paralizii, contracturi, dureri. Hematoamele țesuturilor moi ale gâtului și mediastinului sunt periculoase pentru viață, deoarece induc o insuficiență respiratorie acută. La așa bolnavi administrarea preparatelor antihemofilice se efectuează în regim de urgență.

Cele mai dificile pentru diagnostic sunt *hemoragiile abdominale extraperitoneale și în mușchiul ileopsoas*. Cantitatea de sânge extravazat poate fi atât de mare, încât să determine instalarea unei anemii post-hemoragice acute; durerile abdominale, rigiditatea mușchilor, febra,

leucocitoza fiind semne ale apendicitei la oamenii sănătoși, iar la cei bolnavi cu hemofilie pot caracteriza hemoragiile extraperitoneale. Este necesar de menționat, că hematoma extraperitoneal, ca prim simptom al hemofiliei, este foarte rar și anamneza detaliată și profundă stabilește episoade de hemoragii de altă localizare. Un anamnesic adecvat salvează bolnavul de o intervenție chirurgicală inutilă!

Hematuria este una din principalele manifestări ale hemofiliei, întâlnită mai frecvent la maturi. La copii evoluează în forma severă a hemofiliei. Cauzele hematuriei sunt traumatismele lombare și procesele infecțioase. Afectarea glomerulară se instalează ca rezultat al necesității de excreție a ionilor de Ca^{2+} la bolnavii cu hemartroze repetate, a utilizării multiple a analgezicelor, activității sporite a urokinazei - activatorul natural al fibrinolizei în țesutul renal, alterării imunocomplexe a glomerulilor. Mecanismele afectării imunocomplexe a glomerulilor determină episoade repetate de hematurie la bolnavii cu hemofilie. Patologia imunocomplexă în rinichi la bolnavii cu hemofilie cu instalarea hematuriei, este legată direct de durata acțiunii factorului alterant, deoarece cu vârsta mai frecvent evoluează această formă a hemoragiei. Este adevărat, că la bolnavii cu hemofilie cu substituții repetate se depistează anticorpi la diferite proteine, inclusiv IgA și factorul VIII. Anticorpul la IgA - antiIgA fixează complementul cu evoluția glomerulopatiei.

Frecvent hematuria se instalează spontan. Intoxicațiile și manifestările extrarenale sunt absente. Urina devine roșie-închisă sau cafenie. Poate interveni disuria cu urinări dificile, cu dureri în regiunea lombară, pe traiectul ureterelor și uretrei. Concomitent sunt eliminate cheaguri de sânge.

Este necesar de menționat legătura dintre utilizarea remediilor medicamentose și disfuncția renală. Administrarea acidului ϵ -aminocapronic în complex cu preparate substituente poate induce blocarea cu cheaguri sanguine a căilor urinare. Această complicație este determinată de inhibarea potențialului fibrinolitic local (în rinichi) și general (în sânge), cu dereglarea condițiilor pentru tromboliza normală. Sub influența acestei terapii cheagurile sanguine formate devin rezistente la fibrinoliza fiziologică și la terapia fibrinolitică, ceea ce mărește durata de menținere a cheagurilor în căile urinare, înrăutățind astfel funcția de excreție a rinichilor. De aceea, folosirea inhibitorilor fibrinolizei, în particular a acidului ϵ -aminocapronic, în terapia hematuriei hemofilice este nu numai irațională și inutilă, ci și periculoasă pentru viața bolnavului.

Complicațiile neurologice sunt variate după intensitate, localizare, viteza de evoluție și eficacitatea terapiei de substituție.

Spre deosebire de omul sănătos, la care hemoragia posttraumatică depinde de volumul și localizarea traumei, bolnavul cu hemofilie poate rezista numai la o traumă minimă, deoarece cea mai mică lezare a vasului sanguin este însoțită de complicații periculoase pentru viață. Hemoragiile intracraniene se consideră una din cauzele de deces a bolnavilor cu hemofilie, întâlnindu-se la 4-14% din bolnavi cu hemofilie, din care 70% decedează. Gradul și răspândirea hemoragiei intracraniene determină profunzimea leziunii craniocerebrale ca răspuns la trauma craniului. Orice semne de creștere a tensiunii intracraniene la bolnavii cu hemofilie sunt indicații absolute pentru administrarea urgentă a terapiei de substituție.

Hemoragiile cu afectarea nervilor periferici se întâlnesc des, dar nu se depistează, deoarece la mulți bolnavi defectul neurologic este mascat de atrofia musculară și contracturi. Examenul riguros stabilește afectarea nervilor periferici la $\approx 20\%$ de bolnavi.

Diagnosticul.

Anamneza are o valoare diagnostică mare în stabilirea diagnosticului de hemofilie.

Se va preciza prezența în anamneză a sângerărilor anormale în traume, extracții dentare, în intervenții chirurgicale.

Antecedentele eredo-colaterale pot indica limitarea cazurilor de boală la persoanele de sex masculin și aspectul clinic normal al femeilor transmițătoare.

Examenul clinic evidențiază hemoragii de tip hemofilic (hematom), ce apar după traumatisme minore sau spontan, în prezența unei concentrații sub 5% a factorilor de coagulare VIII sau IX.

Formele medii și ușoare ale hemofiliei pot rămâne nediagnosticate, acestea prezentând discuții la apariția unor hemoragii mari după extracții dentare, intervenții chirurgicale, injecții subcutanate și intramusculare, etc.

Examene de laborator:

Hemograma pune în evidență, de regulă, o anemie hipocromă. În cazurile hemoragiilor masive se instalează o anemie posthemoragică acută;

Timpul de sângerare după Duke, Apy este normal;

Timpul de coagulare a sângelui capilar (după Suharev) și sângelui venos (după Lee-White) este mult prelungit, atingând 1-2 ore;

Coagulograma indică modificări evidente ale timpului activat al tromboplastinei parțiale (dereglări de coagulare în mecanismul intrinsec al hemostazei) și moderate ale timpului de recalcificare a plasmei;

Probele de tipizare ale defectului de coagulare. Utilizând diferit substrat morfologic (plasmă păstrată îndelungat, sursă de factor VIII) este precizat defectul de coagulare și factorul cauzal al hemofiliei.

Determinarea concentrației factorilor de coagulare: în caz de hemofilie prezintă valori scăzute și se exprimă în procente.

Rezistența capilară și retracția cheagului sunt normale.

Tratamentul hemofiliei este substitutiv, folosindu-se în acest scop produse terapeutice ce conțin factorii de coagulare VIII și IX.

Valoarea hemofilică a preparatelor utilizate în tratamentul hemofiliei este diferită și depinde de concentrația globulinei antihemofilice. *Sângele conservat* conține în medie 0,3UA/ml de factor de coagulare VIII (1ml de plasmă proaspătă provenită de la un donator cu activitatea f.VIII de 100% conține 1 unitate de factor de coagulare VIII). Activitatea inițială a factorului se menține câteva ore, de aceea substituenții fără o pregătire specială pot fi utilizați numai timp de 12 ore.

Plasma proaspătă congelată conține practic toți factorii de coagulare și poate fi folosită în tratamentul tuturor coagulopatiilor.

Crioprecipitatul (crioprecipitatul factorului VIII) conține o cantitate mare de factor într-un volum mic de plasmă, ceea ce permite de a atinge un nivel înalt de globulină antihemofilică după transfuzia unui volum mic de lichid.

Tabelul 17

Preparatele factorului VIII, utilizate în tratamentul hemofiliei
(Raportul comitetului de experți ai O.M.S., 1975)

Sursa factorului de coagulare VIII	Concentrația factorului de coagulare VIII, UA/ml	Doza maximă posibilă a factorului de coagulare, UA/kg	Nivelul factorului de coagulare VIII care poate fi atins, în %
Sânge integru proaspăt	0,3	4,5	4-6
Plasmă proaspătă	0,6	12	15-20
Crioprecipitat	4,0	50	100

Pentru tratarea hemofiliei B pe lângă plasma antihemofilică este utilizat *concentratul liofilizat PPSB* (preparat complex al factorilor de coagulare II, VII, IX și X).

Eficacitatea terapiei specifice este dependentă de selecția preparatului și de aprecierea dozei necesare pentru majorarea nivelului factorului corespunzător. Frecvența administrării preparatului este peste 8-12 ore (timpul de înjumătățire al factorului de coagulare VIII este de 7-18 ore).

Tabelul 18

**Preparatele utilizate pentru jugularea hemoragiilor
la bolnavii cu tulburări de coagulare sanguină
(Raportul comitetului de experți ai O.M.S., 1975)**

Sindromul hemoragic	Preparatul	T _{1/2} , ore	Frecvența injectării în bolus	Nivelul preparatului în %
Hemofilia A, evoluție ușoară sau hemoragii spontane	Crioprecipitat	7-18 ore	O transfuzie este suficientă	15-30
Intervenție chirurgicală, boala Willebrand	Crioprecipitat	8-30 ore	În fiecare zi	50-100
Hemofilia B, evoluție ușoară sau hemoragie spontană Intervenție chirurgicală	Plasmă PPSB	15-30 ore	O transfuzie este suficientă	100
Factorii de coagulare	Fracțiunea Kohn	3-5 zile	3-4 zile	50-70
I	PPSB	2-4 zile	2-4 zile	40
II	PPSB	4-6 ore	4-8 ore	5-15
VII	PPSB	30-70 ore	4 zile	<10
X	Plasmă	30-70 ore	4 zile	40
XI	Plasmă	15-18 ore	6-8 ore	10-30
V	Plasmă	4 zile	7 zile	<10
XIII				

*Doza de 1 UA/kg trebuie să majoreze nivelul factorului de coagulare VIII cu $\approx$ 2%

** Doza de 1 UA/kg trebuie să majoreze nivelul factorului de coagulare VIII cu $\approx$ 1%

Hemoragiile sub piele deseori sunt manifestări ale coagulopatiilor ereditare. În caz de hematoame mici este suficient un bandaj compresiv. Hematoamele voluminoase necesită obligator un tratament substitutiv. Hemoragiile intramusculare ale mușchilor membrelor necesită tratament de urgență, care constă în poziționare fiziologică, imobilizarea membrului afectat și injectarea în bolus a preparatului de coagulare în doză de 10-15 UA/kg.

Hematoamele din vecinătatea organelor vitale (gură, laringe, faringe, trahee, mediastin), prezența simptomelor asfixiei acute, necesită tratament de urgență cu doza preparatului de coagulare de 20-25 UA/kg, după indicații vitale se folosește traheotomia.

Dispensarizarea și măsurile profilactice. Bolnavul cu hemofilie este permanent amenințat de o posibilă hemoragie. Părinții și cei care îl înconjoară trebuie să cunoască particularitățile de îngrijire a unui astfel de bolnav pentru a-l proteja de traumatisme. Sunt necesare precauții în organizarea educației la grădiniță, instruirii la școală, orientarea profesională.

Unul din factorii de predispunere la hemoragii este infecția. Prevenirea infectării, sanarea dinților, organelor ORL sunt condiții de conduită în hemofilie. Toate preparatele medicamentoase se administrează per os și intravenos. Injecțiile intramusculare sunt contraindicate. Pentru bolnavii cu hemofilie sunt contraindicate așa preparate ca: Acidul acetilsalicilic, Indometacina, Brufenul ș. a.

O precauție deosebită necesită vaccinările profilactice. Medicii de mai multe ori se pronunță împotriva imunizării acestor bolnavi, ceea ce este incorect: administrarea preparatelor în volum de până la 2 ml nu este periculoasă. Imediat după injecție, locul inoculării se comprimă pentru 5 minute. γ -globulina se administrează sub protecția preparatelor antihemofilice.

Succesul tratamentului bolnavului cu hemofilie depinde de asistența medicală la nivelul familie - policlinică - staționar - staționar specializat.

1.5. Sindromul coagulării intravasculare diseminate (CID)

Definiție. Dereglarea microcirculației ca rezultat al stimulării și activării în exces a tromboplastinei este concepută ca sindrom de coagulare intravasculară diseminată. Formarea în exces a tromboplastinei duce la organizarea trombilor intravasculari multipli, ocluzia vaselor sanguine de calibru mic și mediu, hipoxie, acidoză, distrofie, disfuncție și necroză. În

organism procesul de formare a tromboplastinei decurge prin activarea mecanismului intrinsec, extrinsec sau a ambelor mecanisme concomitent. Activarea mecanismului extrinsec de formare a tromboplastinei este determinat de pătrunderea masivă în circuitul sanguin a tromboplastinei tisulare (șocul traumatic, hemolitic, combustional, procesele distructive - pneumonia cu component distructiv, lizisul celular, necroza țesuturilor). Mecanismul intrinsec se stabilește în stările cu afectarea generalizată a endoteliului vascular, cu activarea factorului de contact și cu declanșarea consecutivă a coagulării sanguine (infecțiile acute, formarea complexelor antigen-anticorp). Activarea concomitentă a ambelor mecanisme este observată în stările terminale la copii cu progresarea hipoxiei și acidozei metabolice.

Delimitarea indicată este convențională, deoarece căile de activare a formării tromboplastinei rareori sunt izolate și în procesul patologic se completează una pe alta.

Maladiile principale și stările grave care provoacă sindromul CID la nou-născuți:

- evoluția patologică a gravidității și a travaliului;
- decolarea precoce a placentei;
- infecțiile intrauterine;
- asfixia și acidoza (<3 puncte după scorul Apgar);
- hipotermia;
- pneumopatiile;
- sepsisul nou-născutului;
- tromboza venelor hepatice cu deshidratare hipertonică.

Maladiile principale, care provoacă sindromul CID la copii:

- Maladiile infecțioase acute: șocul endotoxic, meningococcemia, infecția cu E. Coli, sepsisul stafilococic, infecția streptococică hemolitică, infecțiile virale;
- Lezarea masivă a țesuturilor, șocul traumatic, combustional, hemoragic;
- Reacțiile de incompatibilitate izoimună, transfuziile de sânge incompatibil, sindromul recipient împotriva donatorului în transplantul organelor;
- Afecțiunile congenitale și dobândite ale vaselor și cordului: telangiectazia, purpura trombocitică, vasculita hemoragică, reumatismul, lupusul eritematos, purpura fulminantă.

- Bolile de sânge: anemiile hemolitice cu lizisul intravascular, hemoglobinopatiile, leucemia acută, hemofilia (tromboza venelor hepatice și tamponada rinichilor ca complicație a terapiei de substituție);

- Bolile renale: glomerulonefrita acută, nefrita subacută, sindromul hemolitico-uremic;

- Bolile ficatului: distrofia progresantă a ficatului, hepatita cronică autoimună agresivă cu transformare în ciroză;

- Intoxicațiile: ciuperci, venin de șarpe, insecte.

Patogeneza. Sindromul CID este un proces nespecific. Factorul etiologic influențează numai inițierea activării tromboplastinei. Ca fenomen final sindromul CID este posibil la necoincidența intensității de acumulare a mediatorilor și produselor procesului inflamator, activatorilor formării tromboplastinei pe de o parte și vitezei de eliminare a acestor produse din circuitul sanguin pe de altă parte. Eliminarea produselor inflamației este asigurată de sistemul fagocitelor mononucleare (SFM). Schematic patogenia sindromului CID poate fi prezentată în felul următor:

Endotoxina → captarea ei de către fagocitele mononucleare și leucocite → eliberarea de substanțe lizozomale → afectarea celulelor endoteliale → transformarea dinamică a trombocitelor → activarea sistemului de coagulare a sângelui → organizarea mono- și polimerilor în fibrină.

Reacții concomitente - eliberarea histaminei, serotoninei, substanțelor biologice active (SBA), stimularea nemijlocită a receptorilor α -adrenergici cu eliberarea hormonului antidiuretic (HAD), hormonului adrenocorticotrop (HACT), ceea ce duce la constricția vaselor, creșterea permeabilității lor și blocarea celulelor SFM. Funcțional se stabilesc 3 verigi patogenetice - dereglări hemodinamice, activarea coagulării și inhibiția celulelor SFM.

Persistența toxinelor induce fenomene patologice grave, la baza cărora stau dereglări profunde ale hemodinamicii, hemocoagulării și funcției organelor interne.

Schematic procesul poate fi prezentat astfel: persistența toxinelor → spasmul metarteriolelor și sfincterelor precapilare → centralizarea circulației sanguine → reducerea tensiunii de perfuzie în organe → activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron → retenția ionilor de Na^+ și cedarea ionilor de K^+ → redistribuirea lichidelor → mobilizarea mecanismelor tonusului muscular → deschiderea sfincterelor precapilare și arteriolelor terminale.

Hipernatriemia + sporirea cantității de glucocorticoizi → creșterea sensibilității la agenții vasoconstrictori și a permeabilității vaselor sanguine → predominarea glicolizei anaerobe → acidoză → distrucție celulară → faza de decentralizare a circuitului sanguin cu modificări ale proprietăților reologice ale sângelui.

Astfel, în patogenia sindromului CID un rol hotărâtor îl joacă modificările morfologice ale vaselor sanguine periferice cu includerea în proces a compartimentelor hemostazei – trombocitar, coagulator, fibrinolitic și anti-coagulant.

Descifrarea componentelor în periodizarea CID este factorul esențial al succesului în diagnosticarea și tratamentul acestui sindrom dificil și grav.

Clasificarea sindromului CID are la bază câteva principii.

În evoluția CID M. Macabelli (1970, 1981) evidențiază 4 perioade:

Perioada I - de hipercoagulabilitate, caracterizată de formarea masivă a tromboplastinei; această perioadă e de scurtă durată, dar poate fi sesizată prin probe de laborator. Formarea lentă și organizarea în doze mici a tromboplastinei prelungește durata perioadei și stabilește un tablou șters al probelor de laborator.

Perioada a II-a - coagulopatia de consum; se caracterizează prin reacție rapidă de organizare a tromboplastinei, reducerea cantității de trombocite, micșorarea concentrației de fibrinogen (uneori a protrombinei, factorilor V, VII, XIII), majorarea compensatorie a activității fibrinolitice și anti-coagulante.

Perioada a III-a - afibrinogenemie și fibrinoliză patologică. În această perioadă se epuizează potențialul coagulator și fibrinolitic cu oarecare păstrare a activității fibrinolitice pe contul produselor de degradare a fibrinei.

Perioada a IV-a - de recuperare. Se caracterizează prin restabilirea limitelor fibrinologice ale potențialului coagulator, dar afectările organice inițiate în perioadele I și II pot cauza decesul bolnavilor chiar și după recuperarea CID.

Periodizarea indicată a modificărilor coagulării sanguine trebuie apreciată în complex cu dereglările componentului vascular al sistemului microcirculator, schematic expuse mai jos:

Hipercoagulabilitatea + centralizarea circuitului sanguin → faza de compensare a CID; coagulopatia de consum + dereglările convertite ale

hemodinamicii periferice → subcompensarea CID; afibrinogenemia și fibrinoliza patologică + decentralizarea circuitului sanguin → decompensarea CID.

Evoluția procesului poate fi acută, subacută și cronică.

În evoluția *acută* manifestările clinice se stabilesc rapid și se disting prin intensitate. Intensitatea extrem de exprimată a manifestărilor și rapiditatea agresivă este caracteristică formei fulminantă a sindromului CID.

În activarea lentă a coagulării sanguine, modificările în sistemul de coagulare pot avea o durată de la câteva săptămâni (forma subacută), până la câteva luni (forma cronică). Acest tip de evoluție al sindromului CID este caracteristic pentru maladiile cu mecanism autoimun și imunocomplex (colagenoze, vasculite, glomerulonefrite). În aceste forme lipsesc semnele clinice ale hemoragiilor și trombozelor, probele de laborator sunt pozitive numai în perioadele I - II ale CID.

Localizarea procesului. Deosebim coagularea intravasculară *diseminată* (răspândită) și *localizată*. Viteza evoluției, trecerea dintr-o fază în alta, durata fazelor sunt dependente de cauzele ce provoacă CID. Dereglările sunt mai evidente pe fondul maladiilor infecțioase.

În *perioada de compensare* simptomele clinice ale CID pot fi greu delimitate de manifestările procesului infecțios. Semnele de suspexie a CID sunt centralizarea circuitului sanguin și hipertermia cu efect scurt la antipiretice și vasodilatatoare (hiperemia pielii sau paloarea cu cianoză), tahicardia până la 180 bătăi pe minut, hipertensiunea arterială, febra 39-39,5°C, oliguria pînă la 5-10ml/oră, acidoză metabolică compensată. Este prezent sindromul coagulopatiei, numărul trombocitelor, timpul de coagulare, recalcificarea și generarea tromboplastinei în limitele normei, se intensifică consumul de protrombină. Testele specifice sunt sporirea adezivității și agregării trombocitelor și activității protrombinei și factorilor de coagulare V, VIII, IX, X și I.

În *perioada de subcompensare* sunt evidente semnele manifeste ale centralizării circuitului sanguin: paloarea pielii și mucoaselor, pielea marmorată a extremităților, sindromul hemoragic cutanat sub formă de peteșii, tahicardia pînă la 180-220 bătăi pe minut, hipertensiunea arterială pe contul celei diastolice, febră (> 40°C), cu diferență moderată între cea cutanată și rectală; prezența simptomatiei neurologice - somnolență, hiperchinezie, automatism motor. Intervine agregarea intravasculară a

trombocitelor, acidoza decompensată (pH sanguin până la 7,25; BE până la 11 mmol/l), hematocritul periferic depășește cea venoasă cu mai mult de 0,05.

Coagulograma pune în evidență disocierea accelerării organizării tromboplastinei (hipercoagulare în perioada de compensare), reducerea factorilor de coagulare și numărului de trombocite (consumul lor) cu activarea fibrinolizei.

În *perioada de decompensare* a CID constricția vaselor sanguine trece în parază, care concomitent cu majorarea progresivă a permeabilității vaselor și cu formarea trombilor, stabilesc decompensarea microcirculației. Clinic se determină pielea marmorată, simptomul "petei albe", țesuturile păstoase ale extremităților (mâinilor, labelor picioarelor), "hipostaze" ale pielii spatelui, cu deplasarea lor în dependență de poziția corpului, tahicardie de 220 bătăi pe minut, poate interveni bradicardia și hipotonia arterială, hipertermia (la copiii de vârstă fragedă - hipotermia), persistă anuria. Progresează afectarea SNC, inclusiv până la comă. Sindromul hemoragic este multiplu după formă și localizare, se pot înregistra hemoragii în mucoase. Uneori apar tromboze cu gangrena degetelor sau a membrelor în întregime. Frecvent la sindromul hemoragic cutanat se asociază macrohematuria, hemoragiile gastrointestinale, hemoragiile din locurile efectuării injecțiilor. Pe fondul intensificării simptomaticii neurologice, sindromului hemoragic și hipertermiei bolnavii decedază. Coagulograma în această perioadă indică: hipocoagulare exagerată cu activarea patologică a fibrinolizei: creșterea timpului de coagulare a sângelui, timpului de recalcificare, timpului parțial al tromboplastinei, utilizării protrombinei, reducerea factorilor de coagulare, activarea fibrinolizei patologice.

Măsurile curative adecvate asigură transformarea oricărui stadiu al maladiei în perioada de restabilire. În același timp pe fundalul ameliorării simptomaticii neurologice și hemoragice are loc evidențierea semnelor clinice ale organelor afectate: insuficiența cardiorespiratorie în pneumonia toxică, insuficiența hepatică (sindromul Ray), insuficiența renală acută (sindromul Gasser) etc. Manifestările clinice expuse sunt caracteristice nu numai pentru procesele infecțioase, dar și pentru toate stările patologice complicate prin acest sindrom. Indiscutabil, că viteza evoluției SCID, schimbul fazelor, nivelul manifestărilor clinice și de laborator sunt diferite în grupele prezentate și sunt determinate de fundalul premorbid al copilului, reactivitatea lui, vârstă.

Diagnosticul precoce și rezultativ al SCID permite implicarea în acest proces și preîntâmpinarea trecerii lui în stadii mai grave. Indicații pentru examinarea urgentă sunt stările cu posibilitate de activare masivă a tromboplastinei: traumatismele, combustii, șocul infecțios, semnele clinice de subcompensare și decompensare a circuitului sanguin periferic, sindromul hemoragic acut.

Metodele și volumul investigațiilor de laborator depind de nivelul de înzestrare a instituției medicale și includ aprecierea adecvată a semnelor clinice și de laborator - circuitul periferic, sindromul hemoragic cutanat, sângerările; apariția eritrocitelor fragmentate, reducerea numărului de trombocite, timpul de coagulare a sângelui, viteza de dezintegrare a cheagului, concentrația fibrinogenului, activitatea fibrinolitică.

În staționările înzestrate cu laborator specializat pot fi determinați toți parametrii hemostaziogramei. Parametrii de laborator expuși vor fi utilizați și pentru aprecierea procesului de tratament.

Tratamentul formelor acute ale SCID deseori este foarte complicat și uneori inefficient. Prognosticul este mai favorabil în stadiile inițiale ale sindromului.

În tratamentul SCID se disting următoarele etape:

- Profilaxia coagulopatiei de consum;
- Tratamentul stadiilor II și III ale SCID pe fondul manifestărilor clinice majore;
- Reabilitarea în perioada de restabilire și măsurile curative în formele subacute ale SCID.

Profilaxia coagulopatiei de consum se efectuează până la evoluția decompensării circuitului periferic, mai ales în stările cu activări probabile ale tromboplastinei (traumatisme, combustii de gradele III - IV, transfuzii de sânge incompatibil).

În stadiul de compensare a SCID tratamentul constă în normalizarea precoce a circulației periferice. Sunt indicate vasodilatatoarele, antiagregantele: 0,2 - 0,5ml de Dipiridamol i/v sau i/m. Efect pozitiv au dozele mici de acid acetilsalicilic (2mg/kg). Se asigură înlăturarea deshidratării și a hemoconcentrației cu ajutorul substituenților cu masă moleculară mică.

Tratamentul SCID se efectuează în dependență de stadiul lui cu aprecierea gradului de activare a fibrinolizei, potențialului anticoagulant, nivelului procoagulanților și numărul de trombocite.

În caz de nivel scăzut de antitrombină III se recomandă transfuziile de plasmă proaspăt congelată (conținutul maximal de antitrombină III). Doza plasmei constituie 5-8ml/kg. La un conținut normal de antitrombină sau după corecția lui este indicată heparinoterapia. Doza de heparină se determină individual, pentru copii ea constituie 100UA/kg fiecare 4-6 ore.

Un control mai riguros al tratamentului poate fi efectuat la administrarea heparinei în doză de 10-15UA/kg/oră. Dacă timpul de coagulare nu crește doza heparinei se mărește până la 30-40UA/kg/oră. Dacă timpul de coagulare se mărește cu mai mult de 20 min, atunci doza heparinei se reduce până la 5-10UA/kg/oră. Excluderea din tratament a heparinei se face cu reducerea treptată a dozei preparatului pe parcursul a 1-2 zile. În ultimul timp sunt utilizate cu succes metodele de epurare a sângelui, în primul rând plasmafereza, care asigură înlăturarea din circuitul sanguin a produselor de degradare a fibrinei, restabilește starea reologică a sângelui și echilibrul factorilor de coagulare, anticoagulantele și fibrinoliticele.

Un efect pozitiv în cazul dat au preparatele antiproteolitice (posedă activitate de oprire a fibrinolizei, capacitate antiinflamatorie marcată, efect antiexsudativ).

Tratamentul sindromului CID este prerogativa secțiilor de reanimare cu controlul și menținerea funcțiilor vitale ale organismului.

1. 6. Vasculita hemoragică

Vasculita hemoragică (V.H.), boala Schonlein-Henoch, trombovasculita hemoragică imună se referă la grupul vasopatiilor de etiologie infecto-alergică, determinată de inflamația hiperergică generalizată a vaselor sanguine de calibru mic și se manifestă prin polimorfism clinic poliorganic (pielea, articulațiile, organele interne).

V.H. ocupă locul de frunte în grupul diatezelor hemoragice; se întâlnește cu aceeași frecvență la băieți și fete. Mai des se îmbolnăvesc copiii de 5-14 ani, prezentând 23-25 de cazuri la 1000 de copii. Factorii predispozanți sunt alergiile și focarele cronice de infecție. Combinarea acestor factori prezintă riscul major în declanșarea acestei patologii. Evoluția maladiei este precedată de infecțiile respiratorii, administrarea γ -globulinei, vaccinurilor, remediilor medicamentoase, alergenilor alimentari. Factorii favorizanți sunt influența emoțiilor negative și a eforturilor fizice.

Patogenia. La baza patogenezei V.H. stă afectarea imunocomplexă a vaselor, preponderent în sistemul microcirculator. Frecvent sunt depistate

complexele imune sub formă de crioglobuline mixte ca rezultat al reacției alergice de tip întârziat. Intervine inflamația aseptică cu distrucția și trombarea vaselor. Alterarea sistemică a capilarelor în țesuturi stabilește exsudația plasmiei, eritrocitelor și infiltrarea perivasculară. Concomitent apariției edemului celular și extracelular se modifică starea reologică a sângelui, se majorează agregarea plachetară și eritrocitară, se stimulează funcția de coagulare cu evoluția sindromului de coagulare intravasculară diseminată. Necroza membranelor vasculare, tromboza și ruperea capilarelor stabilesc sindromul hemoragic.

Actualmente medicina practică utilizează următoarea clasificare a V.H.:

- după activitatea procesului - *gradul de activitate I, II, și III*;
- după particularitățile sindroamelor clinice - *simplă (cutanată), cutanat-articulară, cutanat-abdominală, cu sindrom renal și forma mixtă*;
- după tipul evoluției - *acută, subacută, cronică, recidivantă, trenantă*.

Gradul I de activitate (minimă) se caracterizează prin starea practic normală a bolnavului: temperatura este normală sau subfebrilă, pe pielea corpului se formează elemente hemoragice unice. Bolnavii acuză dureri “zburătoare” în articulații, uneori în mușchi. Sindromul abdominal este absent. Vasele sanguine organice se afectează foarte rar. Modificările sângelui periferic sunt minime.

În *gradul II* de activitate starea bolnavului e de gravitate medie, temperatura corpului crește până la 38°C, copiii acuză cefalee, surmenaj, durerea și tumefierea articulațiilor. Erupțiile cutanate sunt multiple, este posibil edemul angioneurotic. Se stabilește sindromul abdominal – grețurile, voma, scaunele frecvente, sanguinolente, durerile abdominale istovitoare. În sângele periferic se depistează leucocitoză $>10 \times 10^9/\text{ml}$, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie, VSH mărită până la 20-40 mm/oră, disproteinemie, scurtarea timpului de coagulare a sângelui.

În *gradul III* de activitate a procesului starea generală a bolnavilor devine gravă. Copiii acuză cefalee, grețuri, se stabilește voma repetată, masele vomitive devin sanguinolente, scaunele frecvente, cu caracter lichid, sanguinolent. Sindromul articular devine mai evident. Purpura pe piele poartă caracter confluent, cu posibilitate de necrozare. Devin posibile dereglările cardiovasculare, se asociază hematuria. Indicii de laborator sunt modificați marcant. Timpul de coagulare poate fi mai scurt de 1 min. Această formă mai este numită “fulminantă” fiind posibil exitusul în scurt timp de la debutul maladiei.

Tabloul clinic. Frecvent V.H. debutează cu erupții, mai rar cu dureri în articulații și abdomen. Modificările de stare generală, febra nu sunt obligatorii. Dacă primele semne ale maladiei sunt durerile în abdomen, bolnavul se adresează la chirurg. Apariția erupțiilor facilitează diagnosticul.

Sindromul hemoragic cutanat este semnul patognomonic al maladiei. Erupțiile prezintă elemente maculo-papuloase monomorfe. La baza fiecărui element stă inflamația peretelui vasului sanguin cu edem perivascular și cu conținut hemoragic. Papulele reliefează deasupra pielii și pot fi palpabile. Localizarea tipică a erupțiilor - suprafețele flexorii și extensorii ale membrelor, în jurul articulațiilor, pe fese. Erupțiile sunt simetrice. Mai rar erupțiile apar pe trunchi, față și practic nu există pe gât, partea piloasă a capului, pe mucoase. Erupțiile nu dispar la aplicarea forței. Inițial au o culoare intensiv-roșie, uneori cianotică, treptat își pierd culoarea, formând sectoare pigmentate, care apoi dispar. Intensitatea erupțiilor este diferită - de la elemente unice până la caracter multiplu. În cazurile grave erupțiile poartă caracter confluent, cu necroze, ulceratii și cruste. Necroza poate fi profundă. În literatură sunt descrise amputația necrotică a falangelor distale, vârfului nasului, penisului. În dinamica maladiei erupțiile pot recidiva.

Sindromul abdominal se întâlnește aproximativ la 1/2 din bolnavi. Evoluează ca consecință a stabilirii papulelor hemoragice în stratul submucos al peretelui intestinal. Sunt posibile hemoragiile în peritoneu, mezou, tromboza vaselor cu ruperea pereților, cu hemoragie și necroza elementelor, evoluția invaginației intestinale și a peritonitei. Manifestările clinice principale ale sindromului abdominal sunt colicile, uneori foarte intense și dureroase, voma, dereglarea scaunului. Uneori se constată mase vomitive sanguinolente, melena, hemoragiile profuze intestinale. Uneori se instalează constipațiile.

Tabloul clinic al sindromului abdominal este echivalent tabloului abdomenului acut, de aceea acești bolnavi sunt supravegheați de pediatru și chirurg.

Sindromul renal se stabilește peste 1-3 săptămâni de la debutul bolii. Rinichii sunt afectați în 20-50% de cazuri. Se manifestă prin hematurie de diferit grad. Proteinuria este moderată, semnele extrarenale lipsesc. Hematuria declanșată în debutul bolii dispare treptat, dar cu mult mai lent

comparativ cu celelalte manifestări ale V.H. - pe durata a câtorva săptămâni sau chiar luni. În unele cazuri hematuria apare la un timp îndelungat de la debutul bolii, atunci când alte manifestări ale V.H. lipsesc. Dacă varianta hematurică a V.H. are un caracter favorabil, atunci prezența sindromului nefrotic cu hematurie, hipertonie și cu dereglarea funcției renale evident complică evoluția și prognosticul maladiei. Sindromul renal decurge după tipul glomerulonefritei acute sau cronice, uneori după tipul subacut. La baza afectării rinichilor stau modificările vasculare cu caracter proliferativ și alterativ-exsudativ. Morfologic se determină microtrombovasculita, glomerulonefrita extracapilară proliferativă difuză sau glomeruloscleroza focal-segmentară. Tipul subacut al maladiei se depistează în glomerulonefrita proliferativă extracapilară cu semiluni difuze, cu progresarea rapidă a insuficienței renale cronice în 6 luni - 2 ani de la debutul bolii.

Dereglările cardiovasculare poartă un caracter nespecific, funcțional și sunt depistate în gradul III de activitate a V.H.

Afectarea SNC și a nervilor periferici cu diferite variante este observată practic la toți bolnavii și se prezintă prin cefalee, excitabilitate sau inhibiție. În gradele II-III de activitate a V.H. pot fi depistate sindroamele meningiene, encefalice, meningo-encefalice, afazia, hemiplegia, asimetria reflexelor de tendon, simptomele afectării nervilor cranieni.

Diagnosticul se stabilește în baza tabloului clinic tipic și a datelor de laborator. Indicii hemocoagulării au caracter de faze și relatează stadiile sindromului CID. Frecvent se depistează tabloul hipercoagulării subacute și cronice cu majorarea potențialului anticoagulant al sângelui. Cele mai informative teste sunt:

- *timpul de coagulare a sângelui venos;*
- *timpul de recalcificare;*
- *activitatea factorilor V și VII;*
- *nivelul antitrombinei III și al fibrinogenului.*

În faza activă crește activitatea fibrinolitică și apar produsele de degradare a fibrinei în sânge și în urină. Prezintă importanță determinarea cantitativă a factorului Willebrand în plasmă, nivelul acestuia crește corespunzător activității procesului patologic.

Tratamentul. Regimul la pat este recomandat pentru toată perioada activă a maladiei și timp de 5-7 zile de la ultima erupție. Bolnavului i se

permite un regim mai larg după proba ortostatică. Dieta exclude produse alimentare alergizante. În prima zi a hemoragiei gastrointestinale se exclude alimentarea enterală, mai apoi se administrează produse prelucrate mecanic, cu temperatura scăzută.

Patogenetic este argumentată administrarea remediilor ce îmbunătățesc microcirculația (Eufilina, Dibazolul, Acidul nicotinic). Cu scop de profilaxie și tratament al sindromului CID se administrează antiagregante și anticoagulante – Dipiridamol (Curantil) 1,5-6mg/kg/24 de ore în 2-3 prize și acid acetilsalicilic în doze mici - 2mg/kg/24 de ore. Heparina se administrează în doza de 100-120 UA/kg subcutanat, sau i/v de 4 ori timp de 24 de ore. Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni. Corticosteroizii sunt indicați individual. Doza și calea de administrare depind de gradul de activitate al procesului. Prednisolonul este indicat în doză de 1,0-1,5mg/kg/24 de ore, uneori în doză de 2mg/kg/24 de ore pe toată perioada acută a maladiei. Durata curei de tratament variază între 10 zile și 4-6 săptămâni, în dependență de eficiența tratamentului.

Prezența formei nefrotice și mixte a glomerulonefritei necesită o durată mai îndelungată de tratament, după necesitate cu includerea citostaticelor.

În ultimii ani cu succes este utilizată plasmafereza cu administrarea Reopoligluchinei, albuminei, plasmei proaspăt congelate. O procedură prevede extragerea până la 50-80% de plasmă circulantă, cura - 2-5 volume circulante ale sângelui.

Prognosticul este favorabil. În perioada acută problemele esențiale sunt determinate de complicațiile chirurgicale (invaginația, perforația intestinului, peritonita). Complicațiile de durată - transformarea glomerulonefritei cronice în insuficiență renală cronică.

Dispensarizarea se efectuează pe parcursul a 2 ani după ultima recidivă. Contraindicații pentru vaccinuri pe o perioadă de 2 ani, iar pentru administrarea imunoglobulinelor - permanent. Analizele urinei se vor face o dată în 2 săptămâni în primele luni de supraveghere, apoi o dată în lună pe tot parcursul dispensarizării. De rând cu analizele obișnuite se va efectua și proba Neciporencu. Dieta este recomandată pentru toată perioada de dispensarizare.

Capitolul 2. Anemiile hipo- și aplastice

Definiție. Anemia aplastică prezintă dereglarea hematopoiezei, caracterizată prin reducerea sau epuizarea elementelor eritroide, mieloide, megacariocitare și pancitopenie periferică.

Examenul histologic confirmă reducerea țesutului hematopoietic și transformarea măduvei osoase roșii în țesut adipos.

Generalități. În literatura de specialitate pot fi întâlnite diferite denumiri ale aceastei afecțiuni. Hematologii francezi numesc această formă nozologică *pancitopenie idiopatică*, savanții americani – *anemie aplastică*. Întrucât anemia este sindromul principal al acestei afecțiuni și ea determină evoluția maladiei, în practica medicală s-a acceptat denumirea de anemie hipo- și aplastică. Constatarea afectării tuturor seriilor sanguine – eritrocitare, mieloide și megacariocitare, caracterizează această stare ca hipo - și aplazie a hematopoiezei.

Etiologia și patogeneza rămân neelucidate. Etiologic se evidențiază formele idiopatice și anemiile ca consecință a influenței factorilor nocivi (fizici, chimici, infecțioși).

Factorii fizici: iradierea cu raze Röntgen, izotopii, Ra. Energia ionizantă afectează țesuturile prin procese de distrofie și degenerare în toate organele și sistemele. Unul din cele mai sensibile țesuturi este cel hematopoietic. În el se stabilește hipoplazia și aplazia. Exemplu: procesele patologice inițiate de iradierea atomică în Hiroshima, Cernobîl, frecvența maladiilor oncogene și a măduvei osoase la medicii radiologi. O influență deosebită o are energia ionizantă asupra organismului copiilor!

Factorii chimici (preparatele medicamentoase). Mulți ani cauza principală a opririi măduvei osoase era benzenul și derivații lui. Astăzi nu se mai înregistrează cazuri de anemie aplastică determinată de aceste substanțe, ca urmare a interzicerii preparatelor ce le conțin. În schimb a crescut incidența anemiilor provocate de preparatele antileucemice – Metotrexatul, 6 – Mercaptopurina, Vincristina, Ciclofosfanul.

La copii efectul hematopoietic depresiv s-a stabilit la Amidopirină. Hipoplazia, ca efect indirect și nedorit la administrarea acestui preparat, se întâlnește cu o frecvență destul de înaltă. Cu cât e mai mare doza preparatului și cu cât mai îndelungat este folosit, cu atât oprirea hematopoiezei este mai profundă. Este necesar de accentuat, că acest proces este reversibil,

dupa încetarea administrării preparatului poate avea loc restabilirea deplină a țesutului hematopoietic.

Factorul infecțios: colagenozele, sepsisul, mononucleoza infecțioasă, hepatita virală, tuberculoza. În particular, un interes deosebit îl prezintă aplazia hematopoietică la bolnavii cu hepatită virală. La așa o combinație letalitatea ajunge la 85%. Simptomele pancitopeniei apar peste 1-9 săptămâni de la debutul bolii, maximum peste 6 luni, patogeneza rămâne, însă, neclară cu 3 presupuneri ipotetice:

- toxicitatea directă a virusului;
- mecanismul autoimun cu afectarea celulelor stem;
- insuficiența factorilor de stimulare a hematopoietice.

Mutațiile genice: aspectul ereditar al problemei este practic confirmat și continuă să fie studiat. După diferite date, caracterul ereditar al afecțiunii a fost confirmat la 80% din bolnavi. Tipul de transmitere este autozom - recesiv.

Schema contemporană a hematopoietice, metodele de clonare a celulelor hematopoietice și elementelor stromale ale măduvei osoase *in vitro* și *in vivo* practic au elucidat mecanismul de afectare a hematopoietice.

Statutul ereditar și defectele celulelor-stem induc o insuficiență de proliferare, diferențiere și maturizare a tuturor seriilor sanguine. Se instalează o oprimare totală sau parțială a măduvei osoase – a seriei roșii, mieloidă sau megacariocitare.

Transplantarea măduvei osoase, formarea focarelor hematogene în experiment, metodele de clonare a elementelor stromale ale măduvei osoase au demonstrat efectul de reglare a celulelor stem de către elementele microambianței măduvei osoase. Acest fenomen se realizează prin intermediul factorului de stimulare a coloniilor (de natură hormonală).

Deci, factorul etiologic în anemiile constituționale (ereditare) este defectul celulelor-stem sau al celulelor predecesoare ale elementelor stromale; în anemiile dobândite vitalitatea și funcția celulelor predecesoare poate fi deprimată de factori chimici, fizici, infecțioși.

Clasificarea. În prezent este acceptată următoarea clasificare a anemiilor hipo- și aplastice.

I. Forme pancitopenice:

A) anemii aplastice constituționale (familiale, ereditare);

Tipul I

- a) forma cu defecte congenitale asociate (*anemia Fanconi*);
- b) forma familială, fără defecte congenitale asociate (*a. Estren - Dameshek*);
- c) discheratoza congenitală (*sindromul Zinsser - Engman - Cole*).

Tipul II

- a) forma precedată de trombocitopenie neonatală;
- b) forma fără defecte congenitale, semnalată numai la băieți.

B) Anemii aplastice dobândite:

- a) forma indusă de medicamente, agenți toxici sau infecțioși;
- b) forma imună a anemiei aplastice;
- c) forma idiopatică.

II. Forme izolate:***Aplazia eritrocitară pură :***

- a) forma congenitală: eritrogeneză imperfectă *Diamond - Blackfan*;
- b) forma dobândită:
 - agranulocitoza ereditară infantilă (agranulocitoza familială izolată);
 - disgenezia reticulară (aleucocitoză congenitală);
 - trombocitopenie congenitală;
 - forma asociată cu absența bilaterală a radiusului.

*În anemiile aplastice constituționale este necesar de specificat evoluția acută, subacută și cronică, în AA dobândite - forma fulminantă, acută și recidivantă.

Date de laborator. Hemoglobina și eritrocitele sunt reduse (până la $1,0 \times 10^{12}/l$ și Hb la 65-25 g/l). Număr redus de leucocite și trombocite. Reticulocitele inițiale crescute și apoi cu reducere considerabilă până la zero. Număr redus de eritrocite (eritrogeneza imperfectă). Reducerea numărului de normoblaști. Diametrul eritocitar se caracterizează prin creștere - de la 5,7 până la 13,3 μm , cu diametrul mediu eritocitar de 9,5 μm .

Măduva osoasă este practic lipsită de o structură celulară normală, aceasta fiind înlocuită cu grăsime. Celularitatea măduvei osoase se reduce (norma 100,0 - $200,0 \times 10^9/l$) și practic poate să ajungă la zero în formele acute și fulminante.

Clinica. Expresivitatea manifestărilor clinice depinde de evoluția maladiei și este determinată de gradul de oprimare a măduvei osoase.

Evidențiem următoarele sindroame:

- a) anemic;
- b) hemoragic;
- c) infecțios.

2.1. Anemia Fanconi

Se manifestă de regulă la vârsta de 4-10 ani. În cazurile familiale s-a observat declanșarea bolii la aceeași vârstă. Se caracterizează prin hipotrofie prenatală, ulterior masa corporală și înălțimea cresc încet ca urmare a insuficienței hormonului somatotrop. La toți copiii cu anemia Fanconi se înregistrează aplazia și hipoplazia degetelor, polidactilia sau sindactilia, microcefalia, hipospadia, criptorhidia, la unii intervine retardul “vârstei osoase”. Sindromul anemic este prezent de la naștere, pe parcurs se dezvoltă inapetența, dispepsia, inactivitatea, fatigabilitatea. Treptat hipoxia induce modificări morfologice cu retard fizic și neuropsihic. Periodic se manifestă sindromul hemoragic. În infecții și starea terminală bolnavii fac febră înaltă.

Evoluția anemiei Fanconi este cronică, cu acutizări și remisiuni. Hipoplazia hematopoiezei treptat progresează. Terapia complexă duce la stabilizarea procesului și chiar la înviorarea hematopoiezei. Durata vieții este în medie de 7 ani (1-18ani). Cauza decesului este anemia profundă și hemoragiile tractului digestiv, intracraniene și infecțiile.

2.2. Anemia Estren-Dameshek

Este o anemie familială, fără defecte asociate, întâlnită rar. Se transmite autozom-recesiv. Clinica este asemănătoare anemiei Fanconi, deosebindu-se prin lipsa malformațiilor. Decesul este cauzat de hemoragiile profuze și de procesele infecțioase.

2.3. Anemia Diamond-Blackfan sau Aplazia eritrocitară pură

Este o anemie congenitală, diagnosticată în prima lună de viață, rareori în luna a 2-3-a. Aparent copilul este sănătos și numai paloarea și moleșeala divulgă patologia. Analiza sângelui pune în evidență reducerea concentrației hemoglobinei și a numărului de eritrocite. Anemia poate fi precedată de infecții, icter fiziologic. Clinica este dominată de paliditate, care poate fi severă. Treptat se poate stabili pigmentarea țesuturilor.

O particularitate deosebită este lipsa sindromului hemoragic, care poate apărea în starea terminală sau în fenomenul hipersplenismului. Starea copilului depinde de gradul de anemizare, care poate fi profund. În literatură sunt descrise reducerea Hb până la 20 g/l și a numărului de eritrocite până la $0,89 \times 10^{12}/l$.

Particularitățile hematopoiezei.

Anemia este hipo- sau aregeneratorie, reticulocitele constituind 0-1%. Fără transfuzii Hb scade până la 15-20 g/l, eritrocitele $0,60 \times 10^{12}/l$. Intervin modificări morfologice: anizocitoza, poichilocitoza, VSH - 25-80 mm/oră. Celularitatea măduvei osoase este normală, cu dereglarea raportului leucocitroblastic - 100:1 - 490:1 (N=5:1 - 3:1).

Evoluția anemiei este cronică.

Prognosticul este grav. Utilizarea hormonilor glucocorticoizi are un efect temporar. O problemă deosebită o prezintă hemosideroza organelor interne.

2. 4. Anemiile aplastice dobândite

Se stabilesc la vârsta de 5-14 ani. După evoluție se disting mai multe forme.

Forma fulminantă și acută

La copii această formă se întâlnește rar. Se caracterizează prin debut acut și evoluție progresivă a procesului. Pe prim plan apare sindromul hemoragic sub formă de hemoragii profuze și elemente cutanate de diferite forme și localizare. În perioada de stare, și mai ales în cea terminală, apar durerile în abdomen, hemoragiile gastrointestinale și renale, febra, fenomene necrotico-ulceroase. Numărul eritrocitelor și cantitatea hemoglobinei scad rapid (2-3 săptămâni). Leucocitele și trombocitele în 7-8 zile se reduc până la cifre critice. Leucopenia este asociată cu neutropenia - până la dispariția leucocitelor segmentate - și cu limfocitoza relativă (uneori și cea absolută). VSH mărită considerabil. Dereglarea hematopoiezei în această variantă a anemiei se caracterizează prin aplazia rapidă a măduvei osoase, exprimată prin reducerea considerabilă și progresivă a seriilor sanguine eritroide, granulocitare și megacariocitare și prin creșterea numărului de celule reticulare, plasmatică și limfocite. Conținutul sumar al granulocitelor este redus. Eritroblaștii sunt unici. Megacariocitele lipsesc.

Particularitatea acestei anemii este lipsa remisiunii sau stabilizării, indiferent de calitatea tratamentului. Decesul survine la 4-8 săptămâni de la debutul bolii.

Forma subacută

Se caracterizează prin hemoragii cutanate, epistaxis, gingivoragii. La progresarea procesului hemoragiile devin profuze. Injecțiile intramusculare generează hemoragii masive. La prezența focarelor cronice de infecție, temperatura este subfebrilă. La asocierea infecțiilor intercurente și în starea terminală temperatura devine febrilă.

Ganglionii limfatici periferici, splina, ficatul pe tot parcursul bolii, ca și în forma acută a AA, nu suportă modificări.

În legătură cu anemia severă limitele cordului se dilată, se stabilește suflul sistolic la apex și la baza cordului. Se intensifică hemoragiile pleurale, gastrointestinale și renale.

Pancitopenia evoluează vertiginos ca și în forma acută. Leucopenia este asociată cu neutropenia. Celularitatea măduvei osoase este redusă și reflectă intensitatea manifestărilor clinice. Durata vieții în această formă a AA e de 3-13 luni.

Forma cronică a anemiei hipoplastice

Anemia cronică este precedată de influențe nocive: răceală frecventă, utilizarea neargumentată a sulfamidelor, pneumonii, amigdalite, rubeolă, rușeolă, bronhoadenită tuberculoasă, revaccinarea varicelei.

La aproximativ 50% din bolnavii cu A.H. boala s-a declanșat pe neașteptate, caracterizându-se prin paloare, astenie, vertije, inapetență, concomitent sau mai târziu apar simptomele hemoragiilor sub formă de elemente punctiforme sau echimoze mici și medii, epistaxis. Copiii mult timp rămân comunicabili, cointeresați. Treptat sarcina școlară, eforturile fizice sunt inaccesibile. Anemia pronunțată cu $Hb=50-60g/l$ se manifestă prin negativism, refuz la alimentare, absență și moleșeală, schimbarea rapidă a dispoziției. La progresarea procesului starea generală se agravează, sângerarea crește, se stabilesc dereglări trofice ale pielii și mucoaselor. Pe măsura progresării A.H. anemia devine tot mai profundă, hemoragiile tot mai masive. Anemizarea și hemoragiile sunt cauza decesului copiilor cu A.H.

Modificările sângelui sunt ca și în formele acute și subacute, dar mai lente și de o durată mai îndelungată.

Anemiile dobândite, spre deosebire de cele ereditare, se caracterizează prin:

- lipsa defectelor de dezvoltare;
- dezvoltarea fizică și neuro-psihică normală;
- vârsta "oaselor" normală;
- stabilirea precoce și rapidă a sindromului hemoragic și anemic, mai ales în forma acută și subacută.

Tratamentul. Analiza comparativă a efectului utilizării diferitelor metode de tratament în terapia A.A. și A.H. permite de a stabili următorul principiu: terapia poate fi adecvată și efectivă dacă ea este complexă, de lungă durată și se efectuează cu precizarea variantei maladiei. Pe parcursul anilor au fost elaborate 4 direcții principale de tratament a acestor anemii:

1) Utilizarea de hormoni androgeni și glucocorticoizi.

2) Terapia de susținere și de substituție inclusiv transfuzii de sânge și componenții lui, alimentație calitativă, vitaminele C, B₁, B₂, B₁₂, E, acidul folic. După indicații - terapie antibacteriană, hemostatice și alte preparate simptomatice.

3) Terapie imunosupresivă.

4) Transplantul măduvei osoase.

Efectul terapiei hormonale:

- stimulează critrogeza;
- stimulează proliferarea celulelor măduvei osoase;
- intensifică transportul aminoacizilor și sinteza acidului ribonucleinic;
- intensifică sinteza eritropoietinei.

Tabelul 15

Evaluarea activității androgene și anabolice a unor steroizi

Denumirea steroidului	Activitatea androgenă	Activitatea anabolică
Testosteron propionat	100	100
Metiltestosteron	24	24
Metilandrosteron	1	100
Fenobolină	-	500-1200

Glucocorticoizii:

- stabilesc efectul imunosupresiv (oprimarea proceselor imunopatologice);

- frânează formarea și activitatea limfocitelor T;

- reduc numărul limfocitelor T, deregând cooperarea lor cu limfocitele B și capacitatea ultimelor de a produce imunoglobuline;

- exercită activitate depresivă în formarea anticorpilor antihemocelulari;

- reduc sindromul hemoragic prin micșorarea permeabilității pereților vaselor sanguine și majorarea formării trombocitelor;

- stabilizează membranele lizozomilor (bloc de eliberare a fermenților proteolitici, care prin eliberarea histaminei și serotoninei activează sistemul chininic);

- reduc pericolul evoluției hemosiderozei.

Terapia de substituție se efectuează după indicațiile vitale. Se recomandă componenții sângelui: masa eritocitară, trombocitară, leucocitară.

Terapia imunosupresivă. Actualmente sunt utilizate: globulina antitimocitară și globulina antilimfocitară.

În doză de 15 mg/kg în ser izotonic sau glucoză acestea induc liza limfocitelor sau blocarea receptorilor membranelor limfocitelor, făcându-le să piardă capacitatea de a recunoaște antigenii.

Splenectomia:

- înlătură acțiunea patologică a "splinei" asupra funcției hematopoietice a măduvei osoase;

- micșorează producerea de anticorpi față de elementele structurale ale măduvei osoase și sângelui;

- mărește durata vieții formelor structurale în caz când boala decurge cu hiperhemoliză în splină și cu hipersplenism.

Transplantarea de măduvă osoasă. Cea mai optimă transplantare de măduvă osoasă ar fi de la sibși. În celelalte cazuri apare problema histocompatibilității, care poate fi depășită prin terapia cu citostatice și iradierea transplantului în doză de 15J/kg (1500 rad).

Capitolul 3. Anemiile hemolitice

Definiție. Anemiile hemolitice reprezintă grupul de anemii de origine periferică, determinate de liza în exces a eritrocitelor. Cauza generală a tuturor formelor de anemii hemolitice este scurtarea duratei de viață a eritrocitelor sub 100 de zile.

Terminologia și clasificarea proceselor hemolitice nu sunt definitive. Termenul de boală hemolitică nu a capătat o utilizare practică corespunzătoare. În prezent se cunosc mai multe clasificări ale anemiilor, dar toate urmăresc 2 scopuri:

- sistematizarea informației științifice acumulate;
- conduita medicilor practicieni.

Evidențierea a 2 forme de hemoliză poartă un caracter mai mult convențional, dar încercarea de a preciza mecanismul hemolizei are însemnătate în aprecierea patogeniei formelor nozologice:

- *intravasculară* - depistarea hemolizinelor de natură exo- și endogenă, deficiența de factori eritrocitar - enzimatici. Decurge cu hemoglobinemie, hemoglobinurie. Splenectomia este ineficăce;
- *intracelulară* - dereglarea rezistenței osmotice, modificări morfologice ale eritrocitelor; splenectomia, de regulă, este efectivă.

Clasificarea.

A. Anemii hemolitice ereditare cu morfologie caracteristică a eritrocitelor (membranopatiile):

- sferocitoza ereditară;
- alte forme (eliptocitoza, stomatocitoza și acantocitoza).

B. Anemii hemolitice ereditare nesferocitare (fermentopatiile) :

- prin tulburări ale șuntului monofosfatexozei: deficiența G-6-PDH; alte defecte care afectează disponibilitatea glutatationului redus (6-fosfat-gluconatdehidrogenaza, glutatationreductaza, glutatationperoxidaza, defectele de sinteza a glutatationului);
- prin tulburări ale căii glicolitice (Embden - Mayerhoff): deficiențe enzimatiche diverse (piruvatkinaza; fosfohexozoizomeraza, adenozin-trifosfataza).

C. Anomalii ale sintezei globinelor (hemoglobinopatiile):

- sindroame talasemice;
- alte anomalii: stările sickling, Hb instabile, hemoglobinopatii M și alte methemoglobinemii.

D. Anemiile hemolitice dobândite:

- anemii imune (auto-, hetero-, izo- și transimune);
- anemii hemolitice induse de medicamente, infecții și toxine;
- anemii hemolitice microangiopatie;
- hipersplenism;
- anemii hemolitice secundare unor boli sistemice.

3. 1. Anemii hemolitice ereditare

Anemiile prin alterarea membranei eritrocitare. Analiza chimică a membranei eritrocitare din aceste anemii demonstrează, că cele mai multe modificări structurale moștenite sau dobândite sunt produse de anomalii cantitative și funcționale ale proteinelor citoscheletale și lipidelor membranei eritrocitare. Mecanismul prin care aceste alterări ale proteinelor și lipidelor membranare structurale produc hemoliza rămâne, însă, necunoscut.

Microferocitoza ereditară (icterul cronic familial, icterul hemolitic congenital, boala Minkowski-Shauffard) este o boală cronică, transmisă autozom-dominant, care are la bază o mutație în structura proteică a membranei eritrocitelor. Sunt posibile 3 variante de anomalie a spectrinei, component proteinic esențial al membranei eritrocitelor:

- deficiența;
- defect funcțional al spectrinei (spectrina instabilă);
- anomalia funcției cu imposibilitatea contactului cu membrana eritrocitară.

În microsferocitoza ereditară suprafața membranei celulare este redusă față de proporția normală a conținutului intracelular, flexibilitatea celulei scăzută, sechestrarea și distrugerea ei în microcirculația splenică. Proteinele din membrana E sunt alterate genetic și nu pot produce fibrile contractile normale. Astfel de membrane E au o permeabilitate crescută la ioni de sodiu, ceea ce face ca sodiul și apa să se acumuleze intracelular.

Clinica. Boala afectează în mod egal ambele sexe; se declanșează la orice vârstă, începând chiar cu perioada neonatală. Unii bolnavi pot fi asimptomatici până la 9-12 ani. Semnele tipice sunt:

- anemie;
- icter;
- culoare întunecată a urinei;
- splenomegalie.

La unii bolnavi se constată în anamneză urină hipercromă, astenie, declanșate frecvent de o infecție asociată cu febră, cefalee, dureri abdominale.

Hepatosplenomegalia se decelează la bolnavii cu hemoliză pronunțată și de lungă durată. În cazul când boala se manifestă din primii ani de viață, apar tulburări de creștere, infantilism și anomalii osoase ("craniu în turn", "boltă ogivală").

Simptomatologia crizei hemolitice în mare măsură este determinată de anemie-hipoxie și excreția forțată a pigmentilor biliari. Criza este însoțită de febră (39-40°C), adinamie, moleșeală, dispnee. Simptomul esențial al crizei este paloarea foarte pronunțată a tegumentelor. Spre deosebire de icterul parenchimos și mecanic pentru microsferocitoză este caracteristică culoarea gălbuie, de lămâie. De menționat, că uneori icterul este unicul simptom al A.H. Anume la acești bolnavi se refera expresia lui Shauffard: "Ei sunt mai mult icterici, decât bolnavi". În perioada stabilirii crizei la copii apar dispepsia, greturi, vomă, inapetență, pasajul intestinal frecvent. Criza este însoțită de cefalee, vertij. Un simptom groaznic sunt convulsiile.

Diagnosticul microsferocitozei este confirmat de anamneza clinico-genealogică și de indicii hematologici. În hemogramă - anemie de diferit grad.

Morfologic - micșorarea suprafeței membranei E, forma sferică, micșorarea diametrului și creșterea grosimii celulei eritrocitare. Diametrul mediu este mai mic de 6,4 μm (norma - 7,2-7,5 μm), volumul mediu rămâne normal (70-100 μm³), grosimea 2,5-2,3 μm (norma 1,9-2,1 μm), IC aproximativ 1,0. Numărul microsferocitelor variază de la un procent mic până la predominarea lor (în ultimul caz boala decurge mai grav). Conținutul reticulocitelor depinde de expresivitatea bolii, perioadă și variază de la 8-10 până la 50-60%; este posibilă depistarea normoblaștilor.

Leucograma se modifică numai în criză, când se determină leucocitoza neutrofilă cu deviere pronunțată (devin posibile erori în diagnostic), VSH majorată.

O manifestare caracteristică pentru MSE este micșorarea *rezistenței osmotice a eritrocitelor*. În această maladie hemoliza începe (rezistența minimă) la concentrația de 0,7-0,6 % a soluției de NaCl, norma fiind de 0,48-0,44 %. Pentru confirmarea diagnosticului esențial este suficientă constatarea reducerii vădite a acestui indice. Rezistența maximă de obicei

este majorată - hemoliza intervine la o concentrație de 0,3-0,25% a soluției de NaCl.

Sferocitoza și rezistența osmotică sunt 2 laturi ale unuia și aceluiași fenomen. Dacă sub influența soluției hipotone membrana eritrocitului se alterează, atunci celula își mărește volumul și își schimbă forma în sferică. La atingerea volumului critic membrana sferocitului plesnește - intervine hemoliza. Deci, forma sferică a eritrocitului trebuie concepută ca faza I a hemolizei.

În unele cazuri este necesar de a determina rezistența osmotică a membranelor E după incubarea lor cu glucoză timp de 48 de ore.

Fenomenul de *sferulare* poate fi constatat cu ajutorul eritrogramei acide. În MSE eritrograma acidă se caracterizează prin repartizarea asimetrică a eritrocitelor după rezistența lor la acizi.

Generația tânără a eritrocitelor se caracterizează printr-o rezistență neobișnuit de mare la acizi și fenomen minimal de hemoliză. În mielogramă se determină predominarea elementelor eritroblastice. Raportul leuco-eritroblastic constituie 1:2, față de 4:1 în normă.

Proba Coombs este negativă, spectrul fermentativ al eritrocitelor este majorat;

Bilirubinemie - de la cifre subnormale până la înalte în perioada crizei;

Urobilinuria ($\pm$);

Un semn semnificativ biochimic este hipohaptoglobinemia;

Radiologia craniului: simptomul "ariciului" și dilatarea spațiului diploic al osului.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- boala hemolitică a n/n;
- hepatita fetală;
- atrezia căilor biliare;
- hepatozele;
- hepatită cronică;
- ciroză hepatică;
- hemosideroză.

Ovalocitoza - anomalie ereditară, determinată de defectul structurii membranei celulare. Tipul de transmitere - autozom-dominant. Incidența este de 0,025-0,05% din populație. Defectul proteic constă în următoarele: defectul molecular al proteinelor structurale ale membranei, cu ajutorul

căroră "scheletul" se fixează la elementul principal al membranei - spectrina. Pot fi alte variante de defect ale proteinelor eritrocitare, în particular actinei, sialoglicoproteidelor. Ca urmare a modificării structurii membranei eritrocitelor se schimbă forma eritrocitelor cu evoluția hemolizei.

Variante de evoluție a ovalocitozei:

- ovalocitoză ca anomalie a eritrocitelor fără hemoliză;
- ovalocitoză cu anemie moderată;
- ovalocitoză cu hemoliză sporadică;
- ovalocitoză cu hemoliză cronică;
- ovalocitoză sferocitară;
- ovalocitoză stomatocitară;
- ovalocitoză hemolitică ereditară cu dereglări ale hematopoiezei.

3.2. Anemiile hemolitice, determinate de patologia fermentilor eritrocitari

Deficiența de glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Definiție. Deficiența de activitate a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, cea mai studiată și cea mai frecventă formă a fermentopatiilor, este determinată de deficiența activității G-6-fosfatdehidrogenazei. Starea se complică la administrarea unor preparate medicamentoase, la utilizarea în alimentație a boabelor *Vicia faba* și la inspirarea polenului acestei plante (favism). Pe globul pământesc aproximativ 300 mln. de oameni au manifestări ale anemiilor hemolitice prin patologia fermentilor eritrocitari. În unele regiuni portajul deficienței ajunge până la 35-40%.

Acest ferment constituie un lanț polipeptidic din 500 aminoacizi. Posedă o specificitate înaltă la G-6-P.

Maladia prin deficiența de G-6-P-DH se transmite după tipul dominant – lincat cromozomului X. În eritrocite G-6-P-DH îndeplinește rolul de catalizator în reacția:



Lanțul patologic. Remediile medicamentoase și agenții hemolizanți care pot liza eritrocitele defecte, se caracterizează prin inițierea producerii de H_2O_2 . Glutacionul restituit prin intermediul glutation-piroxidazei înlesnește descompunerea H_2O_2 . Eritrocitele defecte cu deficiența de G-6-P-DH nu

sunt capabile să mențină nivelul glutationului necesar pentru disocierea H_2O_2 . Excesul de H_2O_2 provoacă denaturarea hemoglobinei și proteinelor membranei E. Afectarea suprafeței interne a membranei precedă înlăturarea eritrocitelor din circuit prin fagocitoză sau prin hemoliză intravasculară.

Maladia se poate manifesta la orice vârstă. Actualmente sunt evidențiate 5 forme de manifestare a deficienței de G-6-ph DH în eritrocite:

- boala hemolitică a nou-născutului fără conflict serologic;
- anemia hemolitică cronică nesferocitară;
- hemoliza acută intravasculară, provocată de remedii medicamentoase, vaccinuri, infecții virale și acidoză diabetică;
- favism provocat de consumarea boabelor de Vicia fava sau de inhalarea polenului plantelor respective;
- forma asimptomatică.

Tabloul clinic. La nou-născut cu deficiență de G-6-P-DH se depistează frecvent manifestările anemiei hemolitice cu hiperbilirubinemie, dar care nu primesc confirmare nici prin proba Coombs, nici prin prezența anticorpilor izoimuni. Administrarea la mamă sau la copil a vitaminei K, utilizarea antisepticelor, coloranților, provoacă declanșarea hemolizei. Maladia poate evolua relativ ușor, când bilirubinemia nu atinge valori critice, și se modifică în funcție de ameliorarea procesului hemolitic. În cazurile mai grave devine posibilă evoluția encefalopatiei bilirubinice. În unele țări din bazinul Mării Mediterane deficiența de G-6-P-DH joacă un rol important în evoluția bilirubinemiei nucleare la nou-născuți, concurând cu anemia hemolitică prin Rh-conflict sau incompatibilitate după sistemul ABO.

La copii de vârstă mai înaintată deficiența de G-6-P-DH se poate manifesta sub formă de anemie hemolitică cronică nesferocitară, acutizarea căreia este provocată de infecțiile virale și remediile medicamentoase. În grupul remediilor medicamentoase, ce obligatoriu induc hemoliza, se includ preparatele antimalarice, sulfamidele, albastrul de metilen ș.a.

Hemoliza acută, provocată de medicamente, peste 3-5 zile induce o anemie marcată, uneori cu hemoglobinurie. Gradul hemolizei este dependent de doza preparatului. De exemplu, administrarea orală a Primachinei în doză mai mică de 15 mg/zi provoacă o hemoliză ușoară, în doză de 15 mg/24h - o hemoliză ușoară și anemie, 30mg/24h - o hemoliză mai pronunțată și anemie acută, iar 45mg/24h o anemie hemolitică, primejdioasă pentru viață cu complicații sub formă de anurie și șoc hipovolemic. În

cazurile tipice starea generală este agravată, tegumentele capătă o culoare galbenă, iar buzele - cianotică. Intervine febra înaltă, durerile de cap, slăbiciunea generală.

Ficatul, de regulă, este mărit și dolor. Poate interveni voma cu amestec de bilă, masele fecale sunt lichide, intensiv colorate. Un caracter specific are culoarea urinei – culoarea berii negre sau a unei soluții concentrate de permanganat de potasiu.

Din semnele de laborator, caracteristice pentru fermentopatii, este necesar de menționat modificările sângelui roșu - micșorarea hematocritului, hemoglobinei, numărului de eritrocite. Biochimia sângelui arată creșterea concentrației bilirubinei pe contul fracției indirecte, hiperhemo-globinemie, hipohaptoglobinemie. În debutul crizei hemolitice în eritrocite sunt depistate corpii Heinz. În perioada de regenerare devin evidente normocitoza, reticulocitoza și leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga. În măduvă osoasă se determină hiperplazia reactivă a eritrogenezei, ce constituie 50-75% din numărul total de mielocariocite.

Favismul

Se manifestă predominant la copiii de 1-5 ani cu o gravitate deosebită la copiii de prima vârstă, care constituie 50% din numărul total al bolnavilor cu favism.

Tabloul clinic. Bolnavii prezintă slăbiciuni, frisoane, febră, cefalee, somnolență, dureri în regiunea lombară și abdomen, grețuri, vomă.

Criza hemolitică acută se caracterizează prin paloare, icter și hemoglobinurie, hepato- și splenomegalie, dilatarea limitelor cordului și apariția suflului anemic. Numărul eritrocitelor se reduce până la $1 \times 10^{12}/l$.

În urină: hemoglobinurie, oxi- și methemoglobinurie, culoarea urinei roșie închisă-cafenie și chiar neagră. La bolnavi se stabilește oligurie, anurie cu azotemie. Insuficiența renală poate cauza decesul bolnavului.

3.3. Alte forme de fermentopatii

Deficiența de activitate a piruvatchinazei; deficiența de activitate a glucozofosfatizomerazei; deficiența de activitate a fosfofructochinazei; deficiența de activitate a aldolazei și altele. Se întâlnesc rar. Manifestări specifice nu prezintă. Sunt confirmate prin aprecierea calitativă și cantitativă a fermentului respectiv.

3.4. Anemiile hemolitice ereditare cu dereglarea metabolismului nucleotidelor

Acest grup întrunește afecțiuni care decurg cu dereglări ale metabolismului purinei și pirimidinei.

Vitalitatea eritrocitelor este asigurată de energia, care se conține în glutatation, piramidinnucleotide ($\text{NAD} \cdot \text{H}$, $\text{NAD} \cdot \text{P} \cdot \text{H}$) și în fosfații seriei adeninnucleotidelor (ATP). ATP prezintă 85-90%, ADP – 10-15% și AMP respectiv 1-3% din seria adeninnucleotidelor. Generarea ATP are loc în procesul glicolizei anaerobe și parțial pe contul ciclului hexomonofosfat.

La inhibarea reacției generatoare de energie prin glicoliză și reducerea concentrației de ATP contribuie concentrațiile mari de complexe pirimidinice.

În așa mod dereglările de generare a ATP, necesar pentru funcționarea optimală a sistemului biologic al eritrocitelor, poate fi dependentă și influențată de modificările activității fermenților, participanți la metabolismul nucleotidelor. Acest fenomen dereglează funcția pompajului K^+ , Na^+ , Ca^{2+} cu propulsarea lor împotriva gradientului de concentrație, schimbarea plasticității și stării funcționale a membranei celulare, cu dereglări ale sintezei glutatationului, catabolismului glucozei și, ca rezultat, intervine moartea celulei.

Forme nozologice:

- deficiența de activitate a adenilatchinazei;
- hiperactivitatea adenozindezaminazei;
- deficiența activității pirimidin-5-nucleotidazei.

Anemiile hemolitice determinate de deficiența de activitate a fermenților ciclului glutatationului

1. Deficiența de activitate a glutatationreductazei;
2. Deficiența de activitate a glutatationsintetazei;
3. Deficiența de activitate a glutatationperoxidazei.

Deficiența glutatationreductazei, glutatationsintetazei, glutatationperoxidazei

Intervine ca rezultat al aprovizionării insuficiente a organismului uman cu riboflavină. Liza eritrocitară, provocată de deficiența fermenților glutatationdependenți induce hemoliza spontană a eritrocitelor. Hemoliza

decurge cu bilirubină liberă, hipohaptoglobinemie, fier plazmatic crescut, reticulocitoză și eritrocariocitoză.

Tratamentul rămâne problematic.

Deficiența de activitate a adenilatchinazei

Se întâlnește rar. Se transmite după tipul autozom-recisiv. La homozigoți se manifestă prin anemie nesferocitară cronică.

Tratamentul nu este determinat. Sunt utilizate măsurile curative generale.

Hiperactivitatea adenozindezaminazei

Adenozindezaminaza catalizează reacțiile de dezaminare a adenozei. Deficiența adenozindezaminazei la bolnavi se manifestă prin stare imunopatologică combinată, iar creșterea activității acestui ferment în eritrocite instalează anemie hemolitică.

Deficiența activității pirimidin-5-nucleotidazei

În eritrocite se manifestă sub forma anemiei nesferocitare. Maladia se transmite autozom-recisiv. Clinic, obișnuit, se instalează anemie moderată cu macrocitoză și policromazie.

Diagnosticul se bazează pe studiul activității pirimidin-5-nucleotidazei în eritrocite.

3.5. Hemoglobinopatiile

Definiție. Hemoglobinopatiile sunt anomalii de sinteză a hemoglobinei omului. Sunt determinate ereditar și se manifestă prin modificarea structurii primare sau a raportului normal al anșelor polipeptidice în molecula hemoglobinei. Unele din aceste modificări pot fi drastice (anemia prin sicling, talasemia mare), altele nu au valoare clinică (nu duc la distrugerea eritrocitelor și nu se manifestă clinic).

În conformitate cu teoriile contemporane în hematologie, heterogenitatea hemoglobinei și instalarea anomaliilor pot fi rezultat al:

- schimbului deplin al unor anse normale ale hemoglobinei A cu alte anse polipeptidice normale (cu două anse γ în Hb F, cu două anse δ în Hb A₂, cu patru anse β în Hb H, cu patru anse γ în Hb Bart's);
- schimbul unui aminoacid cu alt aminoacid în consecutivitatea normală a ansei polipeptidice (de exemplu Hb S, C, D, E);
- lipsa unor peptide în ansele polipeptidice normale (în varianta Hb D peptida 2b a ansei β lipsește);

- micșorarea vitezei de sinteză a unor anse polipeptidice (talasemia și sindroamele talasemice);
- formarea anselor hibride (Hb Lepore);
- elongarea anselor polipeptidice (Hb CS).

Clasificarea deplină a hemoglobinopatiilor nu este elaborată.

Hemoglobinopatiile sunt cele mai frecvente maladii monogenice la copii: după datele O.M.S. $\approx$ 240 milioane de locuitori suferă de modificări structurale (calitative) și cantitative (talasemia). În fiecare an pe glob se nasc și decedează 200000 de bolnavi cu această patologie.

Hemoglobinopatia Sicling

Definiție. Fenomenul Sicling prezintă atât un model perfect al maladiilor moleculare la nivelul genelor structurale și a mecanismului de activitate, cât și un sindrom clinic final, depistat la bolnav.

În maladia Sicling defectul esențial constă în prezența unei gene mutante autosome, care stabilește substituirea aminoacidului valină cu acidul glutaminic în poziția VI a ansei polipeptidice β (β_2, α_2 6-valină). Eritrocitul suportă consecințe fizico-chimice drastice: dezoxigenarea duce la sedimentarea moleculelor dezoxigenate anormale ale hemoglobinei sub formă de **tactoizi**, care prin agregare se transformă în cristale prelungite, modifică membrana eritocitară și în final primește formă de seceră. Procesul de solubilitate a Hb S este reversibil - majorarea tensiunii parțiale a oxigenului restabilește starea inițială a hemoglobinei patologice.

Patogenia maladiei constă în creșterea viscozității sângelui la formarea celulelor Sicling și, ca rezultat, intervine ocluzia capilarelor mici și staza sanguină. Staza și mai mult sporește dezoxigenarea, intensificând fenomenul Sicling. Se stabilește un cerc vicios: dezoxigenarea $\rightarrow$ fenomenul Sicling $\rightarrow$ staza $\rightarrow$ anoxia locală $\rightarrow$ intensificarea fenomenului Sicling $\rightarrow$ dezoxigenare.

Tabloul clinic. Maladia nu se manifestă la copiii până la 6 luni grație funcției de protejare a hemoglobinei fetale. Boala evoluează cu acutizări și remisiuni, provocate de maladii intercurrente, condiții climaterice, stres ș. a. La homozigoții după gena S tabloul clinic în perioada de remisiune va fi determinat de starea cronică de "foame" de oxigen și semnele hemolizei. Copiii prezintă retard fizic, surmenaj, vertij. Uneori intervin modificări osoase, creșterea în volum a ficatului și a splinei.

Staza eritrocitară în capilare poate provoca un șir de dereglări în funcție de locul de ocluzie a vaselor. Afectarea capilarelor cerebrale poate provoca pareze și paralizii; în rinichi - hematurie și hipoizostenurie; în oase - necroze aseptice; în plămâni - pneumonii sau infarcte; pe piele - necroze trofice; în cord - cardiomegalii; în tractul gastrointestinal - dureri și constipații. Acumularea îndelungată a eritrocitelor în organe, liza eritrocitară pot provoca ciroză hepatică, splenomegalie, hipersplenism.

Crizele pot purta cel mai des caracter **trombotic**, caracterizat de dureri în sectoarele de eritrostază (oase, articulații, abdomen); **hemolitic** cu lipsa durerilor, dar cu semne de hemoliză; **hiporegenerator** (reducerea hemoglobinei în hipoplazia măduvei osoase); sau **sechestrational** - prin excluderea din circuitul sanguin a cantităților mari de sânge (pot provoca șocul).

Sângele în fenomenul Sicling se caracterizează prin normocromie și anemie normocitară care se intensifică în crize. În eritrocite pot fi prezente anizopoichilocitoza, uneori sunt depistate eritrocite în "țintă". Fenomenul Sicling spontan este observat rar, poate fi depistat prin metode speciale. Reticulocitoza crește până la 100-200%. În perioada crizelor sunt evidențiate leucocitoza cu neutrofiloză și deviere spre stânga.

Tratamentul. În perioada de remisiune trebuie să fie evitat stresul și să fie efectuată sanarea focarelor cronice de infecții. În perioada de crize, în funcție de caracterul lor, sunt necesare analgezice, cardiace, vasodilatatoare. Micșorarea conținutului de hemoglobină mai jos de 60g/l în crizele hemolitice și hiporegeneratorii este indicație pentru transfuzia de masă eritrocitară.

În toate cazurile sunt indicați hormonii steroizi, antibio- și oxigenoterapia.

Prognosticul este grav.

Talasemia

Definiție. Talasemia prezintă grupul heterogen de anemii hipocrome determinate ereditar, de gravitate diferită, la baza cărora stau dereglările structurii anselor hemoglobine. La unii bolnavi defectul genetic constă în prezența în celule a ARN anormal, la alții are loc deleția materialului genetic. În ambele cazuri cantitatea redusă de ARN determină sinteza micșorată a anselor polipeptidice ale hemoglobinei. Varietatea formelor de talasemie cu clinică și manifestări biochimice variate sunt determinate de defecte în orîșice ansă polipeptidică (α , β , γ , δ). În talasemii, spre deosebire de alte

hemoglobinopatii, nu au loc dereglări în structura chimică a Hb, defectul constând în modificarea raportului dintre HbA și HbF. În unele tipuri ale α -talasemiei sunt prezente forme tetramere, așa ca HbH (β -4) și Hb Bart's (γ -4). În afară de acestea, sinteza anșelor polipeptidice poate lipsi complet, ca, de exemplu, în tipul β -0 a β -talasemiei, sau se caracterizează prin deficiență parțială (tipul β +). Patogeneza moleculară a sindromului talasemic se manifestă prin sinteza în exces a anșelor α sau β ale hemoglobinei. Este stabilită corelarea dintre intensitatea manifestărilor clinice și valoarea modificării raportului dintre α și β anse. Ansele hemoglobinice modificate sunt instabile la fenomenele de denaturare. Reducerea cantității și agregarea anșelor pe membrana eritocitară duce la lizarea acesteea. Acest proces este însoțit de reducerea cu peroxizi a lipidelor și proteinelor membranei eritrocitare, de formarea radicalilor activi liberi de oxigen. Ambele procese provoacă distrugerea celulei eritrocitare.

Mai frecvent talasemia se manifestă prin reducerea sintezei ansei- β (β -talasemia). Gena dată este răspândită mai ales în grupele etnice ce populează bazinul Mării Mediterane. În alte părți ale lumii se întâlnește rar și este determinată de procesele de migrare ale populației.

Talasemia minoră

Forma heterozigotă a β -talasemiei se manifestă prin anemie moderată. Concentrația hemoglobinei este mai mică în medie cu 2-3g/l decât normele vârstei. Eritrocitele sunt hipocrome, microcitare, se evidențiază poichilocitoză, ovalocitoză și incluziuni grosolane bazofilice. În cantitate mică se întâlnesc eritrocitele în "țintă", dar ele nu pot fi considerate ca specifice pentru talasemie. Conținutul mediu al hemoglobinei în eritrocite este redus, mai puțin de 26 pg. Poate avea loc reducerea duratei vieții eritrocitului, dar, de regulă, fără semne de hemoliză. Nivelul fierului în sânge este normal sau mărit. La mai mult de 90% de persoane purtătoare a genei β -talasemiei se depistează creșterea nivelului HbF până la 3,4-7% (criteriu diagnostic).

Pe lângă valoarea semnelor clinice, portajul semnelor talasemiei are semnificație genetică. În situația când mama și tatăl sunt purtători ai talasemiei în fiecare graviditate riscul evoluției talasemiei majore constituie 25%. Cultivarea sângelui de făt face posibil diagnosticul prenatal al talasemiei majore. Determinarea cantitativă a anșelor α , β , γ în sângele aspirat din venele placentare atestă micșorarea vădită a sintezei β -ansei la homozigotii cu talasemie.

Tabelul 16

Defectele moleculare și heterogenitatea talasemiilor
(Orkin S.W., Nathan D., 1983, prezentare după N.A.Alexecv)

Sindromul	Gradul de gravitate	Hemoglobinele	ARN _m	Genele globinice
α -talasemia homozigotă	Letală	80% Hb Bart's(γ_4) 20% Hb H și Hb Portland	α -ARN lipsește	Toate genele α sunt pierdute
Hemoglobinoza H	Medic moderată	4-30% HbH (β_3). La prezența genei Hb Constant Spring conținutul HbH este de 2-3%	Cantitatea de α -ARN _m este redusă	1.Trei sau patru gene α sunt pierdute. 2.Două din patru gene sunt pierdute, dar e prezentă gena Hb Constant Spring 3.Combinarea deleției genei și locusului defectat
β -talasemia homozigotă	Gravă	HbF, cantități variabile de Hb A ₂	β -ARN _m lipsește sau este nefuncțională	1. gena β este prezentă, dar inactivă 2.Deleția parțială a genei β
Talasemia β^+ homozigotă	Gravă	HbA $\downarrow$, HbF $\uparrow$, cantități variabile de HbA ₂	β -ARN _m este prezent în cantități mici	gena β este prezentă
Talasemia $\delta\beta$ homozigotă	Variabilă, ca regulă medic moderată	Numai HbF	β -ARN _m lipsește	1.Genele β, γ, δ sunt pierdute 2.Gena β și o porțiune a genei δ sunt pierdute
Persistența ereditară a hemoglobinei fetale	Subclinică	Numai HbF	β -ARN _m lipsește	Genele β și δ lipsesc
Portajul homozigot al hemoglobinei Lepore	Gravă	HbA ₂ HbA lipsesc 75% HbF 25% Hb Lepore	β -ARN _m lipsește	Este prezentă gena $\delta\beta$ consolidată

Talasemia majoră - anemia Cooley

Simptomele β -talasemiei homozigote sub formă de anemie gravă, progresivă, de regulă, se manifestă în a doua jumătate a primului an de viață. Cu scop de prevenire a surmenajului și decompensării cardiace, determinate de anemie, sunt necesare transfuzii de sânge. Fără transfuzii de sânge durata vieții pacienților este de numai câțiva ani. La bolnavii netratați sau tratați insuficient se stabilește hipertrofia țesutului hematopoietic medular și extramedular. Devin specifice modificările osoase - oasele

tubulare se subțiază și devin fragile, craniul pătrat, bolta cavității bucale înaltă. Pe clișeu radiologic se depistează strii radiare - așa-numitul "simptom al ariciului". Paloarea, icterul și hemosideroza dau tegumentelor o culoare cafenie-verzuie. Splina se mărește în dimensiuni cu comprimarea organelor și cu fenomen de hipersplenism. Sideroza pancreasului formează diabetul zaharat. La copiii de vârstă mai mare intervine retardul fizic, insuficiența hormonală este cauza imaturității sexuale. Stadiul terminal este însoțit de pericardită cu insuficiență cardiacă. Ca regulă bolnavii decedază în a doua decadă a vieții.

Diagnosticul. Modificările eritrocitelor în talasemia majoră poartă un caracter exprimat. Concomitent hipocromiei și microcitozei în sânge sunt prezente o mulțime de poichilocite ciudate, fragmentate și celule "în țintă". După splenectomie este observată precipitarea intracritocitară ca consecință a excesului de α -anșe. Până la corecția prin hemotransfuzii se instalează anemia $>50\text{g/l}$. În plasma sanguină nivelul bilirubinei indirecte este sporit, se depistează concentrație mare a fierului cu saturarea capacității fieroliantă a plasmiei. O particularitate deosebită este majorarea bruscă a HbF în eritrocite. Nivelul HbF depășește 70%. Culoarea urinei devine cafeniu-închisă.

Tratamentul. Hemotransfuziile sunt efectuate pentru menținerea hemoglobinei la nivelul 90-100g/l. Așa o tactică permite de a dobândi unele priorități clinice: se menține activitatea adecvată a pacientului; se preîntâmpină hiperplazia progresantă a măduvei osoase; se reduc fenomenele de dilatare cardiacă și osteoporoză. Ca regulă, transfuziile se fac fiecare 4-5 săptămâni în doză de 15ml/kg de masă eritocitară. La efectuarea transfuziilor se vor respecta toate regulile de tactică transfuzională - selecția donatorului, probele biologice și individuale, preîntâmpinarea izoimunizării și a reacțiilor posttransfuzionale. Cu scop de preîntâmpinare a hemosiderozei organelor este utilizată Deferoxamina cu administrare parenterală în doză de 1,5-2 grame.

α -talasemia

Definiție. α -talasemia prezintă un grup de maladii determinate de deleția genetică, manifestată prin blocarea sintezei α -anșelor. Este un grup heterogen, cu diferite mecanisme genetice și manifestări clinice: α -talasemia 2 (talasemia mută), α -talasemia 1 (semnul α talasemic), hemoglobinopatia H și sindromul Hb Bart's.

Din toate variantele α -talasemiei semnificație are **hemoglobinopatia Bart's**. Se caracterizează prin anemie hemolitică cronică de gravitate medie. Nivelul mediu al hemoglobinei este de 80-90g/l. Maladiile intercurrente și remediile medicamentoase pot provoca crize cu micșorarea conținutului de hemoglobină până la 40g/l. În unele cazuri se evidențiază retardul fizic, hepatosplenomegalia, icterul și majorarea bilirubinei indirecte. Electroforeza pune în evidență creșterea Hb H până la 5-30%.

În perioada crizelor acești bolnavi necesită hemotransfuzii. Efectul splenectomiei este variabil.

Caz particular al α -talasemiei este **sindromul edematos al fătului cu Hb Bart's**. Acest sindrom este cea mai gravă formă a α -talasemiei homozigote. Copiii cu sindromul edematos decedază sau în uter, sau în primele ore de viață. Examenul obiectiv constată o paloare deosebită, un corp păstos și o placentă masivă și edemațiată. Sunt prezente malformații de plămâni. Timusul este mărit în volum. În diferite țesuturi este prezentă hemosiderina, consecință a hemolizei grave la făt. Nivelul mediu al hemoglobinei constituie 30-100g/l. Componenta hemoglobinei Bart's e de la 70 la 100% cu urme de Hb Portland, Hb H, Hb A, Hb A₂. Hb F lipsește.

PARTEA V

NEFROLOGIA

Capitolul 1. Pielonefrita (PN)

Definiție. Pielonefrita este un proces inflamator microbian tubulointerstițial cu afectarea preponderentă a sistemului pielo-calice.

Pielonefrita este nu numai cea mai frecventă maladie renală, dar și una din cele mai răspândite patologii în practica pediatrică. În diferite regiuni ale fostei Uniuni incidența PN oscilează de la 23 până la 79%. În baza studiilor efectuate de ICȘOSMși C, în Moldova la 1000 de copii sănătoși revin 136 copii cu patologii renale, dintre care PN se înregistrează în 79% din cazuri (T. Rusnac și colab.). PN latentă condiționează diagnosticarea tardivă a maladii, ceea ce duce la insuficiența renală cronică și invalidizarea copiilor.

Incidența PN variază în dependență de vârsta copiilor. Până la vârsta de 1 an PN suportă tot atâtea copii, cât de la 1 an până la 14 ani. În 85% din cazuri PN se manifestă pe parcursul primelor 6 luni de viață a copilului. Frecvența dezvoltării PN la ambele sexe este aceeași la vârsta de sugar, mai târziu incidența acestei patologii la fete este de 6-10 ori mai mare ca urmare a particularităților anatomo-fiziologice ale căilor urinare (uretra scurtă și largă, epiteliul tractului urogenital cu mulți receptori la E.coli ș.a.)

Etiologia. În ultimii ani o importanță vădită în geneza PN au enterobacteriile ce colonizează intestinul gros, locul de frunte revenindu-i E. coli (- 80%). Printre alți agenți patogeni se numără: proteusul, klebsiella, bacteriile forma – L.

Factorii predispozanți și de risc în P.N.

- I. *Factorul ereditar.*
- II. *Factorii prenatali:* gestozele prezente la mamă în timpul sarcinii – nefropatia, iminența de avort, virozele intercurrente acute, PN cronică la parturiente, lucrul în condiții nocive în timpul sarcinii, fumatul, alcoolul,

Din toate variantele α -talasemiei semnificație are **hemoglobinopatia Bart's**. Se caracterizează prin anemie hemolitică cronică de gravitate medie. Nivelul mediu al hemoglobinei este de 80-90g/l. Maladiile intercurrente și remediile medicamentoase pot provoca crize cu micșorarea conținutului de hemoglobină până la 40g/l. În unele cazuri se evidențiază retardul fizic, hepatosplenomegalia, icterul și majorarea bilirubinei indirecte. Electroforeza pune în evidență creșterea Hb H până la 5-30%.

În perioada crizelor acești bolnavi necesită hemotransfuzii. Efectul splenectomiei este variabil.

Caz particular al α -talasemiei este **sindromul edematos al fătului cu Hb Bart's**. Acest sindrom este cea mai gravă formă a α -talasemiei homozigote. Copiii cu sindromul edematos decedează sau în uter, sau în primele ore de viață. Examenul obiectiv constată o paloare deosebită, un corp păstos și o placentă masivă și edemațiată. Sunt prezente malformații de plămâni. Timusul este mărit în volum. În diferite țesuturi este prezentă hemosiderina, consecință a hemolizei grave la făt. Nivelul mediu al hemoglobinei constituie 30-100g/l. Componenta hemoglobinei Bart's e de la 70 la 100% cu urme de Hb Portland, Hb H, Hb A, Hb A₂, Hb F lipsește.

PARTEA V

NEFROLOGIA

Capitolul 1. Pielonefrita (PN)

Definiție. Pielonefrita este un proces inflamator microbian tubulointerstițial cu afectarea preponderentă a sistemului pielo-calice.

Pielonefrita este nu numai cea mai frecventă maladie renală, dar și una din cele mai răspândite patologii în practica pediatrică. În diferite regiuni ale fostei Uniuni incidența PN oscilează de la 23 până la 79%. În baza studiilor efectuate de ICȘOSMși C, în Moldova la 1000 de copii sănătoși revin 136 copii cu patologii renale, dintre care PN se înregistrează în 79% din cazuri (T. Rusnac și colab.). PN latentă condiționează diagnosticarea tardivă a maladii, ceea ce duce la insuficiența renală cronică și invalidizarea copiilor.

Incidența PN variază în dependență de vârsta copiilor. Până la vârsta de 1 an PN suportă tot atâtea copii, cât de la 1 an până la 14 ani. În 85% din cazuri PN se manifestă pe parcursul primelor 6 luni de viață a copilului. Frecvența dezvoltării PN la ambele sexe este aceeași la vârsta de sugar, mai târziu incidența acestei patologii la fete este de 6-10 ori mai mare ca urmare a particularităților anatomo-fiziologice ale căilor urinare (uretra scurtă și largă, epitelul tractului urogenital cu mulți receptori la *E.coli* ș.a.)

Etiologia. În ultimii ani o importanță vădită în geneza PN au cterobacteriile ce colonizează intestinul gros, locul de frunte revenindu-i *E. coli* (- 80%). Printre alți agenți patogeni se numără: proteusul, klebsiella, bacteriile forma – L.

Factorii predispozanți și de risc în P.N.

I. *Factorul ereditar.*

II. *Factorii prenatali:* gestozele prezente la mamă în timpul sarcinii – nefropatia, iminența de avort, virozele intercurrente acute, PN cronică la parturiente, lucrul în condiții nocive în timpul sarcinii, fumatul, alcoolul,

narcomania, folosirea medicamentelor în timpul sarcinii, acutizarea maladiilor cronice.

III. *Factorii de risc în perioada postnatală*: asfixia la naștere, afectare perinatală a SNC, hipotrofia intrauterină, prematuritatea, infecția intrauterină, copii cu procese inflamator-purulente în perioada de nou-născut și vârstă fragedă, maladii infecțioase, frecvența înaltă a virozelor acute intercurrente, hipotrofia, diateze exsudative, alimentația artificială, disbacterioza intestinală.

IV. *Factorii de risc în dezvoltarea P.N. la copiii mai mari*: maladii infecțioase, focare cronice de infecții, frecvența înaltă a virozelor acute intercurrente, anomalii nefro-urinare, cistite cronice, vulvovaginite, disbacterioza intestinală, hipodinamia.

Practic nu există copil ce nu ar avea factori predispozanți la dezvoltarea PN, dar totodată nu fiecare copil realizează PN.

Patogenia PN Pentru a cunoaște patogenia acestei afecțiuni este necesar de a elucida legătura dintre sistemul mamă – placentă – făt. În decursul gravidității normale se stabilește o corelație dinamică între organismul mamei și al fătului. Dereglarea legăturilor specifice între aceleași tipuri de sisteme și organe la mamă și copil în perioada de dezvoltare intrauterină, favorizează predispunerea acestor sisteme la diferite maladii în perioada postnatală, manifestată prin scăderea rezistenței lor față de diferiți factori nocivi.

Pentru aprecierea rolului factorului genetic în dezvoltarea PN la copii a fost studiată probabilitatea dezvoltării PN la copilul născut de la o mamă bolnavă cu PN. Cu acest scop a fost determinat spectrul antigenic al sistemului HLA. S-a dovedit, că în 94% din cazuri copiii au moștenit antigeni cu risc sporit de îmbolnăvire de la mame cu PN cronică, ceea ce demonstrează rolul factorului ereditar, "riscului programat", în dezvoltarea PN.

Pentru dezvoltarea PN sunt necesare 3 momente, care definitivează debutul maladiei:

- 1 - micșorarea rezistenței locale a țesutului renal;
- 2 - dereglarea urodinamicii;
- 3 - prezența infecției virulente.

I. Importanță primordială în geneza infecțiilor urinare o are dereglarea imunității umorale locale. Conținutul sporit de CIC în sânge caracterizează procesul patologic, atestându-se majorarea numărului de imunoglobuline

A,M,G în faza activă a maladiei și micșorarea sau normalizarea lor în caz de remisie.

II. Diminuarea fluxului de urină este determinată de obstacole organice și funcționale (vase aberante, diverticul al vezicii urinare, atonia vezicii urinare, calcul în vezica urinară, etc.). Disfuncția neurogenă a vezicii urinare și dereglările metabolice la fel influențează fluxul de urină.

III. Metodele contemporane clinico-morfologice de diagnosticare prezintă mai elocvent rolul factorului infecțios în dezvoltarea PN la copii. În literatura contemporană se indică diferite căi de infectare: hematogenă, transplacentară ascendentă. În cazul maladiilor infecțioase predomină două căi de afectare a rinichilor: *invazia directă* a germenului în parenchimul renal și cea *indirectă*, când agentul se localizează în afara rinichiului, alterarea fiind rezultatul depunerii în rinichi a complexilor imuni, acțiunii nefrotoxinelor, dereglărilor hemodinamice.

Tabelul 19

Caracteristica pielonefritei

Formele pielonefritei	Activitatea maladiei	Funcția rinichilor
1. PN primară (neobstructivă) 2. PN secundară (în cazul nefropatiilor obstructive și metabolice) (obstructivă)	1. Stadie activă 2. Perioada reversibilă 3. Remisie clinicoparaclinică totală	1. Funcția rinichilor păstrată. 2. Dereglarea funcției renale: a) funcției de concentrare; b) clearance-ul creatininei; c) insuficiență acută sau cronică renală.

Copiii născuți de la mame cu PN cronică manifestă la naștere simptome de infecție intrauterină și mai frecvent suportă diferite maladii septico-purulente în perioada postnatală a vieții. Leziunea sistemului urinar a copilului se datorează dereglărilor legăturilor hormonale, nervoase imunologice directe și indirecte dintre mamă și copil.

Infecția virală joacă un rol esențial în dezvoltarea P.N., mai ales la copiii ce fac viroze intercurrente frecvente: are loc diminuarea microcirculației în rinichi cu menținerea procesului inflamator pe o perioadă îndelungată de timp. Reinfecțiile virale permanente favorizează declanșarea proceselor imune, iar dereglările circulatorii în țesutul renal reduc mecanismele de protejare, creând condiții pentru pătrunderea bacteriilor în rinichi.

PN acută are o durată de 4-6 săptămâni, iar cea cronică se stabilește după un an de la îmbolnăvire.

Clinica. Manifestările clinice sunt foarte diverse și polimorfe, și depind întru totul de vârsta copilului.

Particularitățile clinice ale PN la noi-născuți și la copiii de vârstă fragedă:

Semne generale: aspect suferind, tegumente palide sau cianotice, febră neregulată cu debut brusc de scurtă durată;

Fenomene gastrointestinale: refuzul alimentației, vomă, diaree, ileus paralytic;

Manifestări nervoase – meningism, convulsii, hipotonie, tulburări de ritm respirator;

Manifestări de șoc endotoxinic: colaps, coagulare diseminată intravasculară;

Sindrom de deshidratare: prin pierderi digestive, renale;

Icter.

Particularitățile evoluției PN la acești copii:

Debut violent – declanșarea acută a maladiei și intensificarea tuturor simptomelor clinice.

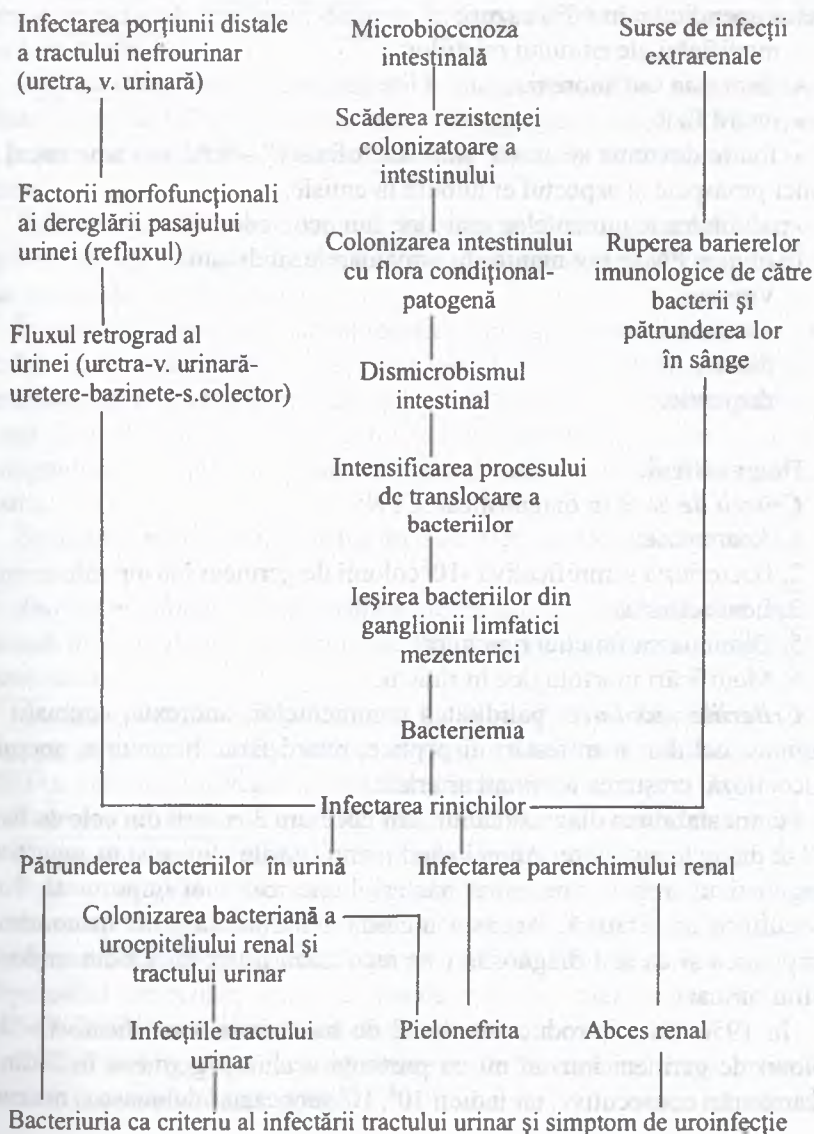
Oligosimptomatică – apariția treptată a simptomelor clinice de intoxicație generală.

Asimptomatică – maladia se depistează întâmplător, clinic nu se manifestă.

La nou-născuți și sugari PN are o evoluție oligosimptomatică sau asimptomatică, condiționată de insuficiența reacției de răspuns imunologic, ceea ce face mai complicată stabilirea diagnosticului de PN la această vârstă. PN la nou-născuți și sugari poate fi mascată de: pneumonie, sepsis, enterocolită, neurotoxicoză, etc.

Schema 3

Schema patogenică a infectării tractului nefroureinar



Manifestările clinice ale PN la copiii mai mari:

- *febra* se manifestă frecvent, mai ales în prezența infecției asociate cu anomaliile de dezvoltare ale aparatului nefro-urinar, durere locală, lombară, masca apendicitei în 60% cazuri;

- modificări ale ritmului micțiilor;
- dispepsia sau anorexia;
- retard fizic;
- foarte devreme se atestă mirosul "ofensiv" - fetid sau amoniacal al urinei proaspete și aspectul ei tulbure la emisie;
- paliditatea tegumentelor, ciarcăne sub ochi, edemații sub ochi.

În clinica PN se pot manifesta următoarele sindroame:

- viremic;
- astenic;
- disuric;
- dispeptic.

Diagnosticul.

Criterii de bază în diagnosticarea PN:

1. Anamneza;
2. Bacteriuria semnificativă - 10^5 colonii de germeni într-un ml;
3. Leucocituria;
5. Diminuarea funcției rinichilor;
6. Modificări morfologice în rinichi.

Criteriile auxiliare: paliditatea tegumentelor, anorexia, edemații în regiunea ochilor, manifestări dispeptice, retard fizic, hematurie, anemie, leucocitoză, creșterea tensiunii arteriale.

Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare 3 criterii din cele de bază și 1-2 din cele auxiliare. Atunci când manifestările clinice sunt sugestive, diagnosticul trebuie confirmat bacteriologic, cea mai importantă fiind urocultura cantitativă. Această metodă servește ca ghid în conduita terapeutică și ca test diagnostic (se recoltează urina sterilă din mijlocul jetului urinar).

În 1956 Kass introduce termenul de bacteriurie semnificativă - 10^5 colonii de germeni într-un ml cu prezența aceluiași germene în 2 din 3 însămânțări consecutive, iar indicii 10^4 , 10^3 sunt cazuri dubioase și necesită

repetarea probelor, dar aceste valori nu pot să excludă PN în prezența datelor clinice și paraclinice, și absența bacteriuriei.

Unele forme de infecții urinare, de obicei cronice, pot prezenta uroculturi sterile pe perioade mai lungi de timp. În acest caz urocultura negativă nu exclude boala.

Analiza urinei este un element util în diagnosticul PN – aspectul urinei poate fi clar sau tulbure la emisie, uneori hematuric (în cistite), pH-ul poate fi puțin acid sau alcalin. Proteinuria poate lipsi sau sunt prezente “urme slabe”.

Sedimentul urinar este valabil. Leucocituria este prezentă sau poate lipsi în primele 2-3 zile ale unei pielonefrite acute și în formele persistente sau recurente ale PN cronice.

În cazul când este necesară aprecierea cantitativă a sedimentului urinar se folosește proba Neciporenco, cu ajutorul căreia se determină numărul de leucocite, eritrocite și cilindri în 1 ml de urină. Leucocituria poate fi o sursă de eroare în cazul prezenței vulvo-vaginitei. Hematuria nu este patognomică – poate exista macroscopic și trecător, însoțind debutul unei cistite.

Examenul sedimentului urinar trebuie efectuat pe urina proaspătă de dimineață.

Analize biochimice: se determină prezența ureei, care indică o retenție azotată în cazul diferitelor forme ale PN, creatininei serice și clearance-ul creatininei.

Analiza generală a sângelui, mai ales în cazul PN acute, poate prezenta leucocitoză cu neutrofilie și deviere în stânga a formulei leucocitare, anemie, VSH cu valori semnificativ crescute (>12 mm/oră).

Examene instrumentale: USG rinichilor indică poziția, dimensiunile rinichilor, grosimea parenchimului renal, dimensiunile bazinetelor renale.

Scintigrafia rinichilor este o metoda izotopică de diagnostic ce permite aprecierea permeabilității căilor urinare superioare, diagnosticul diferențial al anuriei de etiologie renală sau postrenală, estimarea evoluției sau răspunsului terapeutic, activității renale, prezența cicatricelor. Riscul de iradiere la folosirea acestei metode este limitat.

USG și scintigrafia rinichilor sunt metode “screening” în diagnosticul patologiilor nefro-urinare și PN.

Examenelor radiologice ale aparatului urinar sunt reprezentate de urografia excretorie, cistografia micțională.

Indicațiile pentru urografie:

1. Leucocituria, proteinuria și hematuria tranzitorie;
2. PN la orice vârstă;
3. Enurezis, incontinență de urină ziua;
4. Colică renală;
5. Dureri în abdomen de geneză necunoscută;
6. Leziuni traumatice abdominale;
7. Hipertensiune arterială;
8. Anomaliile cu disfuncții ale organelor genitale.

Contraindicațiile în urografie:

1. Șocul, sincopa;
2. Sensibilitatea mărită față de preparatele de iod;
3. Proces activ de tuberculoză în plămâni;
4. Insuficiența hepatică în maladiile severe ale ficatului;
5. Vicii cardiace în stadiu de decompensare;
6. Perioada acută a oricărei maladii;
7. Oliguria, anuria, indicii majorați ai ureei.

Diagnosticul diferențial. În practică cel mai des apare necesitatea diferențierii PN acute, cronice, ITU, cistitelor în vederea prescrierii unui tratament adecvat (vezi tabelul 20).

Tratamentul. Principiile generale de tratament în PN sunt:

- tratamentul etiotrop;
- tratamentul patogenetic;
- tratamentul simptomatic.

În tratamentul PN este foarte importantă alimentarea bolnavului: pentru protecția sistemului canalicular renal se vor exclude din rația alimentară substanțele extractive și se vor folosi tehnologii speciale de pregătire a hranei.

Se recomandă masa nr. 5, constituită preponderent din produse lactate, care pe lângă efectul diuretic normalizează flora intestinală. Bolnavul mai poate consuma: ulei vegetal, cartofi, morcovi, sfeclă roșie, varză, mere, pepeni verzi, sucuri naturale. Sunt contraindicate: cafeaua, cacao, ceapa, hreanul, carnea prăjită, usturoiul, bulionul concentrat, murăturile, copturile, produsele cu conservanți. Foarte importantă este mărirea cantității de lichid până la 1.5-2 litri pe zi.

Tratamentul PN neobstructive și obstructive cuprinde II etape:

I. Tratament de "atac"; 10-14 zile și 14-21 zile

II. Tratament de "consolidare".

În fiecare caz durata tratamentului este foarte variabilă și individuală.

Tabelul 21

Preparatele antibacteriene mai frecvent administrate în PN

Clasa de substanțe	Antibiotice	Spectrul de acțiune	Doza kg/zi	
			orală	parenterală
Antibiotice β -lactamice	Ampicilina	E. coli Proteus Shigella, Salmonella	100-150 mg	100-400 mg i / v, i / m
Cefalo-sporine Generația II	Cefuroxim (Zinacef) Cefoxitin	E. coli Proteus mirabilis Klebsiella		75-150 mg 50-100 mg i / v
Generația III	Claforan Ceftazidim Rocephin	E. coli Proteus Klebsiella Enterobacter Citrobacter		20-80 mg i / v doza unică
Grupa nitrofuranelor	Furadonin Furagin	E. coli Enterobacter	4-5 mg/kg Se administrează d/m în 2-3 prize în cure prelungite doza se micșorează de 2-3 ori	
Chinolinc	5 - NOC Acid nalidixic	Enterobacteriacee Pseudomonas aeruginosa	5 mg /kg max. Timp de 10 zile	

În formele grave de PN acută se indică antibiotice generale cu chimioterapice urinare. Agentul antimicrobian înainte de efectuarea antibiogrammei, este ales în funcție de sensibilitatea teoretică a germenului cauzal.

Tratamentul de atac durează 10-14 zile în primul puseu, de cele mai multe ori sub formă de biterapie pentru infecțiile joase, și 14 - 21 zile pentru infecțiile înalte. În PN cronică cu obstrucție tratamentul durează până la sterilizarea urinei, iar când sterilizarea nu se obține - până la ameliorare. Profilaxia recidivelor se efectuează cu o durată de 3-6 luni.

Tratamentul de consolidare are ca scop întreținerea și profilaxia recidivelor și se face cu chimioterapice, care modifică cel mai puțin flora

intestinală și la care rezistența germenilor se instalează greu. În practică se face monoterapie sau terapie combinată.

Prezintă importanță vitaminoterapia – vitaminele A, E, C, B₁, B₂, B₆.

Tratamentul antibacterian se completează cu fitoterapie și ape minerale.

Tabelul 22

Fitoterapia

Nr. de ordine	Denumirea plantelor și combinațiile posibile	Mecanismul de acțiune a combinațiilor de plante	Particularitățile de acțiune
1	Pojarniță (sunătoare)	Antiinflamator	+++++
	Pătlagină	Antiseptic	+++++
	Strugurii ursului	Diuretic	++++
	Urzică	Regenerator	+++
	Coadă șoarecelui	Aglutinant	+++
		Tonizant	++
		Hemostatic	+++
		Colagog	+
2	Pojarniță (sunătoare)	Antiinflamator	+++++
	Podbal	Antiseptic	+++
	Măceș	Diuretic	+++
	Urzică	Regenerator	++
	Strugurii ursului	Aglutinant	++
		Tonizant	+++
		Hemostatic	++
		Mucilagic	+
		Colagog	+++
3	Pojarniță (sunătoare)	Antiseptic	+++++
	Urzică	Antiinflamator	++++
	Frunză de merișor	Regenerator	++++
	Măceș	Tonizant	++++
		Diuretic	++
		Aglutinant	++
		Hemostatic	+++
		Colagog	++

Dispensarizarea. Reieșind din posibilitatea recidivelor, copilul cu PN se dispensarizează după primul puseu. Durata dispensarizării:

1. PN acută – 3-6 luni.
2. PN cronică primară – bolnavii se află la evidență 5 ani, PN secundară-pe parcursul întregii vieți.

Eficacitatea dispensarizării bolnavilor cu PN se estimează după următoarele criterii:

1. Însănătoșirea după suportarea PN.
2. Prezența remisiei complete sau incomplete paraclinic și clinic.
3. Frecvența puseurilor în decurs de 1 an. Cauzele acutizărilor:
 - a) tratament neefectiv.
 - b) prezența focarelor cronice de infecție.
4. Numărul de zile-pat în staționar.
5. Debutul maladiei și cronizarea procesului.

Prognosticul în PN acute este bun, cu foarte rare excepții. PN persistentă și recurentă fără malformații obstructive au prognostic bun. PN ce însoțește o malformație obstructivă sau refluxul vezico-ureteral au un prognostic rezervat, care depinde de posibilitățile corecției chirurgicale a tratamentului antiinfecțios, în scopul de a preveni sau a reține dezvoltarea de PN cronice. Prognosticul acesteia este în funcție de frecvența puseelor și de întinderea zonei cicatriceale.

PN cronică obstructivă este o cauză frecventă de insuficiență renală cronică la copii.

Capitolul 2. Cistitele

Definiție. Cistita este o inflamație a mucoasei vezicii urinare. Este cea mai frecventă patologie nefrologică, care însoțește diverse patologii ca: pielonefrita, litiaza renală etc.

Factorii predispozanți în dezvoltarea cistitei sunt:

- prezența microorganismelor patogene;
- afectarea pereților vezicii urinare ca urmare a proceselor de stază urinară.

În afară de factorul etiologic de origine bacteriană, un rol important în dezvoltarea cistitelor o au: micoplasma, hlamidiile, virusurile etc. În majoritatea cazurilor cistita acută este provocată de *E. coli*, iar în 20 % - de *S. saprofiticus*.

Mecanismul patogenetic în dezvoltarea cistitelor este condiționat de disfuncția proceselor de evacuare a urinei din vezica urinară și majorarea presiunii intravezicale, ceea ce contribuie la dereglarea vascularizării locale și apariția leziunilor microscopice în țesutul integru al vezicii urinare.

Toate aceste schimbări favorizează dezvoltarea stazei venoase, ischemiei, care micșorează rezistența la diferiți germeni patogeni. Un rol important se

atribuie hipertensiunii intravezicale condiționate de diminuarea contracției musculare în peretele vezicii urinare – vezica urinară “neadaptată”. La pacienții cu cistite reactivitatea imunologică este dereglată. S-a stabilit, că în perioada de acutizare a cistitei Ig G, M, A sunt majorate comparativ cu remisiunea.

Clasificarea cistitelor

1. Primară
2. Secundară

După etiologie: cistită infecțioasă, de origine chimică, termică, toxică, medicamentoasă, alimentară, neurogenă, parazitară, postoperatorie.

După evoluție:

1. Acută.
2. Cronică:

- latentă;
- recidivantă;
- difuză;
- de focar.

După răspândirea procesului: dacă procesul inflamator afectează colul vezicii urinare – *cistita colului*; în cazul afectării triunghiului muscular al vezicii urinare – *trigonită*.

Clasificarea morfologică a cistitei acute: catarală, hemoragică, granulară, fibrinoasă, erozivă, gangrenoasă, flegmonoasă.

Clasificarea morfologică a cistitei cronice: catarală, erozivă, polipoasă, chistică, emfizematoasă, eozinofilă, incrustivă, necrotică.

Manifestările clinice ale cistitei. Disuria și polachiuria constituie “sindromul cistic”, caracteristice cistitei. Concomitent mai sunt prezente așa manifestări clinice ca:

- tenesme vezicale, durere suprapubiană, spontană și la palpare. Cistita va fi bănuită și la copiii ce plâng la micțiune;
- urina intens tulbure, cu miros neplăcut;
- hematurie macroscopică în 1/3 din cazuri (cistita hemoragică);
- bacteriurie nesemnificativă: 10^3 germeni/ml, uneori sub 10^2 germeni/ml;
- pneumaturie (eliminarea de aer în urină) este caracteristică pentru cistita emfizematoasă datorită germenilor anaerobi ce afectează submucoasa vezicii. Copiii prezintă enurezis și incontinență de urină în timpul zilei.

Diagnosticul clinic și diferențial. Diagnosticul unei cistite nu prezintă mari dificultăți, cu excepția cazurilor cu evoluție atipică. În fiecare caz aparte, maladia de bază ce provoacă sau menține cistita, poate acționa direct atât asupra manifestărilor clinice, cât și morfologice în vezica urinară.

Manifestările clinice în cistita cronică sunt asemănătoare celor din cistita acută, dar mai atenuate.

În prezența unei secreții vaginale, mai ales în bacteriuria sub 10^5 gr/ml, se impune diagnosticul de vaginită, cervicită sau uretrită. Este necesară în paralel consultația ginecologului.

Prezența la bolnav a febrei, durerilor lombare în cele mai multe cazuri denotă prezența unei infecții înalte de PN, lipsa lor însă nu este o garanție că este implicată numai porțiunea inferioară a tractului urinar. Mulți bolnavi cu infecții înalte au numai simptome de cistită (pielonefrite silențioase)

O altă formă de infecție urinară acută este uretrita (sindromul uretral acut). Clinic sindromul cu greu poate fi diferențiat de cistită. Frecvent la fete în vagin se atestă tulpini invazive de bacili gram-negativi, stafilococ saprofit, manifestările clinice dominante fiind episoade de disurie, polachiurie (piurie) paraclinic cu bacteriurie nesemnificativă sau fără bacteriurie (uroculturi sterile). Deoarece frecvent nu putem stabili cu certitudine că patologia se află la nivelul uretrei sau vezicii urinare, includem uretrita în sfera cistitei. Cistoscopia ne permite stabilirea diagnosticului de cistită și diferențierea ei în dependență de formă.

Evoluție și prognostic. Tratarea adecvată a cistitei primare asigură însănătoșirea pacientului peste 2-3 săptămâni. În caz de erori în diagnostic survine dezvoltarea unui proces inflamator cronic, reflux vezico-renal de diferit grad. Cistita cronică pe fond de uropatii are prognostic nefavorabil, contribuind la dezvoltarea pe parcurs a pielonefritei ce are ca consecință IRC.

Tratamentul. În perioada acută a maladiei se recomandă regim la pat în vederea micșorării disuriei și normalizării funcției vezicii urinare.

Dietoterapia: se vor exclude alimentele picante (naturale, sosurile picante, spanacul, usturoiul, conservele). Se recomandă băutul abundent (până la 2 l) în formă caldă.

Terapia medicamentoasă constă în administrarea preparatelor antibacteriene, fitoterapiei. În prezența uropatiilor obstructive este necesar de a înlătura cauza ce a condiționat obstrucția.

*Instilații cu ulei de migdale, cafină
sol. galaxorbin 1% (odnenuoi)*

Capitolul 3. Enurezisul

Definiție. Enurezisul este cea mai frecventă dereglare a controlului micțiilor întâlnită la copil. Se caracterizează prin prezența de micții normale, necontrolate (involuntare, inconștiente), cel mai des nocturne, la un copil mai mare de 5 ani (limita superioară a vârstei la care se instalează controlul micțiilor în mod normal). Incidența acestei afecțiuni este diferită în dependență de vârsta copilului, frecvența fiind în descreștere continuă de la vârsta de 5-6 ani. Sunt afectați, de regulă, băieții. În multe cazuri boala are un caracter familial.

Etiopatogenia celor mai frecvente cazuri rămâne neelucidată, nu se evidențiază un substrat malformativ la nivelul tractului urinar sau anomalii neurologice asociate.

Clasificarea etiologică a enurezisului:

1. *Enuresis funcțional* (primar, "idiopatic")

Caractere:

- predispoziție ereditară;
- capacitate vezicală redusă;
- tulburări emoționale (școala, internarea în spital);
- situații conflictuale în familie, traume emoționale.

2. *Enuresis organic*:

- anomaliiile tractului urinar;
- stenoza uretrei distale;
- uretrita;
- diverticulul urtral;
- combinația acestor patologii;
- ITU;
- insuficiența renală cronică (legat de poliurie);
- anomaliiile endocrine și metabolice;
- afecțiunile SNC (epilepsie, patologie rahimedulară).

Reglarea micțiilor se efectuează printr-un mecanism complicat. Se cunosc 3 niveluri de reglare:

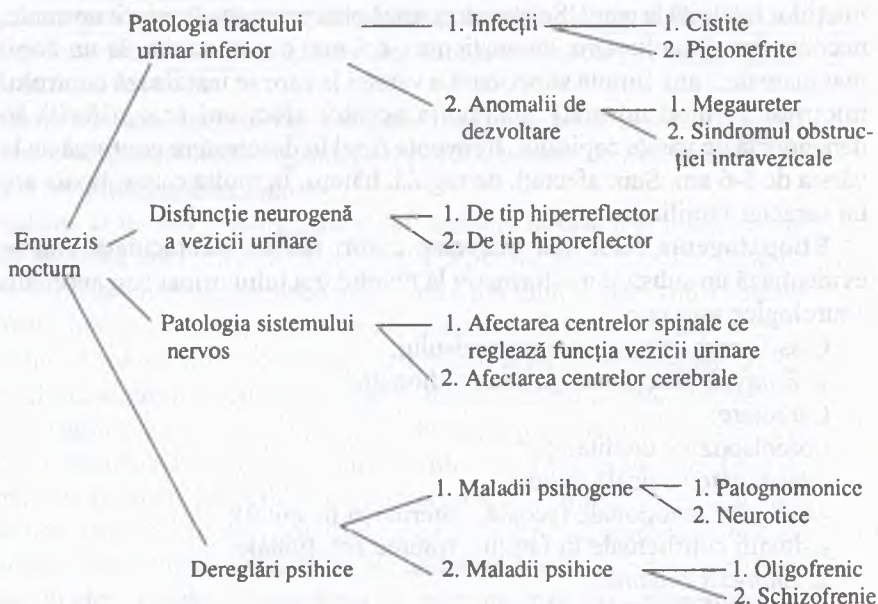
1. Expulzarea urinei din vezica urinară se efectuează datorită detruzorului și sfincterelor.

2. Reprezintă centrele spinale și periferice de reglare a micțiunii.

3. Centrele cerebrale localizate în hipotalamus, în regiunea frontală și temporală a creierului.

Schema 4

Patogenia dezvoltării enurezisului

**Manifestări clinice:**

- dereglarea ritmului urinării în timpul zilei;
- schimbări în senzația emisiei de urină;
- incontinență de urină noaptea.

Sunt cunoscute două variante de dissinergism detruzor - sfincteral.

Tipul hiperreflector. Clinic se atestă:

- polachiurie;
- senzație imperativă de urinare;
- incontinență imperativă de urină;
- micțiuni frecvente;
- incontinența de urină noaptea.

Incontinența de urină poate apărea ca rezultat al majorării presiunii intraabdominale: în cazul tusei, râsului.

Tipul hiporeflector. Acuzele sunt total contradictorii:

- micțiuni rare;
- absența senzației de urinare;
- incontinența de urină – tip ischuria paradoxală;
- eliminarea urinei cu picătura în timp ce vezica urinară este supra-încărcată.

Tratamentul. Principiile de tratament în enurezis constau în:

1. Metode de reeducare:

- micțiuni la oră fixată cu intervale progresiv în creștere;
- trezirea copilului între orele 23⁰⁰ și 2⁰⁰;
- notarea de către copil în agendă a rezultatelor obținute.

2. Terapia medicamentoasă:

Imipramină  antidepresiv central;
crește vigilența;
anticolinergic.

Indicații: la copiii mai mari de 6 ani, seara în doză de 25-50 mg, durata tratamentului este de 2-3 luni; tratamentul nu se va sista în caz de succes; după 1 lună dozele pot fi micșorate.

1. Consum redus de lichid seara (după orele 18⁰⁰).

2. Psihoterapie: pediaterul trebuie să trezească interesul copilului față de problema dată.

3. Este necesară terapia antibacteriană în cazul unei eventuale infecții urinare.

4. Terapia chirurgicală a anomaliilor organice și funcționale asociate (malformații, reflux vezico-renal, vezica urinară neurogenă hipo- sau hipertona, etc.)

Foarte important este tratamentul vezicii urinare neurogene. În cazul vezicii urinare hiperreflectorii se efectuează tratamentul fizioterapeutic care cuprinde:

1. Aplicarea parafinei și ozocheritei pe vezica urinară.

2. Electroforeză cu sol. Atropini 0,1 % la vezica urinară.

În cazul când predomină hipotonia vezicii urinare se efectuează:

1. Electroforeză cu sol. Prozerin 0,05% la vezica urinară.

2. Electrostimulația vezicii urinare.

Tratamentul cu Desmopresină (analog sintetic al Vazopresinei).

mențione (ex m. asupr.)

Capitolul 4. Glomerulonefrita

Definiție. Glomerulonefrita este o maladie imună cu afectarea difuză a glomerulilor ambilor rinichi. După datele asociației internaționale a nefrologilor, glomerulonefrita (GN) ocupă locul doi după maladiile înnăscute și ereditare ale rinichilor în structura cauzelor insuficienței renale cronice la copii. De aceea problema GN rămâne să fie în centrul atenției clinicienilor.

Etiologia. Cauzele pot fi identificate aproximativ la jumătate din cazurile de suferințe glomerulare: infecții, medicamente, sarcină, unele boli generale (colagenoze, afecțiuni tumorale, inclusiv hematologice, boli ereditare etc.) (vezi tabelul 23).

Tabelul 23

Etiologia glomerulonefritelor

Sursa factorului cauzal	Factorul cauzal
În legătură cu infecții:	Bacteriene: Streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica
	Virale : Hepatită B sau C, HIV, rujeolă, varicelă, parotidită epidemică, Epstein-Barr, ARBO-, ECHO-, Cocksackie-virusi
	Rickettsiene
	Parazitare: Malarie, toxoplasmoză, trichineloză, filarioză, schistostomiază, tripanosomiază
În boli metabolice	Diabet zaharat, amiloidoză, boala Fabry
În colagenoze și vasculite	LES, poliartrită reumatoidă, vasculite
În afecțiuni tumorale	Tumori solide (ex. Colon), limfoame, leucemii
În afecțiuni ereditare	Sindrom Alport, sindrom nefrotic congenital, osteo-onicho-distrofie etc.
În legătură cu medicamente	Probenicid, Penicilamină, anticonvulsivante, săruri de metale grele (Au, Bi, Hg, etc.)
În afecțiuni circulatorii	Tromboză de venă renală, pericardită constrictivă
Alergia alimentară	Ciocolată, căpșuni, citruși, mușcătură de insecte

Patogeneza. Leziunile glomerulare pot apărea prin mecanisme:

1. *Imune* (cele mai frecvente, aproximativ în 75% de glomerulopatii);
2. *Neimune* - metabolice, hemodinamice, toxice, infecțioase (în diabetul zaharat, amiloidoză, nefrite ereditare, HTA, acțiunea unor medicamente).

Patogeneza leziunilor glomerulare imune. Leziunile imunologice sunt declanșate de *depunerea în glomeruli* de:

- a) autoanticorpi împotriva unor antigeni glomerulari structurali, intrinseci (anticorpi anti-membrană bazală glomerulară);
- b) complexe imune circulante;
- c) complexe imune formate "in situ", local, intraglomerular;
- d) reacții imune de tip celular.

Prezența materialelor imune în corpusculii renali declanșează o reacție inflamatorică prin atragerea celulelor proinflamatorii și prin diversele sisteme de mediatorii ai inflamației, antrenând adesea proliferare celulară, acumularea de matrice extracelulară și scleroză glomerulară.

Depunerea materialelor imune în glomerul:

- a) *Autoanticorpi îndreptați împotriva unor antigeni glomerulari intrinseci.*

Exemplul clasic este sindromul Goodpasture. Autoanticorpii sunt îndreptați împotriva unui antigen (Goodpasture) localizat în lanțul 3 al collagenului de tip IV, situat în membranele bazale glomerulare și pulmonare alveolare. În timpul sintezei collagenului, acești epitopi stau "ascunși" în interiorul moleculelor, fiind "expuși" unor toxice - fumatul, hidrocarburile, sau unii factori infecțioși. Anticorpii reacționează și cu membranele bazale ale alveolelor pulmonare.

În afară de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, în patogeneza leziunilor imune din glomerulonefrite sunt implicați și alți autoanticorpi, de exemplu anticorpi antiendoteliali, care apar în anumite forme de GN și vasculite, activează celulele endoteliale, mărindu-le capacitatea de a lega leucocite.

- b) *Complexele imune circulante.*

Situațiile clinice cele mai ilustrative pentru acest mecanism sunt GN din crioglobulinemie și GN poststreptococică.

Antigenele din complexe imune circulante pot fi *exogene* (streptococice, parazitare, virale - virusul hepatitei B sau C, substanțe chimice de exemplu, săruri de mercur, aur) sau *endogene* (neoantigeni tumorali,

crioglobuline, anticorpi antinucleari, tireoglobulina). În numeroase GN antigenul declanșator este necunoscut.

Modelul experimental cel mai cunoscut de GN este reprezentat de **boala serului**: injectarea la iepuri a unei proteine heterologe, de exemplu albumină serică bovină, după care la iepure se dezvoltă complexe imune circulante și GN.

Producerea complexelor imune circulante. În condițiile unui raport cantitativ optim între antigene și anticorpi, reacția dintre ele duce la formarea unei rețele de precipitare, fagocitată de macrofagi. În prezența unui exces de antigene se formează complexe imune circulante, care nu pot fi fagocitate, fiind depozitate în diverse organe.

Condițiile, care favorizează depunerea complexelor imune circulante în rinichi, sunt: suprafața endotelială mare, fluxul sanguin renal ridicat, eventuale afinități electrostatice sau structurale între complexe și componentele filtrului glomerular.

Complexele imune circulante se depun, de regulă, subendotelial sau în mezangiu, în timp ce complexe formate "in situ" se localizează subepitelial. Complexele imune pot fi evidențiate la microscopia optică, dar mai ales la cea electronică, sub formă de depozite granulare; la imunofluorescență ele conțin imunoglobuline și fracțiuni de complement. Antigenul este, de regulă, dificil sau imposibil de identificat. Manifestările depind de localizarea complexelor și a leziunilor:

- leziunile endoteliale și afectarea versantului subendotelial al membranei bazale duc la atragerea leucocitelor, la inflamație, la perturbări ale hemostazei cu o eventuală microangiopatie trombotică și la vasoconstricție cu IRA;

- leziunile mezangiale sunt de regulă mai atenuate și determină proteinurie, hematurie și insuficiență renală moderată;

- leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă;

- leziunile celulelor epiteliale se însoțesc de semilune, cu insuficiență renală rapid progresivă.

Substanțele proinflamatorii cele mai importante, care intervin în patogeniza leziunilor glomerulare, sunt:

- complementul;

- metaboliții reactivi de oxigen și enzimele proteolitice;

- citochinele și factorii de creștere;

- cascada coagulării;

- moleculele de adeziune celulară.

Cascada complementului poate fi activată pe două căi:

- **calea clasică** - legarea IgM sau IgG din complexe imune de C_{1q} și activarea componentelor C_4 și C_2 , cu clivarea și activarea C_3 ;

- **calea alternă** este declanșată prin intermediul factorilor D și B, care duc la clivarea C_3 ; calea alternă ar avea rol în nefropatia cu IgA (IgA și IgD declanșează calea alternă) și în GN membranoproliferativă tip II (majoritatea pacienților cu această formă de suferință glomerulară au factorul C_3 nefritic; acesta este un autoanticorp care blochează C_3 din sânge).

Indiferent de calea pe care se produc, etapele finale ale activării complementului generează complexul C_{5-9} (MAC - membrane activating complex), care lizează membranele celulare.

Complementul intervine în inflamație prin:

- efectul chemotactic al C_{3a} pentru neutrofile și monocite;
- legarea C_{3a} și C_{5a} de mastocite și bazofile, cu eliberare de histamină și alți mediatori ai anafilaxiei;
- lezarea membranelor prin MAC.

În rinichi complementul mai contribuie la producerea proteinuriei și activarea celulelor epiteliale glomerulare pentru a produce mediatori proinflamatori (oxidanți, proteaze, limfocine) și matrice extracelulară.

Tabelul 24

Caracteristica GN primare la copii
(Vinnița, 1977)

Formele GN	Activitatea	Funcțiile renale
1. <i>GN acută</i> : - sindromul nefritic - sindromul urinar izolat - sindromul nefrotic - sindromul nefrotic, hematurie, hipertensiune	Perioada manifestărilor inițiale Perioada de reversibilitate Trecerea în formă cronică	Fără dereglarea funcțiilor renale Cu dereglarea funcțiilor renale IRA
2. <i>GN cronică</i> : - forma nefrotică - forma mixtă - forma hematurică	Perioada acutizării Perioada remisiunii parțiale Perioada remisiunii clinico-paraclinice complete	Fără dereglarea funcțiilor renale Cu dereglarea funcțiilor renale IRC
3. <i>GN subacută</i> (malignă)		Cu dereglarea funcțiilor renale

Clasificarea morfologică a glomerulonefritelor:

- 1 - GN cu schimbări minimale în glomerule;
- 2 - GN cu leziuni focale sau segmentare;
- 3 - GN mezangio-proliferativă difuză;
- 4 - GN endocapilară proliferativă difuză;
- 5 - GN membrano-proliferativă tipul 1 și 3;
- 6 - GN membrano-proliferativă tipul 2;
- 7 - GN membranoasă;
- 8 - GN extracapilară productivă difuză;
- 9 - GN difuză sclerozantă;
- 10 - GN neclasificată.

În clasificare sunt date criteriile obiective histologice, imuno-histochimice, electronomicroscopice ale diagnosticului variantelor morfologice ale GN, sistematizate în baza asocierii schimbărilor în canalicule, vase și stroma renală.

1. **În GN cu schimbări minimale** sunt afectați podociții (boala podociților). Clinic se manifestă prin sindrom nefrotic; este caracteristică în general pentru copiii de vârstă preșcolară.

2. **Scleroza focală segmentară glomerulară și GN cu schimbări minimale** reprezintă stadii diferite ale aceluiași proces. Există două tipuri de scleroză focală glomerulară la copii – focală segmentară și focală globală. Scleroza segmentară glomerulară se caracterizează prin depunerea în glomerule a imunoglobulinelor. Boala se manifestă prin evoluție progresantă, cu rezistență la terapia cu steroizi. Pentru GN cu glomeruloscleroză focală globală este caracteristic debutul bolii la o vârstă mai timpurie, lipsa progresării și un efect bun la terapia hormonală.

3. **GN membranoasă** se caracterizează prin lezarea membranei bazale, mai des se manifestă prin sindromul nefrotic. La copii se întâlnește mai rar decât la adulți. Frecvent se asociază cu LES, HBs-glomerulonefrita.

4. **GN mezangioproliferativă** este una din cele mai răspândite variante ale lezării glomerulare pentru vârsta infantilă. Clinic se manifestă prin forma hematurică a GNC. GN mezangioproliferativă este boala Berge sau GN Ig A.

5. **GN membranoproliferativă.** Clinic se manifestă prin forma mixtă, dar nu este obligatoriu. Pentru ea sunt caracteristic 3 tipuri, primele două sunt rezistente la toate variantele de tratament.

6. **GN segmentară focală sau focară.** Varianta dată reprezintă dificultăți

de diagnostic, întrucât paralel cu glomerule normale sunt glomerule lezate, cea ce este greu de diferențiat la biopsia rinichilor.

7. GN extracapilară (sindrom Goodpasture, GN cu evoluție malignă).
Se formează semiluni în spațiul Bowman. Evoluția acestor forme de GN este agresivă și se termină cu dezvoltarea IRC în scurt timp (1-6 luni). Transplantarea rinichilor duce la ameliorarea procesului, însă în 30 % de cazuri în transplant iarăși se dezvoltă GN cu semiluni.

După evoluție se determină GN acută, subacută, cronică. GNA în decursul primului an se caracterizează prin sindroame, după un an – GNC, care se caracterizează prin forme. Dacă după 6 luni apar recidive sau se înregistrează evoluție continuă, atunci se stabilește diagnosticul GN trenantă, caracterizată prin forme așa ca și GN cronică.

Indiferent de succesele obținute în studierea GN, diagnosticul acestora prezintă anumite dificultăți, determinate de neomogenitatea manifestărilor clinico-funcțional-morfologice, în legătură cu eterogenitatea etiologice și patogenezei acestor maladii.

Gradațiile hematuriei:

- microhematurie – până la 10-15 mii/ml urină după Neciporenco;
- hematurie moderată – 10-45 mii/ml;
- hematurie pronunțată – 45-100 mii/ml;
- macrohematurie - mai sus de 100 mii/ml.

Schema investigațiilor la copii cu sindrom hematuric

Etapa I-a:

1. Datele de anamneză, arborele genealogic.
2. Analize repetate ale excreției elementelor celulare, proteinelor în urină, funcțiilor rinichilor, analizele generale și biochimice ale sângelui.
3. Pielografia intravenoasă.
4. Audiograma, consultația medicului ORL, oftalmologului ș.a.
5. Însămânțarea urinei, analiza la BK, diferențierea leucocitelor în sedimentul urinar.

Etapa a II-a:

6. Investigarea excreției cu urina a oxalaților, uraților, sărurilor de calciu.
7. Evaluarea concentrației imunoglobulinelor, complementului și componentelor lui.

8. Coagulograma, investigarea activității fibrinolitice a urinei.
9. Ecografia, renografia cu izotopi, scintigrafia rinichilor.
10. Cistografia, cistoscopia.

Etapa a III-a:

11. Investigația cu rezonanța magnetică.
12. Biopsia rinichilor. Investigarea morfologică a țesutului renal cu ajutorul metodelor luminescente, imunofluorescente și a microscopiei electronice.

Gradațiile proteinuriei

1. Proteinurie minimală - până la 1,0 g/l.
2. Proteinurie moderată - 1-3,5 g/l.
3. Proteinurie pronunțată sau nefrotică - mai sus de 3,5 g/l.

În diagnosticul clinic al GN se folosesc trei sindroame de bază.

I. Sindromul nefritic acut, caracterizat prin hematurie de diferit grad, proteinurie, scăderea filtrației glomerulare, edeme, hipervolemie, hipertensiune.

II. Sindromul nefrotic (SN).

Pentru stabilirea diagnosticului este necesară manifestarea a 4 componente ale SN:

1. Edeme pronunțate, răspândite până la anasarcă.
2. Proteinurie mai mare de 3,5g/24 ore.
3. Hipo, și disproteinemie (α_2 și γ globulinele sunt mărite).
4. Hiperlipidemie (hipercolesterinemie, hiperlipoproteinemie ș. a.)

Sindromul nefrotic incomplet se consideră atunci, când lipsește unul din componenții principali. În 2-4% de cazuri, sindromul nefrotic poate să decurgă fără proteinurie pronunțată.

Proteinuria poate fi selectivă, se pierd numai albuminele, și neselectivă, se pierd atât globulinele, cât și albuminele. Proteinuria neselectivă indică la evoluția nefavorabilă a maladiei.

III. Sindromul urinar izolat sau asimptomatic se caracterizează prin proteinurie mai puțin de 2,5 g/24 ore și hematurie de diferit grad, fără simptome extrarenale (fără edeme, hipertensiune și schimbări în analizele biochimice ale sângelui).

Pentru GN acută poate fi caracteristică și leucocituria, dar numai cea limfocitară, spre deosebire de pielonefrită unde predomină leucocituria neutrofilă. Sindroamele mai sus-numite se întâlnesc în GNA.

GNA la copii, spre deosebire de maturi, în 80-95% cazuri se vindecă spontan; în 5-20% cazuri se atestă trecerea în forma cronică. Clinic GNA se manifestă prin următoarele perioade:

- 1 - perioada manifestărilor inițiale sau de debut (3-4 săptămâni);
- 2 - involuția simptomelor (6-18 luni);
- 3 - remisiunea clinică și paraclinică completă, durata căreia în decurs de 5 ani sau mai mult poate presupune însănătoșirea de GN.

Simptomele GNA condițional se împart în *renale* (sindromul urinar ș.a.) și *extrarenale* (hipertensiune, edeme ș.a.). La copii de obicei se declanșează peste 2-3 săptămâni după maladiile de etiologie streptococică, iar după infecțiile virotice, se manifestă în timpul IRA sau îndată după ea.

Manifestarea pronunțată a simptomelor extrarenale ale GN acute determină ciclicitatea evoluției bolii.

Concomitent cu sindroamele sus-numite, la unii copii cu GNA dereglarea hemodinamicii se manifestă prin edem pulmonar și insuficiență cardiacă. Dereglările funcțiilor organelor respiratorii și ale unor fermenți antioxidanți au un caracter compensatoriu.

La 1/3 din bolnavi se determină hiperazotemie tranzitorie neînsemnată, manifestată prin retenția produselor azotoase și scăderea filtrației în glomerule și funcției osmotice de concentrație.

La urografie excretorie se determină mărirea neînsemnată a dimensiunilor rinichilor (cu 11,8-17,2% de la normă) în GNA cu sindromul nefritic. Sindromul nefrotic în combinație cu hematurie și hipertensiune, se caracterizează prin mărirea considerabilă a rinichilor (până la 25 % de la normă).

La evoluția GNA în GNC (de obicei la 6 luni de la debutul bolii) se stabilesc manifestările clinice și paraclinice ale sindroamelor în forma trenantă și cronică a GN. Stabilirea asociației dereglărilor funcțiilor glomerulare și tubulare în decurs de 3 luni și mai mult de la debutul bolii într-o mare măsură determină trecerea GNA în formă cronică.

Remisiunea completă clinică și paraclinică poate fi prognozată la mulți bolnavi cu evoluție trenantă a GNA prin prezența la ei până la tratament a agregării trombocitare pronunțate, mărirea concentrației complexului fibrin – monomer solubil, depresiunea fibrinolizei.

GNC se caracterizează prin manifestarea mai pronunțată a inactivării precoce a trombinei, în stadiul insuficienței renale se determină hipercoagularea generală, disfuncția trombocitelor și depresiunea fibrinolizei.

Formele nefrotice, hematurice și mixte ale GNC se determină prin deosebiri în manifestările clinice, eficacitatea diferită a tratamentului contemporan.

Forma nefrotică a GNC se caracterizează prin edeme, proteinurie mai sus de 3,5g/24 ore, hipo- și disproteinemie. La mulți copii sindromul nefrotic este determinat de proteinurie selectivă și ridicarea concentrației proteinei C reactive în 94 % de cazuri. Hipertensiunea lipsește, funcțiile renale sunt păstrate, sedimentul urinar în limitele normei. În această formă, spre deosebire de forma hematurică și mixtă, se observă mărirea considerabilă a dimensiunilor rinichilor, comprimarea echilibrată a sistemului colector renal.

Forma mixtă a GNC se caracterizează prin asocierea sindromului nefrotic cu hematurie și hipertensiune. La acești bolnavi des se întâlnește proteinuria neselectivă, mai rar se determină leucociturie mononucleară sau mixtă, pe parcursul a 1-2 ani se reduc funcțiile tubulare fără insuficiență renală. Forma dată de GNC este rezistentă la metodele contemporane de tratament și are un prognostic nefavorabil.

Forma hematurică a GNC se caracterizează prin hematurie (de la minimală până la macrohematurie) fără, sau în asociație cu proteinurie nepronunțată (până la 1,0 g/24 ore). Edemele și hipertensiunea de obicei lipsesc, funcțiile renale mult timp sunt păstrate la majoritatea bolnavilor. Diagnosticul diferențial al maladiilor care se manifestă cu sindrom hematuric este foarte dificil (vezi tabelul 25).

În dependență de gradul de activitate al simptomelor pentru fiecare formă GNC, în evoluția bolii se disting 3 stadii:

1. *Activ sau de recidivă* a bolii, pentru care este caracteristic pronunțarea maximală a simptomelor care determină forma bolii.
2. *Remisiunea clinico-paraclinică parțială*, manifestată prin atenuarea simptomelor caracteristice pentru stadiul activ.
3. *Remisiunea completă clinică și de laborator*, pentru care este caracteristică lipsa simptomelor activității bolii, inclusiv a dereglării funcțiilor renale.

Remisiunea parțială și completă se diagnostichează la menținerea lor nu mai puțin de 1-2 luni.

Tabelul 25
Criteriile diferențial-diagnostice ale maladiilor cu manifestări
ale sindromului hematuric la copii

Maladiile	Cele mai caracteristice semne
1. Glomerulonefrita	Lipsa maladiilor de sistem, creditare, urologice, sindromul nefritic în debut, mărirea concentrației Ig A, Ig M, micșorarea activității complementare a scrului sanguin, proteinurie glomerulară în asociație cu scăderea funcției de concentrație și de acido-amoniogeneză. Mai des se îmbolnăvesc băieții, debutul bolii după 6 ani
2. Nefrita interstițială	Mai des se îmbolnăvesc fetele, debutul bolii mai des în primii ani de viață; scăderea funcției de concentrare, proteinurie cu greutatea moleculară mică
3. Nefrita metabolică	Dereglări metabolice la membrii familiilor, excreția majorată a oxalaților, uraților, calciului cu urina. Probabilitatea dezvoltării nefrolitiaziei, semne de nefrită interstițială, pielonefrită
4. Nefrita ereditară	Transmiterea ereditară specifică. Hematurie, asocierea ei cu proteinurie ori proteinurie în familie. Hipoacuzie și/ori patologia ochilor (retinită pigmentară, patologia cristalinelor) la bolnav, în familie
5. Nefrita capilară toxică	Sindroame extrarenale (cutanat, abdominal) în asociere cu cele renale
6. Cistita	Disuria, leucocituria, schimbări ale mucoasei vezicii urinare la cistoscopie
7. Hidronefroza, anomalie de dezvoltare a căilor urinare ș.a. maladii urologice (concremente, tumori, TBC)	Schimbări radiologice și urologice caracteristice. Probabilitatea asocierii cu leucociturie, bacteriurie (la tuberculoză – însămănțarea BK), sindromul algic
8. Hemoragii fonicale	Macrohematurie necauzată de glomerulonefrită. Proba Klacami pozitivă. Rezultatele vasografiei. Simptome de pielonefrită
9. Trombocitopenia, hipocoagulantemia ș.a.	Sunt cauze rare a hematuriei. Hemoragii nazale, peteșii dermale, trombocitopenie, micșorarea conținutului factorului VII și a altor factori de coagulare
10. Sindrom Goodpasture	Cauza rară de hematurie (în combinație cu proteinurie). Sindrom pulmonar, hemoptizii, anticorpi contra membranei bazale în ser, depunerea liniară a complexilor imuni pe membrana bazală a rinichilor după rezultatele biopsiei renale

GN subacută se caracterizează prin evoluție progresantă. Debutul bolii este acut, în multe cazuri asemănător cu GNA, însă spre deosebire de ea la majoritatea bolnavilor vreme îndelungată se păstrează oligoanuria. În sedimentul urinar sunt eritrocite și cilindri eritrocitari, uneori poate fi prezentă proteinuria masivă, ori sindromul nefrotic. Din primele zile ale bolii are loc scăderea progresivă a filtrației glomerulare și reducerea parțială a funcțiilor tubilor renali.

Pentru această formă de GN este caracteristic formarea de semiluni și proliferatie extracapilară pronunțată în majoritatea tubilor renali. În cazul GN subacută gradul de activitate al bolii nu poate fi determinat, deoarece are loc trecerea rapidă (în decurs de 1-3 luni) a dereglării funcțiilor renale în IRC.

Tratamentul glomerulonefritei cu sindromul nefrotic

Regimul. În stadiul activ al bolii durata regimului la pat este determinată de gradul de manifestare a simptomelor extrarenale. În cazuri necomplicate constituie nu mai mult de 1 săptămână. Regimul strict la pat nu îmbunătățește evoluția bolii. Se recomandă regim semi-pat, care duce la dispariția mai rapidă a edemelor, preîntâmpină dezvoltarea trombozelor.

Masa nr.7 posedă un efect antiinflamator, antialergic, antisclerizant, hipotensiv. Se indică în dependență de perioada bolii și starea funcțiilor renale. Bolnavilor cu edeme pronunțate, în lipsa dereglărilor funcțiilor renale, nu li se limitează consumul de lichid. La copii cu sindrom nefrotic cu schimbări minimale ale tipului hipovolemic, pe fondul folosirii steroizilor și preparatelor diuretice, se înrăutățesc proprietățile reologice a sângelui, ceea ce favorizează apariția trombilor.

Pe perioada sindromului nefrotic pronunțat și folosirii de doze maxime de Prednisolon se va reduce consumul de sare. Proteina se administrează conform vârstei și după normalizarea analizei de urină. Proteina se administrează câte 1,5 mg/kg pe baza limitării cărnii, peștelui, brânzei. Pentru normalizarea hiperlipidemiei se administrează ulei vegetal câte 15 ml/24 ore.

În cazul alimentației parenterale se folosesc aminoacizi. Masa nr. 7 se folosește până la dispariția edemelor, apoi se lărgeste spectrul produselor admise. Treptat se trece la masa nr. 5 pe o durată de 4-6 săptămâni individual.

Efectele dutei (carbohidrați, vitamine, minerale)

Terapia simptomatică

Preparate diuretice:

- Lazix 1-2 mg/kg;
- Veroşpiron 2-5 mg/kg, efectul se instalează la a 4 zi după administrare;
- osmодиuretice – Reopoligluchină, Reogluman – 10-15 ml/kg + soluție de glucoză de 10% în 1/3 volum de Reopoligluchină i/v câte 80 picături / 1 minut, apoi Lazix 1 mg/kg i/v în get;
- soluție de albumină de 10-20% 0.5-1 g/kg i/venos în picurătoare câte 80 picături pe minut, cu scop de ridicare a tensiunii oncotice în vasele sanguine.

În caz de edeme rezistente, doza de Lazix se mărește până la 300-400 mg/24ore, în combinație cu administrarea perorală a Hipotiazidei.

În lipsa efectului terapiei diuretice, se aplică metoda de imersiune: pacientul este cufundat în baia cu apă cu $t=38^{\circ}\text{C}$ pe 4-8 ore cu/sau fără administrarea perorală a diureticelor.

În perioada folosirii diureticelor se duce cont de cantitatea de lichid băut și eliminat, masa corpului. Pentru preîntâmpinarea apariției hipokaliemiei, se introduc preparate de potasiu, Pananghin, Orotat de potasiu, care conțin până la 10% potasiu.

Din produsele dietetice se folosesc compoturi din fructe uscate, cartofi copti. Mai des se administrează soluție de clorură de potasiu de 4% peroral sub controlul nivelului potasiului în serul sanguin și indicii ECG.

Anticoagulante

În ultimul timp terapia anticoagulantă și antiagregantă în tratamentul glomerulonefritei acute și cronice nu este considerată ca ceva strict necesar. Cu toate că această terapie patogenetic este necesară, studiile comparative cu și fără terapie anticoagulantă și antiagregantă în grupe mari de pacienți n-au arătat eficacitatea ei. În legătură cu aceasta, indicațiile pentru terapia anticoagulantă sunt foarte stricte: hipoalbuminemia 20-15 g/l, hiperfibrinogenemia mai mult de 5 g/l, scăderea antitrombinei III.

Heparina posedă efect antiinflamator, imunodepresant, hipotensiv, diuretic, anticomplementar, lipolitic, precum și antibacterian, antivirotic. Heparina se administrează în doze de 100-150 UA/kg în decurs de 30-35 zile sub controlul timpului coagulării sângelui. Doza heparinei se consideră corect aleasă atunci când timpul coagulării e de 2-3 ori mai ridicat, decât nivelul inițial.

Complicațiile terapiei anticoagulante sunt hemoragia (hematurie), hipocalciemia, osteoporoza.

După Heparină se administrează *Fenilină*, doza căreia se titrează după nivelul indicelui protrombinei în sânge de 60-70%, dacă acesta este mai sus de 70%, doza de Fenilină se mărește, iar dacă este mai mic de 60%, se anulează, până la normalizarea nivelului protrombinei în sânge. O dată în 10 zile e necesar de a controla indicele protrombinei în sânge.

S-a elaborat metoda de inhalatie ultrasonoră cu Heparină, care posedă de asemenea efect prelungit, pe baza acumulării Heparinei în mastocitele alveolare. Doza și frecvența administrării este aceeași ca și în cazul administrării subcutanate.

Preparatele antibacteriene se administrează cu scopul profilaxiei bolilor infecțioase. Antibioticele se folosesc nu mai mult de 5-6 săptămâni, la a 4 cură se administrează împreună cu Nistatina.

Soluția apoasă de vitamina D, administrată la copiii cu sindromul nefrotic câte 16-18 mii/UA/24 ore în decurs de 30-35 zile, normalizează nivelul calciului în sânge, mărește reabsorbția calciului, previne dezvoltarea osteoporozei.

În primele două-trei zile Prednisolonul se administrează în 1/2 doză terapeutică, apoi se trece la doza deplină cu scop de preîntâmpinare a complicațiilor (psihoze ș.a.).

Pentru prevenirea complicațiilor ulcerogene a glucocorticoizilor se recomandă *Almagel*.

Complicațiile terapiei cu glicocorticoizi sunt: diabetul steroid, reținerea creșterii, osteoporoză, psihoză, euforie, dereglarea somnului, hipertensiune, cataractă, glaucom, insuficiența glandelor suprarenale, infecții secundare, hipercoagulare.

Tratamentul recidivei sindromului nefrotic în glomerulonefrită

Prednisolon - 2 mg/kg în 24 ore timp de 4-6 săptămâni cu trecere la terapia peste o zi pe o durată de 1,5-2 luni. Sistarea tratamentului se face treptat, micșorând doza cu 5 mg pe săptămână.

Tratamentul glomerulonefritei cu sindrom nefrotic des recidivant și sindrom nefrotic steroid-dependent

Ciclofosfamid (Endoxan) - 2 mg/kg/24ore.

Clorbutin (Clorambucil, Leikeran) - 0.2 mg/kg/24 ore timp de 8 săptămâni. Nu mai mult de 2 cure de tratament.

Ciclosporină (Sandimun) - 5-7 mg/kg (cu controlul nivelului în sânge, nu mai mult de 150-300 mg/l) –6 luni.

Levamisol (Decaris) - 2.5 mg/kg 3 zile în săptămână, 6-8 săptămâni.

Tratamentul formelor steroidrezistente ale glomerulonefritei

FSCS – puls-terapie cu Metilprednisolon timp de 52 săptămâni + citostatice alchilizante (Clorbutin, Ciclofosamid) + Prednisolon peste o zi.

MPGN – Prednisolon 40 mg/m² peste o zi – durata până la 5 ani. La începutul terapiei – puls-terapie cu Metilprednisolon.

MGN – nu necesită tratament imunosupresiv. MGN ca urmare a infecției Hbs-interferon, reaferon.

GN – extracapilară (primar autonomă); puls-terapie cu metilprednisolon + citostatice alchilizante + plazmafereză.

Enalapril, captopril – 1 mg/kg (efect hipotensiv, antiproteic).

Ciclofosfamidul reprezintă un preparat alchilizant, care inhibă sinteza acizilor nucleici, frânează dezvoltarea limfocitelor, duce la depresia imunității umorale și celulare.

Ciclosporina A este un preparat de perspectivă a SN numai în cazul recidivelor frecvente, steroid dependente, rezistente și a complicațiilor întâlnite după folosirea Clorbutinului, Ciclofosfanului. Se folosește în transplantologie.

Apariția rezistenței steroide deseori este determinată de suprapunerea infecției virotice, bacteriene și micotice. În cazul complicațiilor infecțioase e necesar ca doza de Prednisolon să fie aceeași sau micșorată după posibilitate până la doza minimală terapeutică; se vor administra preparate antivirolice, antibacteriene și antimicotice cu nefrotoxicitate joasă.

Administrarea citostaticelor se va face sub controlul nivelului de leucocite în sânge.

Dacă nivelul leucocitelor în sânge scade până la 3000, precum și la apariția IRVA sau infecțiilor purulente, citostaticele se anulează până la dispariția simptomelor sus-numite.

Terapia imunomodulatoare

Se administrează pentru corecția dereglărilor homeostazei imunologice, a sindromului nefrotic - preparate imunomodulatorii (Decaris, Timalin). Decaris – 2,0-2,5 mg/kg/3 ori pe săptămână, 4 zile repaus, timp de 4-6 săptămâni sub controlul hematologic și imunologic.

Frecvența mare a infecțiilor virotice respiratorii acute dictează folosirea pe larg a Interferonului, Leicinferonului, Reaferonului.

Tratamentul glomerulonefritei acute cu sindrom nefritic

1. Masa nr. 7;
2. Terapie simptomatică
 - în caz de hipercoagulare - antiagregante;
 - preparate antibacteriene;
 - vitamine;
 - disensibilizante.

Tratamentul sindromului cu schimbări izolate în urină

Tratamentul simptomatic:

1. Masa nr. 5.
2. Antibiotice.
3. Polivitamine.
4. Disensibilizante.

Tratamentul formei hematurice a glomerulonefritei cronice

În această formă a GNC hormonii sunt contraindicați.

Având o evoluție mai bună (după termenul dezvoltării IRC) varianta hematurică a GNC este rezistentă la majoritatea schemelor de tratament. În 30% de cazuri apar remisiuni, dacă citostaticele sunt administrate în primii 2-3 ani de la debutul bolii.

Tratamentul prevede administrarea preparatelor membrano-stabilizatoare (Aevit, vit. E, Unitiol, ATF ș.a.) și prevenirea infecțiilor respiratorii frecvente, care provoacă recidiva GN.

O mare importanță o are sanarea focarelor cronice de infecții (tonsilite, adenoizi, dinți cariati). Un prognostic nefavorabil la acești bolnavi este mărirea proteinuriei.

Terapia formei mixte

În ultimii ani cu scopul obținerii remisiunii se folosește puls-terapia (introducerea i/v a Metilprednisolonului în doză de 30 mg/kg/ peste o zi, 3 cure) cu tratamentul ulterior cu Metilprednisolon în doză de 50-60 mg/24 ore peste o zi în decurs de câteva săptămâni, puls-terapia cu citostatice - 4-5 mg/kg/24 ore.

În această tactică de tratament remisiunea are loc mai repede, complicații sunt mai puține, dar frecvența recidivelor rămâne aceeași.

În forma mixtă a GN se folosesc metode extracorporale – plasmafereza în 4-5 ședinți în combinație cu imunosupresia (glucocorticoizi, citostatice).

Prin plasmafereză se înlătură 1/2 din plasmă, care se înlocuiește cu dextrane. Plasmafereza înlătură complexii imuni, dar după efectuarea acestora se stimulează producerea complexelor imuni, ceea ce necesită administrarea obligatorie a citostaticelor.

Ca rezultat al tratamentului se ameliorează funcțiile rinichilor, se micșorează concentrația complexelor imuni.

Terapia imunomodulatoare

Iradieră i/v cu laser posedă efect stimulant.

Efect imunomodulant exercită Calcitriolul (Oxidevit, Rocaltrolul) 1-2 mg/24 ore, care asigură o remisiune îndelungată.

În doze mari Calcitriolul are efect citostatic. În cazul administrării asociate a citostaticelor și Calcitriolului se potențează cu 60% efectul antiproliferativ, mai ales la copiii rezistenți la terapia imunosupresivă.

Prognosticul diferitelor forme morfologice

1. *GN cu schimbări minimale* - prognosticul este satisfăcător, cu efect bun la terapie. Uneori este posibil un proces subclinic cu transformare în glomeruloscleroză focal-segmentară.

2. *GN membranoasă* la 20% de bolnavi după 10 ani trec în IRC. Este caracteristică mai mult pentru adulți. De obicei nu se indică tratament cu preparate citostatice.

3. *GN membrano-proliferativă*. Reprezintă una din cele mai grave forme de GN; rebelă la terapia cu glucocorticoizi, citostatice, puls-terapie. În aceste cazuri este necesar de a scădea proteinuria și hipertensiunea. Rezultate bune se obțin la administrarea îndelungată a Indometacinei. Peste 8-10 ani la majoritatea bolnavilor se înregistrează IRC.

4. *GN mezangioproliferativă* și varianta ei – *boala Berge* sunt rezistente la toate variantele de tratament, de aceea tratamentul acestei forme este simptomatic. Clinic se manifestă prin hematurie. În 30% de cazuri sunt eficiente citostaticele, dacă tratamentul este început în primii 3 ani de la debutul bolii. În cazul proteinuriei pronunțate prognosticul este nefavorabil.

Capitolul 5. Glomerulopatiile ereditare

5. 1. Sindromul Alport

Definiție. Sindromul Alport clasic este o maladie renală ereditară manifestată la câteva generații succesive prin nefrită hematurică progresivă, cu schimbări ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare (MBG) și hipoacuzie neurosenzorială. Defectele oculare se asociază des. De obicei, sexul masculin manifestă afecțiuni mai severe cu dezvoltarea IRC către 40 de ani, atunci când majoritatea femeilor bolnave au mod normal de viață. Sindromul Alport este cauza IRC de la 0,6 la 2,3%. Gena sindromului Alport se estimează cu frecvența 1:5000 - 1:10000. Se transmite X-dominant, dar și autozomal dominant de la tată la fiu.

Patomorfologia. Studii recente au demonstrat, că sindromul Alport este cauzat de defectul genetic al colagenului de tipul IV al MBG, care are o distribuție selectivă în membrana bazală a rinichilor, ochilor, urechii interne, plexul choroid și plămânilor.

La microscopul luminescent nu se întâlnesc schimbări specifice. La copiii mici, biopsia renală nu depistează anormalități, cu toate că numărul de glomerule imature este crescut.

Cu vârsta în mezangiu apar schimbări moderate cu exces de matriță, cu sectoare de proliferare segmentară, pereții capilarelor pot apărea îngroșați și iregulați. Cu progresarea maladiei glomerulare se răspândește și crește proliferarea mezangială, cu apariția sclerozei segmentare și hialinozei. Prezența celulelor "spumoase" este considerată ca sugestivă pentru sindromul Alport, dar aceste celule sunt frecvent întâlnite în multe variante morfologice ale glomerulonefritei.

De obicei, studiile imunofluorescente sunt negative, cu toate că depozite granulare ale C₃ ori trasee de IgM pot fi identificate la unii pacienți. În cazuri avansate pot fi descoperite depozite de imunoglobuline pe parcursul unor segmente ale MBG.

La investigațiile ultrastructurale MBG este iregular îngroșată, cu asocierea laminării și stratificării a *laminei dense*, delimitând clar zone cu microgranulații. Aspectul extern al MBG este iregular festonată și mărginită de podocite hipertrofiate. MBG este, de obicei, îngroșată difuz la adulți, pe când la copii e numai segmentară și însoțită de altă anomalie - subțierea

MBG ocazional cu rupturi. Îngroșarea segmentară apare devreme și se depistează în biopsiile efectuate la copiii de la 1 la 5 ani. Studiile semnificative au arătat, că procentul segmentelor îngroșate este mai mare la băieți și progresiv se mărește cu vârsta și cu gradul proteinuriei.

Cu toate că îngroșarea și laminarea MBG este specifică, aceste schimbări pot lipsi cu evidențierea unei MBG normale cu prezența leziunilor nespecifice sau a MBG uniform subțiate. Depistarea în familii a MBG îngroșate, în asocieri cu fragmentarea laminei dense, este un indice al severității procesului.

Tabloul clinic și paraclinic. Primele simptome pot fi descoperite destul de devreme, mai ales la sexul masculin (până la 1 an în 14% din cazuri, după 6 ani - în 72% din cazuri). La copii hematuria macro- și microscopică este simptomul major și poate fi observat de la naștere. Maladia poate fi depistată și în perioada adultă la pacienții cu proteinurie-macrohematurie cu sau fără hipertensiune și/ori cu IRC.

Hematuria este prezentă la toți pacienții și, de obicei, este persistentă. Ea poate fi intermitentă la unele fete și băieți. Macrohematuria, ca un singur episod sau episoade recurente, se depistează la 2 zile după infecții respiratorii. Durata macrohematuriei variază de la 1 până la 10 zile, dar uneori persistă luni de zile. Proteinuria este specifică bărbaților, dar nu este obligatorie la pacienții de vârstă mică. Proteinuria crește progresiv cu vârsta, depășind 1g/24 de ore după 15 ani, cu dezvoltarea sindromului nefrotic în 40% din cazuri. Proteinuria la femei este absentă, moderată sau intermitentă. În pielografia intravenoasă, rinichii și tractul urinar, de obicei, sunt în normă. Leucocituria și piuria se depistează accidental.

Observațiile de lungă durată demonstrează deosebirea maladiei în dependență de sex și factorii genetici. La majoritatea bărbaților ea progresează spre IRC terminală. La ei au loc aceleași etape de evoluție ale maladiei: proteinurie moderată sau intermitentă în copilărie, proteinurie persistentă și în creștere cu posibila dezvoltare a sindromului nefrotic, hipertensiune, insuficiență renală. În dependență de vârsta progresării către IRC, au fost separate două sindroame:

- a) progresiv sau "juvenil", unde IRC se stabilește la 20-30 de ani;
- b) nonprogresiv sau forma "adultă", unde vârsta stabilirii IRC este în jur de 40 de ani.

Spre deosebire de bărbați, la femei evoluția este moderată. La unele din

ele progresează către IRC, dar cu o viteză mult mai redusă ca la bărbați, cu toate că sunt descrise forme “juvenile” și la sexul feminin.

Hipoacuzia neurosenzorială este bilaterală, necongenitală. Inițial hipoacuzia la 2000, 4000 sau 8000Hz se depistează prin audiometrie după vârsta de 15 ani la 85% din băieți și la 18% din fete. Investigațiile în serie ale băieților demonstrează scăderea auzului în progresie și pierderea altor frecvențe. Extinderea hipoacuziei până la zonele de conversație aduc dificultăți în comunicare și necesită ajutor. La femei, dar și la unii bărbați cu forma “adultă” a sindromului Alport, se depistează defect de auz moderat, înregistrat numai la audiometrie. Cu apariția IRC hipoacuzia progresează.

Afectarea ochilor poate implica cristalinul, retina și corneea. Lenticonul anterior este regular, cristalinul are o protruzie conică anterioară. Aceste dereglări nu se depistează la naștere, ci se dezvoltă cu anii, exclusiv la bărbați. Lenticonul poate fi complicat cu cataractă subcapsulară, care poate duce la scăderea acuității vederii. Schimbări din partea retinei sunt prezente, de obicei, în asocieri cu lenticonul anterior. Lenticonul anterior și schimbări din partea retinei se întâlnesc frecvent în forma “juvenilă” și indică un prognostic nefavorabil.

Se cunosc câteva variante clinice ale sindromului Alport însoțite de disfuncții trombocitare, leiomiomatoză esofagiană, disfuncții cerebrale, polineuropatie, hiperprolinurie, ihtioză, afectarea glandelor tiroidă și paratiroidă. Aceste variante afectează un număr mic de pacienți. Cu excepția disfuncțiilor trombocitare și leiomiomatoza esofagiană, în majoritatea cazurilor aceste anomalii sunt o coincidență întâmplătoare sau complicații ale IRC, ori alte non-Alport sindroame.

Prognosticul și tratamentul. Prognosticul sindromului Alport este nefavorabil. Sexul masculin, hipoacuzia, schimbările oculare, anamneza familială de formă “juvenilă” a sindromului Alport indică un prognostic nefavorabil. Individual la orice pacient de sex masculin sau feminin creșterea proteinuriei este un criteriu clinic important, care indică un prognostic nefavorabil. Prezența dereglărilor glomerulare, tubulare și interstițiale la microscopul optic, gradul îngroșării și stratificării MBG la fel sugerează un prognostic nefavorabil.

Nu este tratament care ar preveni progresia maladiei renale. Dializa cronică nu rezolvă problemele specifice ale pacienților cu sindromul Alport. Multe surse menționează, că supraviețuirea posttransplant a pacienților cu sindrom Alport este mai bună ca la alte grupe de pacienți. Selecția

donatorului viu este dificilă, deoarece multe femei sunt purtătoare asimptomatice. Dezvoltarea glomerulonefritei antiMBG în rinichii transplantați este rară, dar poate apărea în cazul rejetului acut în perioada posttransplant.

5. 2. Hematuria familială benignă

Incidența familială a hematuriei persistente fără proteinurie, hipoacuzie și progresia către IRC în cazul hematuriei familiale histologic benigne MBG este difuz atenuată, ceea ce se consideră un fenomen patognomonic, dar se poate întâlni și subțierea MBG. Maladia se transmite, de obicei, autozomal dominant.

Clinica și paraclinica. Hematuria se stabilește la copii de cele mai multe ori întâmplător la niște analize de rutină. Hematuria este microscopică și persistentă. De asemenea pot fi înregistrate și episoade de macrohematurie. Proteinuria și alte simptome extrarenale sunt absente.

Diagnosticul și prognosticul. Diagnosticul se bazează pe absența proteinuriei și pe anamneza familială a prezenței hematuriei fără proteinurie și lipsa progresării către IRC, prezența la biopsia renală a membranelor subțiri fără alte schimbări morfologice. În perioada copilăriei diferențierea cu sindromul Alport este dificilă. MBG subțiri pot fi unica schimbare morfologică în sindromul Alport în perioada fragedă a vieții. Este foarte greu de apreciat că avem de a face cu o maladie nonprogresivă, dacă maladia este înregistrată numai la mamă. În acest caz numai evaluarea de lungă durată a familiei date poate permite stabilirea diagnosticului.

5. 3. Sindromul nefrotic congenital (S.N.C.)

Definiție. Asocierea proteinuriei $> 1\text{g/m}^2/24$ de ore și hipoalbuminemiei $< 25\text{g/l}$ în primele 3 luni de viață se consideră sindrom nefrotic congenital de tip finlandez, cel mai frecvent S.N. la noi-născuți. Incidența S.N.C. în Finlanda este de 1,2 la 10000 de nașteri.

Patomorfologia. Biopsia renală demonstrează schimbări similare caracteristice pentru schimbările glomerulare minimale ale glomerulonefritei steroid-senzitive (membrană bazală iregulată, fuziunea pediculilor celulelor epiteliale și subțierea laminei dense, hiper celularitate mezangială moderată cu elevarea matricei mezangiale). În stadiile mai avansate se descoperă obliterarea anselor capilare și hialinoza. Depozite imune în mezangiu se

depistează în stadiile terminale ale maladii, iar în cele avansate dilatări chistice ale tubilor proximali și distali, care pot fi rezultatul proteinuriei majore.

Clinica și paraclina. Sindromul nefrotic congenital poate fi suspectat în cazul hidroamniosului cu edem placentar (masa placentei > 25%), concentrația α -proteinei sau proteinei generale elevate în lichidul amniotic. La unii pacienți semne clasice ale sindromului nefrotic (edem, proteinuria, hipoalbuminemia) pot să se dezvolte numai la sfârșitul lunii a 3-a de viață. Evoluția maladiei nu poate fi schimbată de aplicarea steroizilor și citostaticelor. Complicațiile maladiei includ dereglarea dezvoltării fizice, ascita la toți pacienții, infecții bacteriene grave, pilorostenoză și complicații trombotice. Nivelul elevat al creatininei serice se observă la 20% din pacienți, dar nici unul nu manifestă uremie evidentă. Jumătate din pacienți decedează în primele 6 luni de viață, iar ceilalți până la vârsta de 4 ani. Cea mai frecventă cauză a decesului este infecția.

Proteinuria, selectivă în debut, devine neselectivă în continuare. În ser se depistează hipoalbuminemie și hiperlipidemie, creatinina este în normă sau moderat elevată. Ultrasonografia depistează rinichi măriți în dimensiuni cu ecogenitate crescută a cortexului renal în comparație cu ficatul și splina, micșorarea diferențierii între cortex și medulă și vizualizarea nesatisfăcătoare a piramidelor. Dilatarea tubulară poate fi greșit interpretată ca polichistoza renală autozomal recesivă.

Tratamentul și prognosticul. Copiii cu S.N. congenital necesită tratament intensiv, care include administrarea albuminei și diureticelor, hiperali-mentația orală și parenterală și tratamentul complicațiilor multiple. IRC se dezvoltă între 6 și 23 luni de viață. Până la practicarea transplantului renal toți pacienții decedau. Recent, datorită transplantului, pacienții supra-viețuiesc. Recurența sindromului nefrotic nu a fost înregistrată la pacienții după transplant.

Capitolul 6. Tubulopatiile ereditare

Definiție. Tubulopatiile prezintă o grupă de nefropatii la baza cărora stau tulburări funcționale ereditare ale epiteliului tubilor renal, care duc la dereglarea proceselor de reabsorbție și secreție în el. Clinic se manifestă printr-un șir de simptome patologice.

Clasificarea. Deosebim tubulopatii primare (renale) și secundare (prerenale) (vezi tabelul 26).

În tubulopatiile primare are loc dereglarea de transport a unor substanțe concrete prin membrana celulelor epiteliale ale sistemului tubular renal. În tubulopatiile secundare cauza procesului patologic este deficitul în sistemul enzimatic al organismului care duce la acumularea în cantități mari în sânge a substanțelor intermediare ale procesului metabolic dereglat. Substanțele intermediare afectează sistemul tubular renal.

Tabelul 26

Clasificarea tubulopatiilor după localizarea afecțiunii

(după M. Игнатова, Е. Вельтищев, 1989)

Localizarea afecțiunii	Tubulopatii	
	Primare	Secundare
Tubii renali proximali	Sindromul De Toni-Debre-Fanconi; Diabetul glucozaminic Diabetul renal fosfaturic Aminoaciduria: - cistinuria; - boala Hartnup; - glicinuria; - acidoza tubulară renală, tipul II	- Cistinoza; - Sindromul Lowe; - Tirozinemia; - Galactozemia; - Glicogenode; - Intoleranța ereditară la fructoză; - Intoxicații cu săruri de metale, Tetraciclină; - Boala Wilson-Konovalov; - Hiperparatiroidism primar; - Hipofosfatazia; - Celiachia; - Sindromul Alport - Hiperoxaluria primară; - Diabetul zaharat; - Xantiniuria
Tubii renali distali	Diabetul insipid renal pitresino-rezistent Acidoza tubulară renală, tip I, pseudohipoaldosteronism	
Afectarea totală a aparatului tubular		- IRC; - Nefronoftizia Fanconi; - Pielonefrita

În dependență de localizarea procesului deosebir:

a) tubulopatii distale;

b) tubulopatii proximale.

Din punct de vedere clinic, o deosebită însemnătate are caracteristica sindroamelor de bază ale tubulopatiilor, care permit diagnosticarea precoce a tubulopatiilor la copii.

Tabelul 27

Clasificarea tubulopatiilor în dependență de sindroamele principale
(după M. Игнатова, Е. Вельтишев, 1989)

Sindromul principal	Tubulopatiile	
	Primare	Secundare
Poliuria	- Glucozuria renală (diabetul glucozuric); - Diabetul insipid renal pitre-sino-rezistent; - Diabetul salin renal (pseudo-hipoaldosteronism)	- Nefronoftizia Fanconi; - Pielonefrita; - Cistinoza; - Tirozinemia; - IRC
Osteopatiile renale	- Diabetul renal fosfaturic; - Sindromul De Toni-Debre-Fanconi; - Acidoza tubulară renală	- Rahitismul vitamin-D dependent; - Hipofosfatazia; - Celiachia; - Pseudohipoparatiroidismul primar
Nefrolitiaza	- Cistinuria; - Glicinuria și imunoglicinuria.	- Oxaloza; - Hiperoxaluria secundară; - Xantinuria; - Sindromul Lesch-Nyhan

Poliuria poate fi unica manifestare a unor astfel de tubulopatii ca:

a) Glucozuria renală.

b) Diabetul insipid renal pitresino-rezistent.

c) Diabetul salin renal.

Osteopatia renală prezintă manifestarea principală în următoarele tubulopatii:

a) Diabetul fosfaturic.

b) Sindromul de Toni-Debre-Fanconi.

c) Rahitismul vitamin-D dependent.

Nefrolitiaza totdeauna indică la tubulopatii primare ori secundare.

Patogeneza. Geneza tubulopatiilor renale ereditare primare după I.E. Veltișcev (1982) poate fi determinată de:

1. Schimbările structurale ale proteinei de transport a membranei celulelor tubulor renali.
2. Enzimopatii – deficitul fermentativ, ereditar determinat, care asigură transportul activ prin membrană.
3. Scăderea sensibilității receptorilor celulelor epiteliale ale tubilor renali față de acțiunea hormonală.
4. Anomalia structurii membranei celulare a tubilor renali (displazia).

6. 1. Tubulopatii cu poliurie

a) Glucozuria renală (diabetul glucozuric)

Definiție. Glicozuria renală prezintă o tubulopatie ereditară cu defect tubular proximal de transport a glucozei și mod de transmitere autozomal dominant ori recesiv. Gena afectată este localizată pe cromozomul VI (6p 21).

Morfologia. Schimbările histomorfologice sunt minimale și poartă numele de displazie tubulară glucozurică. Are loc îngroșarea membranei celulelor epiteliale tubulare și ectazia pronunțată a tubilor proximali.

Mecanismul deficitului tubular de transport a glucozei poate fi legat de următorii factori:

- a) pragul sanguin de apariție a glucozuriei scăzut;
- b) capacitatea maximă de transport a glucozei față de suprafața glomerulară redusă;
- c) scăderea capacității funcționale a sistemului răspunzătoare de transportul glucozei contra gradientului concentrației;
- d) scăderea permeabilității pentru glucoză a membranei celulare îndreptată spre cavitatea tubulară.

Clasificarea. Deosebim tipul A, la care toți nefronii sunt defectați, și tipul B la care numai o parte din nefroni sunt defectați, iar restul funcționează activ și asigură nivelul normal de glucoză.

Particularitățile glucozuriei renale:

1. Glucozuria renală nu este influențată de dietă.
2. Concentrația glucozei în sânge poate fi normală.
3. Bolnavii cu glucozurie renală sunt în stare să asimileze și să acumuleze cantități normale de glucide.

4. Curba glicemică normală.

Tabloul clinic. Manifestările clinice pot fi depistate și la sugari, dar totuși mai frecvent apar spre pubertate. Singura manifestare constă în pierderea urinară de glucoză de 2-30 g pe zi, în cazuri grave până la 100 g/zi.

Foarte rar în glucozuria marcată se poate determina senzația de sete, poliuria, polifagia, deshidratarea organismului, hipokaliemia, hipoglicemia.

Diagnostucul. Se identifică glucozuria pentru a exclude fructozemia, galactozemia, pentozuria.

Tratamentul.

1. Dietă corectă pentru a evita hiperglicemia care sporește glucozuria.
2. În hipokaliemie în dietă se includ produse bogate în potasiu – stafide, prune, morcov, varză.

Evoluția și prognosticul sunt favorabile.

b) Diabetul insipid renal pitresino-rezistent

Definiție. Este o tubulopatie ereditară transmisă genetic prin mai multe modalități: recesiv, dominant sau legat de sex. Defectul genetic constă în lipsa unui răspuns din partea tubilor distali la hormonul antidiuretic posthipofizar – Vasopresina. În prezent este considerat că boala aparține “patologiei de receptor”.

Patogenie. Insuficiența tubulară apare mai degrabă ca un defect enzimatic sau biochimic al tubilor distali și colectori în relație cu ciclul adenozinmonofosfat (AMF) și adenilatciclază, și în raport cu hormonul antidiuretic retrohipofizar, decât ca o anomalie anatomică. Examele histologice și microscopia electronică în marea majoritate a cazurilor sunt normale.

Tabloul clinic. Manifestările clinice pot surveni la naștere, în perioada de sugar sau mai târziu în cursul copilăriei. Dacă debutul bolii se anunță în perioada de nou-născut și sugar, simptomatologia întâlnită poate fi dominată de unele manifestări digestive: vărsături, constipații sau scaune diareice, sindromul de deshidratare, uneori de febră sau convulsii. Manifestările proprii bolii sunt mai puțin sesizate de familie: setea, poliuria.

Tabloul clinic al copilului mai mare este dominat de sete, poliurie și enurezis de rând cu întârzierea în dezvoltarea somatică, până la nanism.

Modificările biologice cele mai importante constau în creșterea natriemiei și cloremiei, împreună cu creșterea presiunii osmotice plasmatice, mai ales în cursul stărilor de deshidratare, urina fiind hipotonă cu densitatea

sub 1006, iar osmolaritatea între 80-120, lipsită de unele substanțe anormale cum ar fi, spre exemplu, glucoza sau unii aminoacizi.

Diagnosticul bolii implică sistematizarea tuturor datelor anamnestice și ale manifestărilor clinice în raport cu unele modificări biologice, excluderea altor tubulopatii sau afecțiuni însoțite de poliurie.

Diagnosticul diferențial se face cu diabetul insipid prin proba terapeutică cu Pitresin.

Evoluția bolii este de lungă durată, prognosticul fiind în general bun, mai ales dacă sunt evitate infecțiile și episoadele de deshidratare.

Tratamentul este nespecific, adresându-se unor măsuri igienico-dietetice prin care să se asigure o protecție a disfuncțiilor tubulare și respectiv a tulburărilor biologice.

În acest sens regimul alimentar va fi fără restricții față de apă, acoperindu-se integral această necesitate în raport cu cerințele copilului, reducându-se însă aportul de săruri minerale și de alimente ale căror componente pot determina creșterea natriemiei, cloremiei și a presiunii osmotice plasmatice: laptele de vacă, legumele, fructele, ciocolata, cacao, conservele.

În formele când modificările biologice nu pot fi stăpânite prin regim dietetic, pot fi administrate periodic unele medicamente cu acțiune diuretică de tipul Hidroclortiazidei în doză de 1,5-2 mg/kg/24 de ore, suplimentându-se aportul de K până la 4 mEq/kg corp /zi. Efectul este mai pronunțat la metoda de tratament asociat cu Hidroclortiazidă și Indometacină în doză de 2 mg/kg pe zi fiecare. Așa tratament sporește reversarea manifestărilor clinice, însă trebuie de luat în considerare că tratamentul îndelungat cu Indometacină poate duce la afectarea țesutului tubulointerstițial al rinichilor.

În ultimul timp se propune folosirea în tratamentul diabetului insipid pitresino-rezistent a Amiloridului (20-10 mg/1,73 m²/24 de ore împreună cu Hidroclortiazida (2 mg/kg/zi). Amiloridul blochează Na⁺ în canalele membranei epitelului tubului colector influențând acțiunea Hidroclortiazidei și restabilește bilanțul de potasiu, preîntâmpinând astfel hipokaliemia.

c) Diabetul salin renal

Definiție. Diabetul salin renal este o tubulopatie ereditară cu tip de transmitere autozomal recisiv, legată de sex. Are la bază o insuficiență a reabsorbției facultative de sodiu cu caracter familial și interesează numai sexul masculin.

Etiologie. Insuficiența reabsorbției facultative de sodiu poate fi cauzată

de o lezare funcțională a epitelului tubului distal la baza căruia stă scăderea sensibilității receptorilor celulelor epiteliale față de Aldosteron și Dezo-corticosteron.

Patogenie. Împreună cu Na organismul pierde cantități mari de lichid și ca rezultat se dezvoltă o istovire salină, exicoză, distrofie. Concentrația Na în sânge permanent este mai jos de 130 mmol/l. Hiponatriemia și hipovolemia stimulează secreția aldosteronului, însă necătând la majorarea funcției mineralocorticoizilor în scoarța glandelor suprarenale, reabsorbția Na în tubii renali distali rămâne scăzută.

Tabloul clinic. Se manifestă deja în primele zile de viață când apar poliuria, polidipsia, anorexia, adinamia, hipotonia. Mai târziu se observă retard fizic și psihic.

Diagnosticul se bazează pe datele anamnestice, manifestările clinice în raport cu modificările biologice.

Diagnosticul diferențial se face cu hipoadosteronismul.

Tratamentul. Terapia de bază constă în folosirea în cantități suficiente a clorurii de sodiu per os.

Pentru a determina cantitatea de sodiu necesară pentru corecția hiponatriemiei se recomandă de folosit următoarea formulă:

$$\text{Na exprimat în mmol/l} = (140 - n) \times 1/5 \text{ din greutatea corpului (în kg),}$$

unde n - concentrația Na în serul sanguin în mmol/l.

Într-o 100 ml de soluție izotonică de 0,85% de NaCl se conțin 14,5 mmol/l de Na. Pentru corecția deficitului pronunțat de Na este necesar de folosit soluții de NaCl mai concentrate – de 2 % (sol. de NaCl de 2 % conține 34 mmol de Na în 100 ml). Luând în considerare că deficitul de Na este asociat de insuficiența vasculară, se folosesc Cordiamin, Mezaton. Tratamentul descris urmărește anihilarea tuturor tulburărilor clinice și biochimice cu îmbunătățirea stării generale, reluarea creșterii staturo-ponderale și reactivarea dezvoltării psihomotorii. Apariția unor episoade infecțioase acute cu vomă și diaree impune o creștere a aportului de clorură de sodiu în tratament.

6. 2. Tubulopatii cu osteopatii

a) Diabetul renal fosfaturic

Definiție. Este o tubulopatie ereditară autozomală dominantă legată de cromozomul X, care are la bază dificultăți de reabsorbție a fosforului anor-

ganic la nivelul tubilor proximali. Afecțiunea are un caracter familial cu predominarea sexului masculin, bărbații transmitând-o numai fiicelor, iar femeile ambelor sexe.

Mecanismele de dezvoltare a procesului. Sunt presupuse următoarele mecanisme de dezvoltare a procesului:

1. Dereglări metabolice ereditare ale vitaminei D la nivelul ficatului și rinichilor care influențează dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar.

2. Anomalia de structură a proteinelor care participă la transportul fosfaților în tubii proximali.

3. Defect primar de transport a fosfaților în intestinul subțire și tubii proximali renali.

Tabloul clinic. Până în prezent sunt descrise 3 forme clinice:

- forma comună de rahitism vitaminorezistent hipofosfatemice;
- osteomalacie cu hipofosfatemie vitamino-D-rezistentă;
- hipofosfatemia asimptomatică a femeilor.

Manifestările clinice apar de cele mai multe ori după primul an de viață când devin din ce în ce mai evidente deformațiile osoase, care îmbracă aspectul cunoscut din rahitismul carențial fără să se corecteze la tratamentul obișnuit al acestuia. Cele mai importante modificări osoase interesează coloana vertebrală, bazinetul și oasele membrelor inferioare, afectând prin deformațiile consecutive, poziția lor normală și mersul. Pentru fete, mai târziu, deformațiile bazinetului pot fi considerate drept cauză a unor nașteri patologice. Modificările osoase sunt asociate de semne generale – moleșală, slăbiciune, adinamie, tardivitatea dezvoltării psihomotorii.

Modificările biologice evidențiază scăderea fosfatemiei cu valorile constant normale ale calcemiei. Fosfatazele alcaline sunt normale sau ușor crescute. Clearance-ul fosforului este foarte crescut pe când valorile clearance-ului calciului sunt mult mai scăzute. Examenul de urină, afară de fosfaturie crescută și calciurie scăzută, nu prezintă nici o altă modificare patologică.

Diagnosticul diabetului renal fosfaturic se bazează pe datele rezultate din informațiile anamnestice privind existența în familie a unor cazuri asemănătoare la membrii de sex masculin sau a unor hiperfosfaturii la mamă sau surori, tardivitatea apariției rahitismului, modificările caracteristice și lipsa de răspuns la tratamentul cu doze obișnuite de vitamina D.

Diagnosticul diferențial se face cu toate formele de rahitism vitamino-D-rezistent din cursul altor tubulopatii sau afecțiuni renale.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu rahitismul carențial, sindromul De Toni-Debre-Fanconi, acidozele tubulare, rahitism în sindromul malabsorbției, maladii renale.

Evoluția bolii are caracter cronic. După pubertate se înregistrează spontan o ameliorare până la aspectul radiologic normal al structurilor oaselor. Maladia nu evoluează niciodată spre insuficiență renală cronică.

Tratamentul diabetului renal fosfaturic constă în administrarea zilnică a fosforului 500-600 mg/zi, calciului și vitaminei D.

Fosforul se administrează sub formă de sare a acidului fosforic, aproximativ 1-3 g pe zi. Vitamina D în doze mari (25000-100000 UA/zi ori Calcitriol 0,5-1,5 µg/24 de ore).

Adaptarea se va face măbind progresiv cantitatea de vitamină D până la scăderea fosfotazei alcaline și creșterea fosfatemiei sub controlul reacției Sulckowitsch.

b) Sindromul De Toni-Debre-Fanconi

Definiție. Sindromul De Toni-Debre-Fanconi prezintă o tubulopatie ereditară cu insuficiență tubulară proximală complexă în cadrul căreia este afectată reabsorbția fosfaților, glucozei, aminoacizilor și bicarbonaților. Sindromul a fost descris aproape concomitent de cei trei autori în perioada dintre anii 1931-1934.

Etiologia. Din punct de vedere etiologic au fost individualizate trei forme ale acestui sindrom:

1. *Forma ereditară* care îmbracă un caracter familial cu transmitere autozomal recesivă, cu expresivitate variabilă.

2. *Forma primară sau idiopatică* fără etiologie precizată (forma clasică descrisă de autori).

3. *Forma secundară* a unor boli reno-urinare (sindrom nefrotic, malformații ale căilor urinare), boli metabolice (glicogenoza, cistinoza ș. a.), intoxicațiile subacute (plumb, metale grele, tetracicline).

Morfologia se caracterizează prin următoarele schimbări:

1. Tubul contort proximal scurtat, legătura dintre glomerul și tubul proximal se face printr-un segment îngust, atrofiat, comparat cu un "gât de lebădă".

2. Atrofia și sclerozarea glomerulilor.

3. Schimbări degenerative ale celulelor tubului proximal.

4. Hiperplazia și hipertrofia complexului juxtaglomerular.

Modificările biologice. Acest sindrom se caracterizează biologic

printr-o glucozurie fără hiperglicemie, o proteinurie cu hiperamino-acidurie în absența unei hiperaminacidemii, printr-o acidoză renală tubulară proximală cu bicarbonaturie, pierderi de Na și K, care angajează o hipokaliemie și eventual o hiperfosfaturie.

Formele clinice. După momentul debutului bolii deosebim:

1. Forma infantilă (a copilului).
2. Forma adultului (la care debutul se produce în jurul vârstei de 4 ani).

Manifestările clinice ale formelor primitive apar foarte devreme. Deja în primele luni de viață poate fi remarcată creșterea staturo-ponderală a copilului urmată de apariția semnelor unui rahitism vitamino-D-rezistent (după vârsta de sugar). În scurt timp se instalează nanismul, iar în timp insuficiența renală. Manifestările renale apar de fapt foarte devreme, însă poliuria cu izostenurie este greu recunoscută la sugari.

Evoluția bolii. Evoluția formelor primitive este condiționată în principal de complexitatea și gradul tulburărilor mecanismelor de transport de la nivelul tubilor, severitatea lor variind de la caz la caz. Se descriu cazuri care evoluiază în timp, la vârsta adultă recidivează, altelea îmbracă un caracter progresiv spre o insuficiență renală ireversibilă.

Tratamentul acestui sindrom este orientat spre corectarea tulburărilor fiziopatologice printr-un regim igienico-dietetic adecvat și o medicație prin care să se combată acidoza, prin soluții alcaline și carențele instituite, respectiv hipokaliemia, prin săruri de potasiu, hipocalciemia și rahitismul prin doze mari de vitamina D începând cu 10000-20000 UA în zi și treptat măbind până la 100000 – 150000 UA pe zi. Se folosesc cure de tratament cu Oxidevit (0,5-1,5 μg/24 de ore), Calcitriol (0,5-1,5 μg în 24 de ore).

Dietoterapia prevede limitarea bucatelor din carne, folosirea pe larg a legumelor (cartofi, varză și alte legume care conțin potasiu). Folosirea lichidului nu va fi limitată. Durata tratamentului cu vitamina D, Oxidevit ori Calcitriol se apreciază după manifestările clinice și datele de laborator (concentrația Ca, P și activitatea fosfatazei alcaline, calciuria și fosfaturia). Corecția acidozei se face cu soluție de 4% de NaHCO_3 în doză de 3-5 ml/kg/24 de ore. Se folosesc pe larg amestecul citric, Salimoc, Blemaren ș.a.

c) Rahitismul vitamin-D-dependent (rahitismul pseudo-vitamin-D-deficit)

Definiție. Rahitismul vitamin-D-dependent prezintă o boală ereditară

cu mod de transmitere autozomal recesiv. Se consideră că la baza bolii stă defectul genetic de sinteză în rinichi a 1,25 –dihidroxicolecalciferolului (calcitriolul), sau insensibilitatea de origine genetică a organelor “țintă” față de metabolitul hormonal activ 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Patogenia. Deficitul calcitriolului duce la scăderea absorbției Ca și P în porțiunea superioară a intestinului subțire și ca rezultat apare hipocalciemia, care influențează sinteza parathormonului – hiperparatireoidism și dereglări metabolice ale calciului și fosforului, iar ca urmare apar schimbări din partea sistemului osos caracteristice rahitismului carențial. Deosebim 2 variante ale rahitismului D-dependent: la baza primei variante stă defectul sintezei 1,25 (OH)₂ D₃ (Calcitriol) în rinichi, iar a doua variantă se determină prin scăderea sensibilității organelor “țintă” față de Calcitriol.

Tabloul clinic. Semnele bolii apar deja în primul an de viață și sunt asemănătoare cu clinica rahitismului dobândit carențial.

Schimbările biochimice sunt hipocalciemia, normo- ori hipofosfatemia, activitatea fosfatazei alcaline crescută, hiperaminaciduria.

Caracteristic pentru rahitismul vitamin-D-dependent este lipsa eficacității tratamentului cu doze obișnuite de vitamina D.

Tratamentul. Luând în considerare că în patogenia bolii rolul principal îl joacă deficitul sintezei calcitriolului în rinichi, se aplică tratamentul de substituție cu Calcitriol ori Oxidevit. Oxidevitul se folosește în doză de 0,5-3 μg/24 de ore, iar Calcitriolul în doză de 0,5-1 μg/24 de ore. Din cauza efectului slab, se folosesc doze mari de vitamina D până la 30000-50000 UA/24 de ore. Paralel se administrează preparate de calciu și fosfor, amestec citric. Terapia cu vitamina D se face sub controlul clinic și determinarea în dinamică a calciului și fosforului în sânge și urină.

d) Acidoza tubulară renală

Definiție. Acidoza tubulară renală este un sindrom care se caracterizează printr-o acidoză metabolică hipercloremică determinată de scăderea capacității tubilor renali de a menține în limitele normale nivelul plasmatic al HCO₃ și respectiv de acidularea a urinei ori printr-o anomalie de reabsorbție a bicarbonaților în condițiile unei capacități normale de filtrare glomerulară.

Clasificarea. Acidoza tubulară poate fi de origine distală, denumită tipul clasic sau I, și acidoza tubulară proximală sau tipul II.

Totodată acidozele tubulare pot fi primare sau secundare unor boli sistemice sau unor intoxicații cu substanțe toxice sau medicamentoase.

Formele primare de acidoză distală tubulară renală sunt boli ereditare cu mod de transmitere recesiv în cazurile de debut în prima copilărie și autozomal dominant cu debutul la pubertate sau mai târziu și cu o incidență mai crescută la fete. Formele proximale primare se întâlnesc mai rar și predomină la băieți.

Printre cauzele determinante ale formelor de tip distal și secundar pot fi citate transplantul renal, nefrocalcinosa datorată hiperparatiroidismului, intoxicație cu vitamina D, malnutriția, pielonefrita.

Formele secundare de tip proximal sunt determinate de cistinoză, sindromul Lowe, intoxicație cu metale grele, galactozemie, boala Wilson-Konovalov, celiachia, sindromul Alport.

Tabelul 28

Semnele principale în acidoza tubulară renală I și II

(după M. Игнатова, Е. Вельтищев, 1989)

Criterii	Tipul I, distal	Tipul II, proximal
Acidularea urinei	Dereglată permanent, pH urinei nu mai jos de 6,8	Nu-i dereglată, pH urinei poate fi mai jos de 6,5.
Excreția H^+ (aciditate filtrabilă, amoniu)	Intotdeauna scăzută considerabil	Nu-i dereglată, adecvată regimului alimentar
Pragul renal de eliminare a bicarbonatului	Normal (23 mmol/l)	Considerabil scăzut (19-20 mmol/l)
Excreția bicarbonaților cu urina	Normală 0-1-2 % din ultrafiltratul glomerular	Mărită considerabil, aproape 10% din ultrafiltratul glomerular
T_m a bicarbonaților	Intotdeauna normală	Scăzut ori normal
Ereditate	Este de genăză ereditară cu mod de transmitere dominant, legat de cromozomul X	Apare sporadic, suferă exclusiv băieții de vârstă fragedă
Terapia	Doza de bicarbonat necesară pentru corecție se determină în dependență de introducerea H^+ alimentar (2-3 mmol/l de bicarbonat pe zi)	Doze mari de bicarbonat (5-10 mmol/kg în 24 de ore și mai mult)
Complicații	Nefrolitază, nefrocalcinoză, calciurie, osteomalacie, nefrită interstițială, uremie	Pot lipsi, cu excepția retardului fizic și calciurie moderată

e) Acidoza tubulară distală

Este determinată în primul rând de alterarea (scăderea) capacității de eliminare normală a ionilor de H^+ . Se realizează o scădere a secreției de amoniac și aciditate filtrabilă. Celulele tubulare distale nu sunt capabile să asigure un gradient normal de concentrație a H^+ între mediul citoplasmatic propriu și ultrafiltratul tubular în anomalia carboanhidrazei.

Tabloul clinic. Acidoza tubulară distală clinic se manifestă după vârsta de 2 ani prin anorexie, vărsături, stări de deshidratare, hipokaliemie, hipercalciurie care duc la rahitism, nefrocalcinoză, nefrolitiază, insuficiență renală și apoi la moarte.

Sindromul Albright-Buttler reprezintă forma cea mai severă a acestui tip de acidoză tubulară caracterizându-se printr-un debut obișnuit insidios, posibil și în perioada de sugar, dar cel mai frecvent după această vârstă. Primele manifestări fiind cele digestive: anorexia, vărsăturile și setea intensă. Ulterior aceste manifestări se intensifică, asociindu-se poliuria, starea de oboseală, hipotonia musculară, tulburări respiratorii și manifestările osoase de tipul rahitismului, care se accentuează în timp, evidențiindu-se și prin examenele radiologice.

Modificările biologice sanguine arată întotdeauna o acidoză metabolică hipercloremică, însoțită de hipocalciemie, hipofosfatiemie cu creșterea fosfatazelor alcaline, iar modificările urinare cu pH-ul crescut, prin scăderea acidității filtrabile și a citraturiei, hiperkaliurie și hipercalciurie.

Evoluția și prognosticul sunt nefavorabile ca urmare a insuficienței renale și a complicațiilor enumerate care duc întotdeauna la un sfârșit letal.

Tratamentul acidozei tubulare distale constă în administrarea alcaliilor, respectiv a bicarbonatului de sodiu în doze de 2-3 mEq/kg/24 de ore. Durata tratamentului depinde de formă. În formele ereditare primare substanțele alcaline vor fi folosite toată viața. Regimul alimentar va fi sărac sau lipsit de sare, fără restricții de apă și compensat la necesitate cu săruri de K.

Se recomandă profilaxia infecțiilor și mai ales a celor urinare. Combaterea infecțiilor urinare se va efectua cu antibiotice și nu cu sulfamide, care împiedică schimbul ionic.

f) Acidoza tubulară proximală

Definiție. Este o tubulopatie ereditară determinată în principal de dificultățile de reabsorbție a bicarbonaților cu hipercloremie, filtrația glomerulară și funcția de acidifiere a tubilor distali păstrată.

Acidoza tubulară proximală apare sporadic și se întâlnește excepțional la băieți de vârstă fragedă.

Tabloul clinic. Clinic boala se poate manifesta încă din perioada de sugar. Deja în primele luni de viață apare periodic voma, febra nemotivată de scurtă durată, dezvoltarea fizică întârziată, acidoză hipercloremică cu alterarea stării generale, lipsită însă de leziuni osoase, nefrocalcinoză sau hipokaliemie.

Sindromul Lightwood (Laitvud) prezintă o formă particulară tranzitorie a acidozei proximale, caracterizându-se prin debut în perioada de sugar, alterarea stării generale, acidoză metabolică, hipercloremică, anorexie, vărsături, constipație, pH-ul urinar crescut, evoluție favorabilă.

Tratamentul formelor proximale de acidoză tubulară constă în administrarea cât mai timpurie și pe o perioadă îndelungată (de câteva luni) a bicarbonatului de sodiu în doze de 10mEq/kg corp în 24 de ore, în 3 prize pe zi în alternanță cu o soluție citrică tampon, putându-se folosi și unele diuretice de tipul Hidroclortiazidei cu adaosul obligatoriu al potasiului.

Prognosticul acestor forme este favorabil dacă nu este condiționat de bolile sau sindroamele determinate.

6.3. Tubulopatii cu urolitiază

a) Cistinuria

Definiție. Cistinuria este o anomalie familială determinată de un defect al activității tubulare proximale renale în care este alterată reabsorbția cistinei, lizinei, argininei și ornitinei. Anomalia este de origine genetică cu mod de transmitere variat: dominant sau autozomal recesiv, homo- sau heterozigot.

Tabloul morfologic este prezentat de un proces inflamator al rinichilor cu caracter de nefrită interstițială, pielonefrită ori urolitiază.

Tabloul clinic. Debutul cistinuriei poate avea loc la orice vârstă, dar mai frecvent manifestările clinice apar la vârsta de 10-20 de ani și sunt dominate de simptomatologia litiazei cistinice. Aceștia li se asociază deseori și arierația mintală la un număr însemnat de copii, precum și modificări biologice marcate de prezența în urină a unor cantități mari de aminoacizi, în special a cistinei insolubile, ușor de recunoscut în frotiul sedimentului urinar prin aspectul caracteristic al cristalelor sale.

Diagnosticul cistinuriei se pune în baza:

1) simptomatologiei obstrucției căilor urinare prin calculi sau a complicațiilor lor, mai ales infecția urinară;

2) depistării cristalelor caracteristice de cistină în frotiul sedimentului urinar;

3) evidențierii unei eliminări sporite de cistină în urină prin:

a) reacția Brand;

b) reacția Sullivan.

4) evidențierea cristalelor de cistină la examenul corneei cu ajutorul lămpii cu fantă, precum și în punctatul medular.

Tratamentul vizează creșterea solubilității cistinei în urină prin administrarea de lichide în cantități mai mari (până la 2 litri în 24 de ore) atât ziua, cât și noaptea, și a soluțiilor alcaline (apă minerală).

Dieta. Se vor limita proteinele bogate în sulf până la 0,7 mg/kg pe zi (brânza, cașcavalul, carnea, peștele, ouăle, produsele lactate acide, păstăioasele). Se vor folosi pe larg legume (cartofi, varză) și fructe. Luând în considerare, că dieta dată este limitată în aminoacizi esențiali necesari organismului în creștere, dieta strictă este indicată pe un termen scurt (3-4 săptămâni), după care copiii vor primi o hrană obișnuită, însă fără brânză, pește și ouă. Tratamentul medicamentos include hidrocarbonat de sodiu, amestec citric, Diacarb, Hipotiazid. Cu scopul măririi solubilității cistinei, se folosește Penicilamina, α -Mercaptopropionilglicina câte 1-2 g/24 de ore, însă se va lua în considerare efectul advers toxic al preparatelor enumerate.

Pentru a preîntâmpina efectul advers se va folosi Cuprenil (analog al Penicilaminei) în doză mai mică împreună cu membranostabilizatori.

b) Hiperoxaluria

Deosebim hiperoxaluria primară, ori oxaloza, și hiperoxaluria secundară ori benignă.

Definiție. *Oxaloza* prezintă o enzimopatie ereditară rar întâlnită, la baza căreia stau dereglările metabolice ale acidului glioxalic. Se caracterizează prin sinteza intensă și excreția exagerată a acidului oxalic și ca urmare sedimentarea cristalelor oxalatului de calciu în rinichi și alte organe, inclusiv și în retina ochiului. Modul de transmitere este autozomal recesiv, însă sunt cunoscute cazuri de moștenire și de tip dominant.

Clasificarea. Sunt descrise două tipuri de oxaloză.

În tipul I de oxaloză s-a stabilit un deficit al fermentului alanin-

glioxilaminotransferaza și se caracterizează prin excreție sporită de acizi glicolic și oxalic.

Tipul II de oxaloză se caracterizează prin deficitul fermentului D-gliceratdehidrogenaza responsabil de metabolismul serinei. Dereglarea metabolismului serinei duce la mărirea excreției acizilor oxalic și L-glicerinic.

În ambele variante excreția oxalaților depășește 200 mg timp de 24 de ore (norma fiind până la 1 mg/kg corp în 24 de ore).

Hiperoxaluria poate fi recunoscută și după cristalele de oxalat de calciu în forma de plic din sedimentul urinei.

Tabloul clinic este dominat de afectarea rinichilor care se caracterizează prin dezvoltarea timpurie a nefrocalcinozei, nefrolitiazii, nefritei interstițiale care progresează, ducând la insuficiență cronică renală.

Deja la vârsta fragedă apar dureri în abdomen (colici nefritice), mai rar dureri recidivante în articulații însoțite de un proces inflamator al articulațiilor.

Sindromul se caracterizează prin hematurie, leucociturie, proteinurie moderată, însoțite de tabloul clinic al urolitiazii cu tulburări de micțiune și disurie.

Hiperoxalurie secundară

Spre deosebire de oxaloză, hiperoxaluria secundară depășește puțin norma oxaluriei. Majoritatea oxalaților excretați cu urina, se formează în urma proceselor metabolice din aminoacizii serină, glicină, oxiprolină și parțial din acidul ascorbic. O cantitate mică (2% din cantitatea de oxalați din hrană) se absoarbe în intestinul subțire. Hiperoxaluria, ca rezultat al unei absorbții intestinale sporite a oxalaților, se întâlnește în așa boli ca pancreatita cronică, afectarea ficatului și căilor biliare, enterită, intervenții chirurgicale intestinale – ileostomia ș.a. Probabil că în maladiile sus-numite, sporirea absorbției oxalaților din hrană are loc datorită utilizării scăzute a lipidelor, când acizii grași liberi în intestin leagă calciul și astfel se creează condiții favorabile pentru o absorbție sporită de oxalați. Absorbția mărită de oxalați este însoțită de steatoree. În ultimul timp se atrage atenția la posibilitate formării acidului oxalic în rinichi la o activare a proceselor de membranliză. Ca rezultat al distrugerii fosfolipidelor membranei celulare, apar predecesorii oxalaților - serina, fosfații cu care calciul formează săruri insolubile și care se depun în țesuturile moi. Cauzele distrugerii fosfolipidelor

membranei celulare pot fi: ischemia rinichilor, afectarea membranei celulare de substanțe toxice, hipervitaminoza D, activizarea fosfolipazelor endogene ori apariția fosfolipazelor bacteriene, la fel și starea de stres.

I. E. Veltișcev și Ț. A. Iurieva presupun că există "diateza oxalică" cu transmitere ereditară poligenă. Marcherii "diatezei oxalice" la copii sunt: fosfolipiduria, excreția mărită cu urina a etanolaminei, activizarea fosfolipazei-C în urină și majorarea concentrației de oxalați în urină, precum și a fosfaților (norma fosfaților 0,01-0,04 gr/kg corp/24 de ore).

După părerea lui I. E. Veltișcev și Ț. A. Iurieva, dereglările metabolice menționate dăturează instabilității membranei celulare a nefronului, care influențează formarea oxalaților în rinichi. Din punct de vedere clinic nefropatia oxalică secundară se depistează mai frecvent la copii prin diateză atopică, boli alergice, patologia căilor biliare, distonia vegeto-vasculară și se caracterizează prin dureri recidivante în abdomen, semne de nefrită interstițială, urolitiază ori pielonefrită. Sindromul urinar include proteinurie moderată, hematurie, oxalurie, bacteriurie. La 1/3 din bolnavi are loc nicturia, hipotonia. În serul sanguin se depistează hipercolesterinemia, hiper- α_2 -globulinemia.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice și de laborator. Indicele principal este excreția sporită a oxalaților cu urina (mai mult de 1 mg/kg corp/24 de ore).

În patologia descrisă mai sus nu este inclusă majorarea tranzitorie a oxalaților în urină întâlnită în hipovitaminozele A, B, E ori folosirea hrăni bogate în oxalați care dispare ușor după corecția dietei și tratamentul hipovitaminozei.

Tratamentul. Dieta va micșora efortul funcțional al aparatului tubular al nefronilor. Din dietă se vor exclude produsele alimentare bogate în oxalați și vitamina C (sfecla, roșiile, salata, spanacul, măcrișul, pătrunjelul, cacao, ceaiul concentrat, ciocolata, coacăza, agrișul, măceșul). Se vor limita vădit laptele și brânza de vaci. În caz de oxalurie pronunțată timp de 2-3 săptămâni se vor consuma cartofi și varză la care se adaugă smântână, ulei vegetal ori unt, pâine albă, fructe (pulpă de caise uscate, pere, prune). O deosebită atenție necesită respectarea regimului de băut. Cu scopul de a mări diureza se indică cantități mari de lichid (400 ml la 1,73 m² fiecare 6 ore, ceea ce prezintă aproape 15 ml lichid la kg corp fiecare 6 ore. Se recomandă de băut pe noapte 200-400 ml de apă minerală alcalină care preîntâmpină cristalizarea diferitelor săruri (în timpul nopții urina este mai concentrată).

Cu scopul de a stabiliza membrana celulară a aparatului tubular se folosesc pe larg antioxidanți – vitamina E, preparate de potasiu, magneziu și vitamina B₆ (20-40 mg în 24 de ore) timp de 10 – 30 zile. În caz de oxalurie primară doza vitaminei B₆ se va mări până la 700 mg în 24 de ore și se va administra un timp mai îndelungat. La fel se folosește Artimizol (3-5 picături pe zahăr), Dimifosfon (30 mg/kg corp/ 24 de ore), Margulit, amestec citric.

Ă. A. Iurieva recomandă Xidifon care formează complexe solubile în urină și stabilizează membrana celulară a aparatului tubular. Doza este de 10-20 mg/kg corp/24 de ore în 2 prize per os, preparatul se folosește sub formă de soluție de 2%. Când hiperoxaluria este însoțită de steatoree se folosește în tratament Lactatul de calciu, Colestiramina împreună cu Pancreatina.

c) Xantinuria ereditară

Definiție. Xantinuria ereditară este o anomalie rar întâlnită, o eredopatie autozomal-recesivă caracterizată prin deficitul ficatului și intestinului în xantin-oxidază. În acest fel este blocată oxidarea xantinei și hipoxantinei în acid uric, ceea ce induce eliminarea cu urina a unor cantități foarte mari de xantină și hipoxantină.

Tabloul clinic. Litiiza urinară este elementul clinic al acestei afecțiuni la copil și se manifestă prin: hematurie macroscopică sau microscopică, cristalurie, eliminarea în urină de calculi caracteristici (mici, ovali, de consistență moale, de culoare brună cu structura laminară). Calculii sunt radiotransparenți. Pot da accidente obstructive ale căilor urinare. Componenta xantică a calculului poate fi identificată prin cromatografie și cristalografie în raze X.

Normal eliminările de xantină urinară sunt de 5-8,6 mg/24 de ore. În xantinuria ereditară se întâlnesc valori de 100-600 mg/24 de ore. Dozarea activității enzimactice a xantinoxidazei se determină pe fragmentele tisulare obținute prin biopsia mucoasei jejunale.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele biochimice și tabloul clinic.

Evoluția și prognosticul sunt benigne, litiiza ducând rareori la accidente obstructive sau complicații infecțioase.

Profilaxia litiazei impune:

1. Regim alimentar sărac în nucleoproteide purinice (eficacitate discutabilă).

2. Asigurarea unei diureze abundente.

3. Alcalinizarea pe termen lung a urinei (eficacitate discutabilă).

d) Hiperglicinemiile cu glicinurie

Definiție. Hiperglicinemiile sunt dezordini metabolice caracterizate de creșterea în cantități anormale a glicinei în sânge și urină, determinate de diferite deficite enzimatice. În majoritatea cazurilor se constată un deficit de propionil-CoA-carboxilază. Transmiterea este autozomal-recesivă.

Hiperglicinuria cu cetoză. Este apreciată de J. Boisse ca un sindrom biologic heterogen cu etiologie multiplă în care hiperglicinemia este secundară inhibiției reacției de transformare a glicinei în serină prin acizi organici (derivați ai aminoacizilor ramificați).

Tabloul clinico-biologic caracteristic diferitelor deficiențe enzimatice este relativ omogen, fapt ce justifică denumirea comună de hiperglicinemie cetonică. Debutul are loc în perioada neonatală (uneori din primele ore de viață) cu vărsături. În perioada de stare, se asociază polipneea, coma, hipertonia, ataxia, convulsiile.

Biologic se constată acidocetoză, hiperglicinemie, glicinurie 0,5-1 g/24 de ore. Radiografia de schelet poate evidenția osteoporoză difuză. La examenul hematologic se constată leuco-, neutro- și trombocitopenie. Evoluția este de obicei fatală în decurs de câteva zile sau săptămâni.

În formele cu evoluție trenantă boala capătă un caracter ciclic cu episoade acute, repetate de acidocetoză declanșate de obicei de infecție, însoțite de manifestările clinico-biologice descrise anterior, în timp constituindu-se o severă retardare psihomotorie, statutaro-ponderală și osteoporoză.

Diagnosticul este sugerat de tabloul de detresă neurologică neonatală severă cu examen clinic negativ; acidocetoză. Confirmarea diagnosticului se face cromatografic și enzimologic.

Tratamentul constă în prescrierea unui regim sărac în proteine (0,5 g/kg corp pe zi), suplimentat cu aminoacizi tolerați de bolnavi (evitarea precursorilor față de blocul enzimatic), tamponarea acidozei metabolice și perfuzii glucozate intravenos.

Hiperglicinemia fără cetoză este o anomalie autozomală recesivă mult mai frecventă decât forma cu cetoză, caracterizată de asemenea de creșterea anormală și constantă a glicinei în sânge, urină și lichidul cefalorahidian. Se presupune a fi consecința unor dezordini enzimatice privind scindarea primară a glicinei (deficitul enzimatic la nivelul sistemului de clivaj a glicinei – enzima de clivaj a glicinei în CO_2 și acid hidroximetiltetrahidrofolic, uneori se poate asocia și hiperamonemia).

Manifestările clinice pot avea un debut precoce în perioada neonatală, fiind dominate de o simptomatologie neurologică gravă, pe primul plan situându-se convulsiile, starea letargică și coma. După depășirea acestei etape devin severe sechelele neurologice care se continuă sub formă de encefalopatii convulsivante cu retard mintal foarte accentuat. Formele de debut tardiv au o evoluție progresivă, fiind lipsite de caracterul episodic întâlnit în formele cu cetoză.

Tratamentul se limitează la un regim hipoproteic, diete sărace în glicină și serină, precum și administrarea unor așa medicamente ca: benzoatul de sodiu sau acidul acetilsalicilic, care au o acțiune de conjugare a glicinei.

Capitolul 7. Insuficiența renală acută (I.R.A.)

Definiție. I.R.A. este un sindrom nespecific, ce se dezvoltă ca rezultat al dereglărilor funcției homeostazice a rinichilor și poate fi de tip tranzitoriu sau ireversibil, prin afectarea preponderentă a canalelor renale și țesutului interstițial. Frecvența I.R.A. constituie 5 % din copiii spitalizați în stare gravă cu diverse patologii. Până la terapia de hemodializă frecvența mortalității era de la 20 până la 80 % din cazuri, în dependență de etiologie. O clinică manifestă a I.R.A. este prezentă în cazurile când diureza constituie 1/3-1/4 din volumul urinei diurne, în funcție de vârstă.

Diureza minimă în oligurie timp de 24 ore în funcție de vârstă:

10 zile – 80 ml	4 ani – 210 ml
2 luni – 140 ml	7 ani – 250 ml
1 an - 140 ml	14 ani – 420 ml

Criteriile de diagnostic a I.R.A. sunt:

a) *Oligoanuria* - diureza mai mică 300 ml/m²/ în 24 de ore sau 10 ml/kg/ în 24 ore.

Anuria – diureza mai mică de 60 ml/m²/în 24 de ore sau 50 ml/ în 24 de ore.

b) *Tulburările hidro-electrolitice ale echilibrului acido-bazic* (cele mai caracteristice fiind hipercaliemia și acidoza metabolică).

c) *Elevarea substanțelor azotate* (retenția de creatinină, acid uric, uree, fosfați și urați în sângele bolnavului).

Tabelul 29

Etiologia I.R.A.

Cauzele insuficienței renale acute		
Prerenale	Renale	Postrenale
Hipovolemia	Glomerulonefrita	Uropatiile obstructive
Combustiile	Necroza țesutului medular renal	Tumorile
Hemoragiile	Sindromul hemolitico-uremic	Calculii renali
Deshidratarea acută	Nefrita interstițială	Refluxul renal
Hipotensiunea	Tumorile	Ureterocele
Septicemia	Hipoplazia / displazia	Obstrucția vaselor renale – tromboza venei renale
Sindromul CID	Nefrita ereditară	Traumatismul
Insuficiența cardiacă severă	Anomaliile rinichilor	

Structura etiologică a I.R.A. în dependență de vârsta copilului

Nou-născuți

1. Hipoxia și asfixia severă.
2. Pneumopatiile.
3. Infecția generalizată intrauterină și postnatală.
4. Infecția generalizată – micoplasma.
5. Uropatiile obstructive congenitale.
6. Deshidratarea acută.
7. Traumele reno-vasculare.
8. Tromboza venelor renale.

Mecanisme patogenice. Agenții patogeni acționând la nivelul tubului renal perturbază reabsorbția ionică (în special Na). O cantitate crescută de Na prezentă în urină ajunge la nivelul tubului contort distal și este sesizată la nivelul macula densa. Prin mecanisme hormonale (renin-angiotensină) se produce șuntarea sângelui din regiunea corticală în cea medulară și vasoconstricția arteriolei renale aferente. Ca rezultat are loc întreruperea “secundară” a filtrării glomerulare renale – oliguria și celelalte tulburări.

Tabelul 30

Structura etiologică a I.R.A. în dependență de vârsta copilului

Vârsta copilului		
1 lună – 3 ani	3-7 ani	7-14 ani
1. Sindromul hemolítico-uremic	1. Afecțiunile virale și bacteriene ale rinichilor (gripa, iersinioza)	1. Vasculitele sistemice (lupusul eritematos)
2. Toxicoză infecțioasă	2. Nefrita interstițială (intoxicații)	2. GN malignă (subacută)
3. Pierderi electrolitice severe (hipokaliemie, alcaloză metabolică)	3. Șocul (anhidremic, septic, combustional, traumatic, transfuzional)	3. Șocul

Ca rezultat al schimbărilor hemodinamice în rinichi, blocării intravasculare a circuitului renal, schimbărilor tubulo-interstițiale se dezvoltă:

1. Ischemia renală, necroza acută a canalelor renale.
2. Anorexia țesutului renal, care duce la necroza celulelor epiteliale cu dereglarea reabsorbției în canalele renale.
3. Acțiunea toxică a diverselor toxine asupra țesutului renal – parenchimului.

4. Acțiunea alergică a diferitelor medicamente asupra țesutului renal.

5. Sindromul coagulării intravasculare diseminate.

Fiziopatologia insuficienței renale acute.

Întrucât în cazurile prerenale, funcția tubulară nu este afectată, nefronii lezați funcționează în condiții de dezechilibru glomerulo-tubular, reabsorbție pronunțată a electroliților și apei, rezultatul fiind oligoanuria și incapacitatea rinichilor de a epura mediul intern.

Cauzele postrenale duc la scăderea presiunii eficiente de filtrare, ceea ce determină încetarea filtrării glomerulare și scoateră din funcție a nefronilor.

Patohistologic se constată:

– schimbări structurale în rinichi: preponderent în tubi (edemul epiteliului, degenerarea, necroza, ruperea membranei bazale, dilatarea lumenului canalelor și prezența în ele a cilindrilor roșii sau cafenii);

- schimbări patologice în interstițiu – edem pronunțat, infiltrația limfocitară, stază vasculară.
- schimbări în vase – microtromboze, spasmul vaselor.

Schema 5

Manifestările clinice în insuficiența renală acută

- a) Acțiunea agenților cauzali (ex.:
Modificările extrarenale determinate
de substanțele nefrottoxice
- b) Acțiunea factorilor "precipitanți
(deshidratare acută, șoc, etc.

← Agenți cauzali

↓
Mecanisme patogene

↓
Scoaterea brutală din funcție
a nefronilor, unităților funcționale
(tulburarea fizio-
patologică centrală)

←
Oligoanuria

- c) Perturbările biochimice
caracteristice insuficienței
renale acute

→ Incapacitatea rinichiului de a-și
exercita rolul de control al ho-
meostazei mediului renal

→ Retenția apei și/sau tulburări ale
echilibrului mineral (hiponat-
riemie, hipokaliemie, hipomag-
neziemie, etc.)

→ Tulburări ale echilibrului acido-
bazaic

→ Retenția produșilor de catabolism
azotat și a altor cataboliți ai
proteinelor (creșterea azotului
neproteic sanguin, a ureei, crea-
tininei, acidului uric, retenția de
sulfați, fosfați).

Microscopic se atestă mărirea permeabilității membranei bazale glomerulare, semne de încărcare slabă a capilarelor.

Conform datelor prezentate de Lopatchin, I.R.A. se dezvoltă la pacienții la care tubii renali sunt afectați în 70 % din cazuri (sau 2/3).

Perioada de regenerare a epiteliului renal este de la 2 săptămâni până la 6-7 luni, când se restabilește funcția nefronului.

Particularitățile clinice:

a) *Oligoanuria* – este prezentă în perioada de stare a I.R.A.;

b) *Semnele de retenție hidrosalină:*

- creșterea în greutate a copilului;
- edem interstițial (al feței, trunchiului și periferic);
- supraîncărcarea cardiovasculară, hepatomegalie, tahicardie,

hipertensiune arterială;

- ascită;
- hidrotorax;
- edem pulmonar acut în stări severe.

c) Hipertensiunea arterială este prezentă în caz de:

- G.N.A. postinfecțioasă;
- combustii;
- sindromul hemolítico-uremic;
- nefropatii obstructive;
- pielonefrită acută.

d) Acidoza se manifestă clinic prin – polipnee acidotică (tahipnee inspiratorie)

e) Hipercaliemia – tulburări cardiace – aritmie extrasistolice ventriculare, fibrilație, oprirea cordului în diastolă.

Stadiile I.R.A.

I. De debut – durcază 6-24 de ore. În clinică prevalează manifestările maladiei de bază care au dus la I.R.A. și reducerea diurezei. Este prezentă simptomatologia șocului, caracterizată prin diminuarea filtrației glomerulare din cauza insuficienței vasculare renale. Se micșorează diureza, dar funcția de concentrație a urinei rămâne în normă (sau < 1014-1015).

II. Oligoanurică – durată până la 3 săptămâni. Apare după 1-2 zile. Clinic predomină afectarea tuturor organelor și sistemelor: oligoanurie, edeme, majorarea masei corporale, dereglarea metabolismului hidro-electrolitic și hiperhidremia.

Deoarece eliminarea reziduurilor se micșorează, iar descompunerea țesuturilor se mărește, se dezvoltă:

- *Hiperazotemia* – miros de amoniac din cavitatea bucală, prurit, dereglări ale somnului, anorexie;
- *Afectarea SNC* – slăbiciuni, cefalee;
- *Afectarea sistemului cardiovascular* – aritmii, tahicardie, majorarea limitelor cordului, hiper- sau hipotensiune;
- *Afectarea sistemului respirator* – dispnee, raluri în plămâni, edem interstițial în plămâni;
- *Afectarea sistemului gastrointestinal* – uscăciune în gură, anorexie, grețuri, vomă, mărirea ficatului, icter, dureri abdominale;
- *Afectarea sistemului urinar* – dureri în regiunea lombară, edeme, proteinurie neevidentă, eritrociturie;
- *Devieri electrolitice*;
- *Anemia* – la toți bolnavii (se micșorează durata vieții eritrocitelor, inhibarea hematopoiezii).

Dereglarea hidro-electrolitică se caracterizează prin: deshidratare sau hiperhidratare.

În stadiul de oligoanurie este prezentă mai frecvent deshidratarea celulară și hiperhidratarea extracelulară.

Simptome caracteristice pentru hiperhidratarea celulară: greață, vomă, cefalee, dereglări psihice, depresie cu trecere în comă, pareză intestinală.

Sindroame caracteristice deshidratării celulare: sete chinuitoare, oligurie, reducerea masei ponderale, astenie, tegumentele surii, halucinații, psihoze.

Sindroame caracteristice hiperhidratării extracelulare: edeme, ascită, hidrotorax, creșterea masei ponderale, afectarea SNC, mărirea tensiunii arteriale, indici de hidremie: anemie, hipoproteinemie, albuminurie, hematocritul micșorat.

Prognosticul depinde de durata stadiului de oligurie:

ușoară – diureza se micșorează: 200-150 ml în decurs de 2-3 zile;

gravă – diureza 150-80 ml în decurs de 10-15 zile;

ireversibilă dacă oliguria continuă până la 20 zile.

În cazul I.R.A este foarte important de a stabili momentele caracteristice hiperpotasiemiei până la 6 mmol/l (N - 3,5-5 μmol/l), un indice precoce fiind schimbările în ECG: unda T-ascuțită, majorarea intervalului PQ, complexul QRS, micșorată unda P și R, micșorat segmentul S-T, unda S adâncă. Peste un timp apar – slăbiciune musculară, anemizarea membrelor

superioare și inferioare, hipo-, areflexia, parestezii, paralizii, convulsii tonice, aritmie. Letalitatea este de 70%.

III. Faza de restabilire a diurezei continuă de la 3-5 zile până la 2-3 săptămâni, cu restabilirea treptată a diurezei și stării generale a bolnavului. La începutul fazei se atestă poliuria (în decurs de 24 de ore se elimină 3-5 l urină), hipoizostenuria, se atestă hiperazotemia de origine necunoscută, cilindriuria, pe parcursul zilelor următoare diureza se micșorează, dispar simptomele de hiperhidratare, azotemia, hipercalcemia, acidoza, se normalizează tensiunea arterială, starea bolnavului se ameliorează.

În cazul când nu se administrează lichidul pierdut de bolnav se poate instala deshidratarea, manifestată prin: sete, tegumente uscate.

Complicațiile ce survin în faza III a I.R.A.:

1. Pericol de deshidratare.
2. Pierderi de sodiu.
3. Hipocalciemie.

Hipocalciemia să manifestă prin adinamie, apatie, slăbiciune, hipotonie musculară.

În caz de combinare a hipocalciemiei și hipomagneziemiei apar semne de disfuncții grave neuro-astenice și neuro-musculare până la comă.

În acest stadiu se poate dezvolta faza de poliurie tardivă cu durată de 2-8 săptămâni. Se asociază infecția cu dezvoltarea: pneumoniilor, distrucțiilor pulmonare, enterocolitelor, sepsisului, ceea ce face ca prognosticul acestor pacienți să fie sever. Letalitatea este de 30%.

IV. Faza de convalescență se stabilește treptat prin normalizarea indicilor de laborator, datelor clinice caracteristice I.R.A., restabilirea funcției rinichilor, dispariția anemiei, normalizarea tensiunii arteriale.

Restabilirea deplină a funcției rinichilor are loc peste 4-6 luni, faza de convalescență constituind 6-24 de luni.

Diagnosticul. Examenele de rutină:

Sângele:

- hemoglobina și morfologia eritrocitelor;
- leucocitele și formula leucocitară;
- numărul trombocitelor;
- potasiul, bicarbonatul de sodiu;
- proteine, albumine, creatinină, uree;
- echilibrul acido-bazic;

- hemocultura.

Urina:

- testul la prezența proteinei și sângelui;
- microscopia: leucocite, eritrocite, cilindri, cristale;
- urocultura;
- osmolaritatea.

Examine:

- radiografia cutiei toracice;
- radiografia abdominală;
- USG rinichilor și vezicii urinare.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1. *Uropatii obstructive* cauzate de calculi, tumoare, infiltrație abdominală, ureea și creatinina majorate, devierile electrolitice lipsesc.

2. *G.N.A. cu sindrom nefritic* – azotemia se menține 2-3 zile, nu este redusă brusc filtrația, nu sunt devieri ale hemostazei, funcția de concentrație renală nu este redusă.

3. *Sindromul hepato-renal* – afectarea simultană a rinichilor și ficatului (hepatită virală, intoxicații, procese toxicoseptice). Este caracteristic icterul, semnele de insuficiență hepatică.

Insuficiența renală acută la nou-născuți

Frecvența acestei patologii este de 6 % la nou-născuții din grupa de risc. În diagnosticarea I.R.A. la nou-născuți este important de a ține cont de:

1. Particularitățile metabolismului în perioada de adaptare, prezența acidozei metabolice fiziologice și azotemiei extrarenale.

2. Starea limitrofă în primele două zile de viață, anuria fiziologică la copiii sănătoși, infarctul uric și edemele la prematuri.

3. În comparație cu maturii la nou-născuți limitele parametrilor filtrației glomerulare, secreției și reabsorbției tubulare sunt mai mici.

Având în vedere aceste date, rezultă că I.R.A. la nou-născut poate fi diagnosticată la 3-4 zile în caz de progresare a uremiei, creatinemiei, reducerii diurezei până la 0,5 ml/kg pe oră.

Formele de manifestare ale I.R.A. sunt diferite, importantă fiind absența cronicizării procesului. Deci, un indice important este nu durata I.R.A., dar vârsta nou-născutului. În primele 3-4 zile de viață predomină I.R. funcțională, care agravează evoluția asfexiei, pneumopatiilor sau sepsisului.

În primele 5-10 zile sunt evidente manifestările hipoxiei, sindromului diseminării intravasculare sub formă de necroză renală corticală sau tubulară. În acest timp se dezvoltă I.R. ca rezultat al trombozei arterelor renale sau ageneziei rinichilor. Spre sfârșitul celei de a 2 săptămâni de viață un factor etiologic important în dezvoltarea I.R.A. este anomalia de dezvoltare – megaurcter, polichistoza, hidronefroza și de asemenea procesele inflamatorii: nefrita apostematoasă, pielonefrita secundară.

Particularitățile clinice ale I.R.A. la nou-născut. Fazele de evoluție a I.R.A. sunt aceleași.

În prima fază tabloul clinic este dominat de manifestarea maladiei de bază. Este foarte important de a observa când manifestările funcționale vor trece în organice, deoarece I.R. funcțională la nou-născut este mai frecventă decât la copiii mai mari.

Diagnosticul diferențial al I.R.A. și I.R. funcționale se efectuează analizând reacția de răspuns a copilului la terapia aplicată și rezultatele examenelor de laborator. Cea mai simplă este cateterizarea vezicii urinare pentru a exclude obstrucția infravezicală care favorizează oliguria, testul la efort hidric: timp de 1 oră se introduce i/v 20 ml/kg glucoză 5% și Na Cl 0,85 % în proporții 3:1 cu indicarea pe parcurs a Lazixului 2-3 mg/kg. În caz de I.R. funcțională diureza va fi > 3 ml/kg în oră. Este contraindicată proba cu efort la nou-născut – cu Manitol (din cauza concentrației micșorate și hiperhidratarea).

Un simptom cardinal în dezvoltarea I.R.A. este reducerea diurezei sub 1 ml/kg oră și ineficiența tratamentului. Oliguria la nou-născuți se caracterizează prin afectarea tuturor sistemelor.

Este important de a evidenția paraclinic gradul de azotemie ce reflectă nivelul de creatinemie, și nu concentrația de uree.

Simptomul clinic de bază este oliguria, însoțită de majorarea azotemiei.

Displazia rinichilor este suspectată în caz de oligoamnios la mamă pe parcursul sarcinii și nașterii, prezența la copil a multor stigme de disemбриogeneză. Toate variantele de displazii sunt însoțite de hematurii, microproteinurii. Uropatiile obstructive se manifestă cu I.R.A. numai dacă sunt bilaterale.

Cauzele de deces la nou-născuți în I.R.A. sunt hiperkaliemia și intoxicația uremică. Este important de menționat că la nou-născuți, în funcție de gravitatea schimbărilor anatomice, în rinichi de la naștere sunt semne caracteristice insuficienței renale.

Profilaxia.

În formele grave:

1. Administrarea la timp a terapiei infuzionale cu stimularea diurezei pentru profilaxia ischemiei.
2. Heparină – 5000 UA x 2 ori, s/c.
3. Cofeină benzoat de sodiu de 10% de la 0,1 – 0,2ml pentru copii de până la 6 luni, până la 0,7 – 1,0 ml pentru cei mai mari (7 –14 ani).
4. Nifedipin, Verapamil – blocatorii canalelor de calciu în celulă.

Tratamentul. Dietoterapia constă în reducerea aportului de proteine până la 1-2 g/kg în 24 de ore în faza de debut al bolii.

În fazele a II–III – reducerea proteinelor până la 0,6 g/kg în 24 de ore, glucidelor până la 18-20 g/kg. Se administrează dieta Giordano-Giovanetti, dieta Borst (unt + zahăr + amidon, se fac gogoase) în cazul anorexiei.

În faza IV – masa nr. 5 după Pevzner.

Tratamentul medicamentos urmărește:

- compensarea circuitului sanguin;
- corecția homeostazei;
- profilaxia complicațiilor;
- readucerea metabolismului la parametri normali.

Tratamentul depinde direct de etiologia maladiei. Întrucât în oligurie este prezentă hiperhidratarea, administrarea de lichid se va face după metoda echilibrului hidric intravenos și oral. Se va administra o cantitate de lichid egală cu cantitatea eliminată din organism. Cantitatea de lichid eliminată este egală cu diureza zilei precedente + 15 ml/kg masă pierdută prin respirație și extrarenal.

Pierderile prin respirație:

- nou-născut – 1,5 ml/kg;
- până la 5 ani – 1,0 ml/kg;
- mai mari de 5 ani – 0,5 ml/kg.

Pierderile extrarenale:

- fiecare 10 respirații mai mult de normă de vârstă – 10 ml/kg în 24 de ore;
- fiecare grad mai sus de 37°C – 10 ml/kg în 24 de ore;
- pierderi prin scaun și vomă – 10-20 ml/kg în 24 de ore.

Jumătate din cantitatea de lichid se administrează i/v, restul - oral. Dacă voma lipsește, 70 % din lichid se administrează per os. Se prescrie glucoză

de 10-20% cu scopul formării glicogenului și reducerii catabolismului. Este important de cântărit copilul. Nou-născuții se vor cântări de 2-3 ori pe zi. În caz de adaos la cântar mai mult de 20-30g în 24 de ore se va micșora volumul de transfuzii.

În șoc sau hipovolemie se indică Dopamină 2,0-4,0 $\mu\text{g/kg}$, care accelerează circulația vasculară renală.

În oligurie în primele zile se administrează:

Manitol – 1 g/kg soluție de -15-25% i/v în perfuzie în caz de edem celular: elimină radicalii liberi și previne lezarea membranei celulare. Este contraindicat bolnavilor cu anurie și oligurie cărora li s-a administrat o cantitate mare de lichid, deoarece mărește volumul circuitului sanguin. În ultimii ani nu se administrează.

Lazix – 3 mg/kg doza inițială până la 5-10 mg/kg fiecare 6 ore (contribuie la deblocarea tubilor renali).

În cazul constipațiilor se indică Sorbitol – 50 g per os, la o priză. Preparatul are acțiune purgativă.

Pentru micșorarea toxicozei și hiperkaliemiei se indică soluție de glucoză de 10-15% + calciu gluconat. Acest amestec favorizează trecerea potasiului în celulă.

În cazul sindromului CID se indică heparinoterapia – infuzie i/v din raționamentul 15 UA/kg • oră. Dacă timpul coagulării după Lee-White peste 6 ore se mărește până la 20 min, doza se mărește până la 30-40 UA/kg • oră, dacă este mai mare de 20 min - se micșorează până la 5-10 UA/kg • oră. Anularea heparinei se efectuează treptat, micșorând doza timp de 1-2 zile pentru a preîntâmpina dezvoltarea efectului rebound și hipercoagularea.

În caz de tromboze a vaselor renale mari se indică Urochinaza în doză de 200 UA/kg • oră, în infuzie i/v, în decurs de 24 de ore; la nou-născuți - 400 UA/kg în decurs de 24-78 de ore (se permite mărirea dozei).

În cazul acidozei metabolice se administrează hidrocarbonat de sodiu de 2% i/v, se fac spălături gastrice. Formula aprecierii necesității de sodiu:

$$\text{BE (mmoli/l)} \times \text{masa (kg)} \times 0,3 = \text{necesitatea de hidrocarbonat de sodiu}$$

În caz de azotemie:

1. Lespinefril per os 5-15 ml de 3-4 ori pe zi, timp de 3-4 săptămâni până la 6 săptămâni; se repetă peste 2 săptămâni.

2. Enterosorbenți: Polifepan 1 litru c. sau 1 litru des.; depinde de vârstă.

Este important ca copilul să nu fie flămând, necesarul zilnic de calorii se va asigura în baza lipidelor și glucidelor.

În caz de hiperkaliemie se administrează:

- Calciu gluconat 10% - 2 ml/kg;
- Sorbitol, xilit – în calitate de purgative;
- Glucoză de 10-20% - mărește glicemia sub acțiunea insulinei endogene.

Antibiototerapia este indicație directă în complicațiile I.R.A. Durata curei de tratament - 5 zile, cu întrerupere 1-2 zile, în cazul repetării antibioterapiei. Nu se indică antibiotice nefrotoxice ca: aminoglicozidele, Tetraciclina, Meticilina, Cefalosporinele de I generație

Fitoterapia. Se prescriu suc de mesteacăn, infuzie de frunze de mesteacăn, mătase de porumb, frunze de tei.

În faza oligoanurică sunt indicații pentru hemodializă.

Indicații directe pentru hemodializă:

- ureea – 24 mmol /l;
- K^+ >7 mmol/l (în caz de edem cerebral sau pulmonar - 6,5 mmol/l);
- fosfați - 2,6 mmol/l;
- pH a sângelui - 7,2;
- deficitul bazic - 10 mmol/l.

Dispensarizarea. Copiii se vor afla la evidența timp de 2 ani. În primele 3 luni după boală, copilul se va prezenta la medic o dată la 10-14 zile, de la 4-12 luni o dată pe lună, în al II-lea an - o dată la 2-3 luni. O dată în lună se vor efectua următoarele examene de laborator: analiza urinei, sângelui, proba Zimnițki, controlul T/A; o dată la 3 luni – analizele biochimice, scintigrafia; USG rinichilor o dată în 6-12 luni.

Criteriile de eficacitate a dispensarizării:

- a) absența datelor clinice;
- b) remisiune clinică și de laborator.

Peste 2 ani, în caz de remisiune clinică de laborator copii se scot de la evidență.

Capitolul 8. Insuficiența renală cronică (I.R.C.)

Definiție. Insuficiența renală cronică (I.R.C.) este un sindrom nespecific ce se dezvoltă în urma patologiilor renale cu pierderea ireversibilă ale funcțiilor homeostatice ale nefronului. Se dezvoltă timp de 3-6 luni, la

menținerea indicilor ureei $>5,8$ mmol/l și creatininei $>0,0177$ mmol/l, iar clearance-ul creatininei endogene mai mic de 20 ml/min./1,73m². 54% din cazurile de I.R.C. debutează la pacienții cu G.N.C. forma mixtă. La 28% din pacienți cu GN, I.R.C. se dezvoltă în decurs de 5 ani și la 29% după 5 ani. Evoluția I.R.C. este mai rapidă în prezența la bolnav a GN și PN. Conform datelor Societății Europene (1997) de dializă și transplantologie, cauzele I.R.C. sunt I - GN II- pielonefrita, nefrita interstițială.

Tabelul 31

Caracteristica insuficienței renale cronice (I.R.C.) la copii
(Naumova V. I., coautor., 1991)

Stadiul și gradele I.R.C	Simptomele I.R.C.		Echivalenții internaționali în termenii I.R.C.
	Glomerulopatii	Maladii tubulo-interstițiale renale	
Insuficiența renală tubulară	Hipertensiune, anemie, ureea $>$, acidoză, reducerea filtrației glomerulare și funcțiilor tubulare. Concentrația normală de creatinină în sânge	Osteopatie, anemie, acidoză, dereglarea funcțiilor tubulare. Concentrația normală de creatinină în sânge	<i>Renal insufficiency</i> Stadiul de poliurie
Insuficiența renală totală 1. Concentrația creatininei în sânge 0,17-0,44 mmol/l	Hipertensiune, sindromul hemoragic, acidoză, reducerea filtrației glomerulare și funcțiilor tubulare	Osteopatie, anemie, acidoză, reducerea filtrației glomerulare și funcțiilor tubulare	La fel
2. Concentrația creatininei în sânge 0,44-0,88 mmol/l	Hipertensiune, sindromul hemoragic, acidoză, reducerea filtrației glomerulare și funcțiilor tubulare	Osteopatie, anemie, acidoză, reducerea filtrației glomerulare și funcțiilor tubulare	Renal failure. Stadiul de poliurie
3. Concentrația creatininei în sânge $> 0,44$ mmol/l	Simptome de uremie indiferent de etiologia I.R.C.		<i>End Stage Renal Disease. Uremia.</i> Stadiul de oligo-anurie terminală

Principalele sindroame clinico - biologice în I.R.C.

Tulburările metabolismului hidroelectrolitic. În cazul I.R.C. surplusul ionilor de K^+ în alimentație, induce pericolul hiperkaliemiei $> 6 \text{ mmol/l}$. Infecțiile bacteriene, hemoliza, stările de hipercatabolism proteic endogen, acidoza metabolică măresc și ele riscul hiperkaliemiei. Pe măsura progresării I.R.C. tendința spre hiperkaliemie se accentuează. Hiperkaliemia subită se dezvoltă în cazul acidozei metabolice acute, catabolismului, administrării preparatelor ce rețin K^+ în organism. Manifestările hipokaliemiei sunt rareori întâlnite, fiind rezultatul pierderilor excesive a ionilor de K^+ ca urmare a terapiei diuretice.

Tabelul 32

Sindroamele, cauzele și manifestările clinice ale I.R.C.

Sindroamele	Cauzele I.R.C.	Manifestările clinice
Retard fizic	Disembriogenează renală Nefroscleroză Disfuncții hormonale Deficit de proteine, vitamine, calorii Azotemie Acidoză	Hipostatură, absența sau dezvoltarea întârziată a organelor genitale secundare, reducerea indicilor taliei și masei
Azotemie	Reținerea reziduurilor azotate în sânge din cauza reducerii filtrației, intensificarea catabolismului	Astenie, anorexie, dereglări psiho-neurologice, gastroenterocolită, pericardită
Anemie	Deficit de fer, proteine, eritropoietină, osteopatie	Paliditate, adinamie, slăbiciuni, schimbări distrofice în organe, suflu sistolic de tip anemic
Dezechilibru hidroelectrolitic	Dereglarea transportului de electroliți în rinichi, catabolism pronunțat	Simptomele caracteristice: hiperkaliemie, hipocalciemie, hiponatremie, sindromul edemic
Acidoză metabolică	Dereglarea filtrației, acidogenezei, reducerea rezervei baze	Vomă, schimbări compensatorii din partea organelor respiratorii
Hipertensiune arterială	Producție abundentă de renină, inhibiția producției de prostaglandină, dezechilibru hidroelectrolitic	Cefalee, crize hipertensive, retinopatie
Osteodistrofie	Dereglarea producerii metaboliților activi ai vit. D_2 , hiperparatireoidism	Dureri în oase, radiologic și morfologic osteomalacie, osteoporoză, periostită, fracturi
CID	Dereglări din partea factorilor trombocitari, dereglarea factorilor reologici	Manifestări de tip hemoragic în organe și sisteme
Stare imuno-deficitară	Dereglarea homeostazei imunologice, deficit de proteine	Maladii virale frecvente, procese septice, pre-dispunere către tumori

Metabolismul ionilor de Na^+ în cazul I.R.C. se caracterizează prin scăderea reabsorbției fracționate a Na^+ în nefronii restanți. Hiponatriemia ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$) este prezentă în faza tubulară a I.R.C. fiind condiționată de diureza osmotică. În sindromul pierderii de săruri un rol important se atribuie aldosteronului și hormonului natriuretic. Însă în cazul reducerii filtrației glomerulare până la 5-2 ml/min are loc reținerea ionilor de sodiu, ceea ce condiționează hiperhidratarea și creșterea tensiunii arteriale. Este foarte important de a efectua periodic ionograma, care redă obiectiv starea balanței de sodiu.

Metabolismul ionilor de Ca^{2+} și fosfor este în funcție de etiologia maladiei și faza I.R.C. În I.R.C. cu afectarea țesutului tubulo-interstițial renal concentrația ionilor de Ca^{2+} în ser este redusă. Dezechilibrul este condiționat de reducerea absorbției ionilor de calciu în intestine ca urmare a carenței metabolitului hormonal activ al vitaminei D (1,25D), condiționată la rândul său de procesele de sclerozare în rinichi și de rezistența organismului la dozele obișnuite ale acestei vitamine, aportul scăzut al calciului cu alimentele, specifice dietoterapiei. Se dezvoltă hiperfosfatemia, care se socoate toxine uremice. Ca urmare a dereglării echilibrului de fosfor și calciu se dezvoltă osteopatiile de divers grad, care duc la înrăutățirea stării generale a bolnavului și la calcificarea țesutului muscular.

Dereglarea metabolismului acido-bazic se manifestă cel mai frecvent prin acidoză metabolică, condiționată de reducerea excreției cu urina a valențelor acide, în raport cu nivelul de producere a lor în organism (în normă este în echilibru).

Mecanismul apariției acidozei metabolice în cazul bolnavilor cu I.R.C. constă în reducerea filtrației glomerulare ceea ce duce la micșorarea cantității de bicarbonați, fosfați și alte sisteme-tampon, și diminuarea transportului ionilor de Na^+ și H^+ prin peretele tubilor renali. Consecințele:

- tubii renali își pierd capacitatea de a secreta ioni de hidrogen;
- se reduce rolul tubilor renali în reabsorbția bicarbonatului de sodiu;
- are loc pierderea bicarbonaților cu urina.

În cazul I.R.C. zilnic pacientul pierde de la 20 până la 80 mmol de bicarbonați, ceea ce favorizează creșterea pH urinei și reducerea eliminării de acizi. O dată cu evoluția maladiei în organism are loc reținerea de sulfati, fosfați, și radicali organici. Corecția acidozei contribuie la micșorarea cantității de apă reținute în organism.

Hiperazotemia. La bolnavii cu I.R.C., aflați la un regim alimentar obișnuit, hiperazotemia apare în cazul când parenchimul funcțional renal constituie 20% din normă. În momentul afectării rinichiului micșorarea numărului de nefroni nu poate asigura eliminarea substanțelor azotate comparativ cu producția lor în organism și ca urmare se dezvoltă hiperazotemia, care progresează o dată cu sclerozarea țesutului renal. Reacția fiecărui pacient la hiperazotemie este diversă și depinde de :

- sensibilitatea individuală la hiperazotemie;
- gradul de reglare a homeostazei renale (acidoza, metabolismul hidroelectrolitic).

În sânge în I.R.C. se constată niveluri crescute de azot neproteic, uree, creatinină, acid uric. Concomitent apare retenția altor cataboliți toxici ai proteinelor: biguanide, acid guanidosuccinic. Funcția de excreție a reziduurilor azotoase o preia mucoasa tractului gastrointestinal, pielea.

Modificările hematologice. Atât în debutul I.R.C., cât și în evoluția ei, se stabilește o anemie normocromă, cu o intensitate de la moderată până la severă. Explicațiile fiziopatologice sunt multiple, iar posibilitățile de tratament terapeutic sunt minime. Acest aspect redă rolul patogenetic predominant al deficienței producerii eritropoetinei, micșorării duratei vieții eritrocitelor, supresiei toxice a eritropoiezei.

Hipertensiunea arterială este o complicație frecventă în stadiile avansate ale IRC. Patogenia ei depinde de mai mulți factori:

- supraîncărcarea cardiovasculară, ca urmare a retenției hidrosaline;
- hipersecreția de renină la nivelul rinichiului lezat;
- scleroză renală;
- hiperparatiroidism secundar.

Formele severe de hipertensiune sunt însoțite de supraîncărcare cardiovasculară – semne clinice și ECG de suprasolicitare ventriculară stângă (edem pulmonar), manifestări neurologice ale encefalopatiei hipertensive (cefalee, vărsături, convulsii).

Scăderea rezistenței la infecție. Infecțiile intercurrente ale bolnavilor cu I.R.C. constituie o cauză a complicațiilor și a deceselor. S-a dovedit, că în I.R.C. este deprimată imunitatea celulară, la fel intervin și numeroși factori favorizanți locali. Cele mai grave complicații infecțioase, ce pot surveni la bolnavul cu I.R.C., sunt:

- pneumonia bacteriană;

- infecția urinară;
- septicemia.

Modificările osoase în I.R.C., osteopatia uremică. Țesutul osos al copilului este interesat în I.R.C. cu o deosebită constanță, prezentând unele particularități:

- osteopatia uremică la copii se instalează mai rapid decât la adulți;
- în afară de tulburări de structură osoasă sunt prezente perturbări ale creșterii oaselor lungi și ale oaselor de membrană (exemplu, maxilarul inferior) și întârzierea maturizării scheletice.

Cauzele tulburărilor dezvoltării țesutului osos sunt multiple, incluzând:

- insuficiența de aport caloric și proteic;
- acidoza metabolică cronică;
- balanța negativă de calciu;
- terapia de lungă durată cu corticosteroizi sau imunosupresivă la care sunt supuși unii bolnavi;
- dereglări hormonale: deficitul metaboliților hormonal-activi ai vit. D, hiperparatireoza secundară, dereglarea producției și acțiunii somatotropinei.

Fiziopatologia osteodistrofiei uremice. Mecanismele dezvoltării osteodistrofiei renale sunt complexe și includ:

- acțiunea acidozei metabolice cronice asupra osului favorizează scăderea tamponului bicarbonat seric/ CO_2 și retenția cronică a ionilor H^+ în I.R.C. Se eliberează în cantități crescute carbonat de calciu din os, care tamponează cantități considerabile de H^+ ;

- creșterea fosforului seric ca urmare a reducerii filtrației glomerulare renale (FGR). La valori ale FGR sub $25 \text{ ml min}/1,73 \text{ m}^2$, fosforul seric crește. Valorile scăzute ale FGR sunt anticipate de eliminări crescute, compensatorii, de fosfor cu urina bolnavului uremic. Acestea se produc sub acțiunea secreției crescute de parathormoni care duc la modificările de osteită fibroasă. Hiperfosfatemia contribuie la progresarea osteodistrofiei renale, aterosclerozei, calcificarea țesuturilor parenchimatoase;

- rezistența la vitamina D. Tulburarea mecanismelor de acțiune în osteodistrofia uremică depinde de vit. D_3 . Rinichiul are rol enzimatic în transformarea vitaminei D în metaboliții hormonal-activi: 1,25-dihidroxicolecalciferol și 24, 25- dihidroxicolecalciferol.

La bolnavul cu I.R.C. se produc următoarele modificări:

- absorbția intestinală a calciului este dependentă în mare parte de

proteinele de transport dependente de vitamina D, deoarece vitamina D ameliorează absorbția intestinală a ionilor de Ca^{2+} ;

- un alt organ țintă al derivatului activ al vit. D_3 este țesutul osos unde se favorizează eliberarea calciului de pe proteina transportoare, creșterea concentrației locale de calciu și punerea ionului de calciu la dispoziția țesutului osteoid pentru mineralizare. La acest nivel vitamina D_3 acționează paralel cu parathormonul;

- vit. D are o acțiune însemnata în evoluția normală a cartilajului de creștere.

Clinica. *Manifestările clinice* în perioada de debut a I.R.C. sunt: slăbiciune, subfebrilitate, reducerea apetitului, polidipsie, retard fizic, tegumente uscate, de culoare pal-icterice, absența sudorației, disfuncții intestinale, vomă, poliurie, nicturie.

Date de laborator: normostenurie, hipostenurie, anemie normocromă medie sau ușoară.

Stadiul tubular al I.R.C. (renal insufficiency).

Manifestările clinice: copilul obosește repede, pierde interesul pentru joacă și școală, prezintă cefalee, anorexie, poliurie, polidipsie, paliditatea și uscăciunea tegumentelor, disfuncții intestinale (gastro-enterocolită, greață, vomă), poliurie, nicturie, hipertensiune, edeme. Tubulopatii - retard fizic, osteopatie, poliurie evidentă cu prezența deshidratării, dereglări electrolitice – hiponatriemie (cefalee, greață, convulsii); hipokaliemie (hipotonie musculară, apatie).

Date de laborator: reducerea filtrației glomerulare, anemie normocromă sau hipocromă de grad ușor sau mediu, majorarea indiciilor ureei ($10\text{--}13\text{mmol/l}$), creatinina fiind normală, acidoză metabolică, hipostenurie. În acest stadiu manifestările clinico-paraclinice depind de etiologia I.R.C.

Stadiul insuficienței renale totale, gr.I (renal insufficiency).

Manifestări clinice: acuzele sunt aceleași ca și în insuficiența renală tubulară, dar mai exprimate: tegumentele de culoare icterică cu nuanță pământie, prezența sindromului hemoragic (hemoragii nazale), gastro-enterocolită, hipertensiune, dimineralizare osoasă (osteoporoză, osteomalacie), anemie de grad mediu, deformații evidente ale oaselor, dureri în oase.

Date de laborator: diminuarea filtrației glomerulare cu 40-50%, anemie

hipocromă (Hb 80-90g/l), majorarea ureei, creatininei, acidoză metabolică, hiperfosfatemie, hipocaliemie, hipocalciemie.

I.R.C. totală, gr.II (renal failure). Acuzele și manifestările clinice sunt mai exprimate din cauza progresării procesului patologic. Dereglări din partea:

- *sistemului cardiovascular* – hipertensiune, dereglări de ritm, pericardită, insuficiență cardiacă. Se atestă schimbări în ECG - tahicardie, schimbarea amplitudei undelor P, R, T, segmentul RST mai jos de izolinie;

- *sistemului respirator* - pneumonii banale, pneumonită uremică, pleurită fibrinoasă, edemul plămânilor;

- *sistemului gastrointestinal* – anorexie, grețuri, vomă, miros neplăcut din cavitatea bucală, gastro-enterocolită, meteorism;

- *sistemului neuro-psihic* - stare astenică, astenodepresivă, frică neîntemeiată. Se atestă schimbări în vedere – senzația de “ceață”, sindromul ochilor mari roșii (depunerea cristalelor de calciu în conjunctivă). Sunt prezente și dereglări de auz.

Date de laborator - reducerea progresivă a filtrației glomerulare, anemia de geneză mixtă, hipostenuria, acidoză metabolică decompensată, valori majorate ale creatininei și ureei, hiperfosfatemia, hiperkaliemia.

I.R.C. totală, gr. III (End Stage Renal Disease). Sunt evidente atât manifestările clinice, cât și de laborator caracteristice uremiei, diureza este redusă, atrofie musculară, schimbări ale tegumentelor și mucoaselor (stomatite), acidoză decompensată până la comă acidotică.

Aplicarea terapiei de dializă favorizează regresia simptomaticei, dar pe parcurs apar alte complicații:

- dereglarea echilibrului hidro-electrolitic;

- dereglarea balanței de Na, indici mai mici de 130mmol/l. Mai frecvent se prezintă în stadiul tubular al I.R.C.

La copiii cu afecțiune a țesutului tubulo-interstițial absorbția Na^+ este condiționată de inhibiția absorbției Na^+ în tubi din cauza schimbărilor organice. Este important controlul Na în caz de hiponatriemie, hipovolemie și progresarea hiperazotemiei. Hipernatriemia - st. III I.R.C. - hipertensiune arterială, hipervolemia, edeme.

Dereglarea echilibrului ionilor de K^+ (hipokaliemie $< 4\text{mmol/l}$): se atestă în afecțiunile tubulo-interstițiale și se manifestă prin poliurie. Hiperkaliemie $> 6\text{mmol/l}$ se atestă în stadiul III și terminal al I.R.C., frecvent este cauza

stopului cardiac. Un indice precoce al hiperkaliemiei sunt datele ECG - unda T scăzută, majorarea intervalului PQ, complexului QRS, micșorarea segmentului S-T, unda S adâncă. Pe parcurs apar manifestările clinice: slăbiciune musculară, anemizarea membrelor superioare și inferioare, hipo-, areflexia, parestezii, paralizii, convulsii tonice, aritmii. Letalitatea în cazul hiperkaliemiei este de 70%.

Dereglarea absorbției ionilor de Ca^{2+} are la bază perturbarea reabsorbției ionilor de Ca^{2+} în rinichi (30%) și creșterea pierderii lor prin intestin (60%). Progresarea IRC condiționează diminuarea homeostazei P^{3+} - Ca^{2+} , ca urmare a reducerii absorbției ionilor de Ca^{2+} în intestin din cauza producerii insuficiente în nefronii sclerozați a metabolitului $\text{D}_2(1,25(\text{OH})_2\text{D})$ și scăderii aportului ionilor de calciu din alimente din cauza anorexiei.

Diagnosticul:

- aprecierea factorului ereditar, anamneza, evoluția clinică a maladiei;
- aprecierea stării clinice a pacientului;
- examenul urinei;
- diagnosticul funcțional;
- examinarea homeostazei;
- diagnosticarea afecțiunilor diferitelor sisteme.

Tratamentul. În tratamentul pacienților cu I.R.C. este important de a:

- exclude preparatele și produsele cu acțiune alergică, nefrotoxică asupra rinichilor;

- asigura dezvoltarea intelectuală și fizică a copilului.

În stabilirea tacticii tratamentului este important de a cunoaște:

- cauzele heterogene și posibilitatea înlăturării lor;
- particularitățile patofiziologice în sindromul hidro-electrolitic;
- posibilitatea compensării sau decompensării I.R.C. pe fondul diferitelor maladii. (Cel mai frecvent starea bolnavilor cu I.R.C. se poate agrava la vârsta de 5-7 ani și în perioada de pubertate când are loc creșterea maximală.)

Tactica tratamentului include:

- terapie conservatoare;
- hemodializă sau transplant renal;
- terapie de imunosupresie în caz de glomerulonefrită.

Eficacitatea tratamentului I.R.C. depinde de tratamentul maladiei de bază, care a declanșat dezvoltarea I.R.C.

Un loc aparte în tratamentul I.R.C. ocupă dietoterapia. Principiul de bază

al dietoterapiei constă în reducerea aportului de proteine. Nu este recomandată scăderea bruscă a proteinelor (0,5-0,7g/kg în 24 de ore). Copiii de vârstă fragedă li se indică Similac, cu conținut redus de electroliți și proteine și majorat de Ca^{2+} . Indicele ureei se corelează cu clinica I.R.C.

La copiii de vârstă fragedă se indică Similacul în doză de 1,5-2g/kg masă, iar celor mai mari 2g/kg masă. Dacă I.R.C. progresează aportul de proteine se limitează până la 0,5g/kg masă. Întrucât proteinele sunt foarte importante pentru organismul în creștere, se indică amestecuri proteice: cartofi și ou. În cazul când clearance-ul creatininei endogene este de 20 ml/min/1,73m² se reduce aportul de proteine animale. O dată cu reducerea proteinelor în alimentație aportul energetic se asigură pe contul lipidelor și glucidelor. Dintre lipide se va da preferință uleiului vegetal (se va reduce nivelul trigliceridelor): uleiul de măsline, caise (30-50g) cu adaos de suc de lămâie.

La copii este contraindicat în calitate de adaos energetic Lespinefrilul, care conține 70% de etanol și are acțiune minimă în reducerea nivelului ureei. Deoarece la acești bolnavi gustul de dulce sau de acru este de 10 ori mai redus, se adaugă condimente ce ar stimula aceste gusturi.

În I.R.C. sunt recomandate dietele: Giordano-Giovanetti, Borst.

Dieta cu aport energetic majorat și aport redus de proteine are acțiune antiuremică, preîntâmpină procesele catabolice și asigură creșterea copilului în înălțime. La fel de important este reducerea aportului de P în vederea prevenirii dezvoltării pe parcurs a osteopatiilor renale. Reducerea P în alimentație, mărește nivelul vitaminei D₃ în ser, normalizează indicii parathormonului și absorbția ionilor de Ca^{2+} în intestin. Micșorarea absorbției de fosfați se efectuează prin administrarea de 4-6g/24 de ore de carbonat de calciu.

La bolnavii cu I.R.C. se dezvoltă sindromul pierderii de săruri în cazul reabsorbției scăzute a sodiului în canalele renale. Ca urmare se induce hiponatriemie (vomă, grețuri, convulsii). Bolnavilor cu hiperazotemie și sindrom cu pierderi de săruri, pentru profilaxia disfuncției renale, se indică 1g/24 de ore de sare. În caz de edeme, hipertensiune se indică 0,2-0,4g/24 de ore de sare.

Tratamentul uremiei are ca scop activizarea organelor și sistemelor în eliminarea toxinelor în vederea facilitării funcțiilor rinichilor. Funcțiile tegumentelor se stimulează prin băi simple sau cu tărâță, extract de pin. Se recomandă clătirea cavității bucale cu infuzii de ierburii, spălarea regulată a

diților. Sunt indicați sorbenții orali - Carbolen, Polifepan. Cura de tratament cu sorbenți este de la 2 săptămâni până la 10 luni.

Corecția dereglărilor electrolitice. În cazul când filtrația glomerulară scade cu mai puțin de $10 \text{ ml/min./1,73m}^2$, ceea ce poate duce la intoxicație hidrică - hiponatriemie, se reduce cantitatea de lichid (diureza + pierderile neidentificate $(400 \text{ ml/m}^2 \text{ 24 de ore})$. În caz de absență a edemelor și hipertensiunii arteriale se indică 2 kg/24 de ore de sare. O dată cu apariția hipertensiunii sarea se reduce. În ineficiența sării se administrează Furosemid; la început 2 mg/kg de 1-2 ori pe zi. La pacienții cu poliurie volumul de lichid zilnic administrat se calculează din raționamentul $400 \text{ ml/m}^2 + \text{volumul de lichid la ziua precedentă}$. În cazul când conținutul de sodiu în plasmă este mai mic de 120 mmol/l se micșorează cantitatea de lichid cu 300 ml/m^2 și se mărește cantitatea de sodiu. Când $\text{Na} < 120 \text{ mmol/l}$ este necesar urgent corecția de Na cu soluție de 3% NaCl care se introduce în așa volum ca Na în plasmă să constituie $125\text{-}130 \text{ mmol/l}$. Este necesar controlul riguros a stării inimii deoarece se poate dezvolta insuficiența cardiacă a ventriculului stâng. Cu țel profilactic se administrează Furosemid, care asigură eliminarea surplusului de Na, Cl, K.

Corecția kaliului. În caz de *hiperkaliemie* ($6,5 \text{ mmol/l}$) se indică:

- i/v bicarbonat de sodiu de 4% $3\text{-}4 \text{ mEq/kg}$ în decurs de 5-10 min. Favorizează trecerea K în celulă;

- i/v în soluție de CaCl_2 de 10% 1 ml/kg . Reduce acțiunea negativă a hiperkaliemiei asupra mușchiului cardiac. Este contraindicat la bolnavii ce primesc glicozide cardiace;

- i/v glucoză de 20% - 5 ml/kg + insulină ($0,5\text{-}1,0 \text{ UA}$ la fiecare 5 g de glucoză). Favorizează depunerea K cu glicogenul.

Se exclude aportul K cu alimentele, se recomandă sorbit de 70%: $10\text{-}15 \text{ ml}$ la $1 \text{ m}^2 \text{ corp}$ fiecare 2 ore până la declanșarea diareei. Măsurile indicate sunt temporare. Indicații pentru hemodializă: $\text{K} > 6,5 \text{ mmol/l}$, prezența semnelor de intoxicație.

Hipokaliemia: concentrația de K $< 3,5 \text{ mmol/l}$. Se dezvoltă în cazul poliuriei, hiperaldosteronismului, acidozei tubulare renale, diareei, malabsorbției, terapiei intensive cu diuretice, dozelor mari de purgative.

Manifestări clinice: miastenie, micșorarea motoricii gastrice și intestinale, ileusul paralic

ECG și auscultativ: manifestări caracteristice insuficienței cardiace,

mărirea limitelor cordului, suflu sistolic la apex, intervalul Q-T mărit, reducerea segmentului S-T mai jos de izolinie, unda U patologică.

În hipokaliemie sunt recomandate produse bogate în potasiu: curmale, smochine, ingir, stafide, poamă, caise, mazăre, pătrunjel, varză, boabe, cartofi, pâine neagră, orez, nuci, ciuperci, ciocolată, cacao-praf. Din preparate per os: Panangin (1 dr - 36,2 mg K⁺), Asparcam (1 p -40,1 mg K⁺). Asparcamul conține Mg și acid ascorbic, ceea ce favorizează trecerea ionilor de K⁺ intracelular.

Corecția acidozei se aplica când SB < 18-20 mmol/l. Se administrează bicarbonat de sodiu 2-3 mEq/kg. Într-o linguriță de sodă se conțin 4 mEq bază. În cazul acidozei pronunțate < 15mmol/l se administrează bicarbonat de sodiu (soluție de 8%), calculat după formula:

$$V = 0,2 \times P \times BE$$

unde: P – masa;

BE - deficitul bazic.

La bolnavii cu T/A mărită, edeme, insuficiență cardiovasculară corecția bicarbonaților în plasma se efectuează când BE = 18-21mmol/l.

În hipertonie: dietă cu excluderea sării, Captopril (inhibitor al enzimei de conversie), preparate de Rauwolfia în combinație cu diuretice.

În hipertonie – indicarea blocatorilor canalelor de calciu – Nifedipină 0,25-0,5 mg/kg în 2 prize, oral sau sublingual, inhibitorilor enzimei de conversie – Captopril 1-6 mg/kg în 3 prize sau 0,1-0,5 mg/kg în 2 prize.

În osteopatii cu hipocalciemie - preparate de calciu per os în funcție de vârstă (sub controlul calciului în ser).

Osteopatie – administrarea preparatelor de calciu: calciu carbonat 4-6 gr în 24 de ore sub controlul Ca²⁺ în ser. Indicarea vitaminei D₂ – 4000-40000 Un/24 de ore sau vitamina D₃ 10000-20000 UA, Calcitriol 1-2 μg în 24 de ore. Este necesară efectuarea reacției Sulcovici și controlul calciului seric.

Durata curei de tratament: 1-1,5 luni cu repetarea ei peste 2-3 săptămâni. Administrarea suplimentară a preparatelor vitaminei D în caz de necesitate.

Anemia cu greu, dar poate fi combătută prin administrarea de eritropoetină recombinată, doza maximală 150-200 UA/kg de 3 ori pe săptămână timp de 4-6 săptămâni. Întrucât utilizarea chelatorilor de fosfor pe bază de aluminiu duce la scurtarea vieții eritrocitelor, se indică

Deferoxamină.

Retardul fizic se combate prin administrarea hormonului de creștere 4 UA m²/24 de ore subcutan.

Terapia de substituție:

Indicații pentru hemodializă (se apreciază individual, în fiecare caz concret):

- filtrația glomerulară < 10 ml/min x 1,73 m²;
- creatinina serului > 0,7 mmol/l;
- hiperkaliemia > 6,5 mmol/l;
- hipertensiunea "necontrolată";
- pericardită uremică.

Contraindicații în hemodializă:

- maladii psihice;
- tumori maligne;
- masă corporală mică;
- vicii congenitale multiple;
- refuzul părinților la terapie cu dializă.

Prognostic. Progresele realizate în ultimii ani în ceea ce privește diagnosticul I.R.C., terapia unor nefropatii cu evoluție progresivă, depistarea precoce și tratamentul chirurgical al malformațiilor tractului urinar, terapia conservatoare a I.R.C. și îndeosebi practicarea dializei cronice și a transplantului renal au ameliorat considerabil prognosticul acestui sindrom, prelungind viața acestor copii cu 25-30 de ani.

Bibliografie

1. F.Cantarovich, B.Rangoonwala, M.Verho; Progress in Acute Renal Failure, 1998, USA, 340 p.
2. A.R.Nissenson, R.N.Fine; Dialysis Therapy, 1993, USA, 417 p.
3. John F. Maher. Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publishers, 1989, The Netherlands, 1188 p.
4. A. G. Dumitriu. Îndreptar de diagnostic și tratament în urgențe la copil. Editura "Cutia Pandorei". Vaslui, 1998. Vol. I-II, pag. 148-167.
5. Ion Anca. Urgențe în pediatrie. Editura medicală. București, 1996, pag. 421-438.
6. N. Ursea. Aspecte imunopatogenetice în nefropatiile glomerulare.

Nefrologia, București, nr. 1, 1991, pag. 9-48.

7. Ovidiu Brumariu. Îndreptar în diagnosticul nefropatiilor glomerulare la copil. Editura "Cutia Pandorei". Vaslui, 1999, pag. 7-74, 106-123.

8. Berman St. F. Pediatric Decision making, rd, edit., Mosby, 1996.

9. Brenner B. M. Kidney, ed. V, W. B. Saunders Company, 1996.

10. Arthur Greenberg. Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, 1998, 542 p.

11. Edelman M. Ch. /Pediatric Kidney disease, 2nd ed. Little Drown and Company Boston, Toronto, London, 1992.

12. Loirat C. Niaudet P. Nephrologie pediatrique, D. Editures, Paris 1993, 147/157.

13. Nicolae Ursea. Tratat de nefrologie. București, 1994, vol. 2, 1974.

14. Pediatric nephrology. Third ed. Ed.: M. A. Holiday, T. M. Barratt, E. D. Avner, USA, 1994.

15. Stewart Cameron et.al., Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, London, 1992, 3 vol.

16. Mary Ellen Avery, Lewis R. First. Pediatric medicine. Second edition. USA, 1997, 667-718.

17. Harry R. Jacobson, Gary E Striker Klahr. The principles and practice of nephrology USA, 1991.

18. И. В. Маркова, М. В. Неженцев, А. В. Папаян. Лечение заболеваний почек у детей. Сотис. Санкт-Петербург, 1994.

19. М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев. Детская нефрология. Ленинград. «медицина», 1989.

20. Братанова Бр. Клиническая педиатрия, том I. София, 1983. «Медицина и физкультура».

21. М. Я. Студеникин. Болезни почек в детском возрасте. Москва, «Медицина», 1976.

22. Н. П. Шабалов. Детские болезни. Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск. 1999.

23. М. В. Эрман. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. Справочник. Санкт-Петербург, «Специальная литература», 1997.

24. В. Н. Наумова, А. В. Папаян. Почечная недостаточность у детей. Изд. Медицина, 1991. стр. 3-271.

PARTEA VI

AFECȚIUNI ALERGOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE

Capitolul 1. Alergologia

1. 1. Bazele alergologiei

Alergia este o stare schimbată a reactivității organismului în care manifestarea principală este creșterea sensibilității la diferite influențe exterioare. Reacțiile alergice, care se dezvoltă fulminant și intensiv cu lezarea tegumentelor, se numesc *hiperergice*, iar cele însoțite de abolirea absolută a reactivității - *anergice*. *Metalergia* este o stare de reînnoire a reacției alergice după acțiunea alergenului nespecific. Pluritatea manifestărilor sensibilității crescute la om și mecanismul complex al dezvoltării lor a generat o multitudine de manifestări alergice.

Tabelul 33

Clasificarea reacțiilor alergice

Tipul reacției alergice			
	Reacții veridice		Reacții false
	(Anafilactice, imediate)	Citergice (celulare, retarde)	
Sistemică	Șoc citotoxic, anafilactic, boala serului, anafilaxia reversibilă, șoc tuberculinic	Colagenozele	Fenomenul Schwartzman, reacții la introducerea eliberatorilor histaminei
Locale (tisulare, organe)	Fenomenul Artius, edemul Quincke	Reacție tuberculinică, determinată de contact, reacția de respingere a transplantului, reacții autoalergice	Reacții anafilactoide

Reacții alergice veridice se numesc toate reacțiile care au la bază interacțiunea alergenului cu anticorpii. În cazul reacțiilor false asemenea interacțiune lipsește.

După localizarea procesului patologic reacțiile se împart: în *sistemice*, care lizează tot organismul, și *locale*, care lizează țesuturi sau organe cu diferită localizare.

Studierea multilaterală a rolului sistemului limfatic în mecanismul reacțiilor imune și alergice a permis de a împărți reacțiile alergice în:

1. *B-dependente*, reacții alergice determinate de limfocite B:

a) Ig A reacții, provocate de Ig A secretorie (rinite alergice, bronșite);

b) Ig G reacții (fenomenul Artius, boala serului, șoc anafilactic, reacții citotoxice);

c) Ig E reacții (polinoze);

d) Ig M reacții.

2. *T-dependente*:

a) reacții de tip tuberculinic;

b) reacții de tip dermatită de contact;

c) reacții de eliminare a transplantului.

Tabelul 34

Corelația între formele și tipurile reacțiilor alergice

Forma reacției alergice	Tipurile reacțiilor alergice			
	Ig A	Ig E	Ig G	Ig M
B-dependente	Rinită, bronșită	Șoc anafilactic	Boala serului, fenomenul Artius	Artrita reu- matoidă, co- lagenozele
T-dependente	Bacteriene (tuberculinic)	Chimice (dermatita de contact)	Tisulare (autoimun)	Eliminarea transplantului

Există și forme mixte de reacții alergice.

Sensibilizarea organismului poate fi *activă* și *pasivă*. Sensibilizarea activă se dezvoltă la contactarea artificială sau naturală cu alergenul cauzal. Sensibilizarea pasivă se provoacă în experiment prin introducerea unui re-

ciipient intact al serului sanguin sau al celulelor limfoide de la un donator în prealabil sensibilizat. Sensibilizarea fătului este numită sensibilizare intrauterină. Sensibilizarea poate fi *monovalentă*, la creșterea sensibilității față de un alergen, și *polivalentă*, față de mai mulți alergeni.

A. D. Ado (1970) distinge 3 stadii în dezvoltare a reacțiilor alergice de tip imediat:

1. **Stadiul imunologic** cuprinde toate schimbările din sistemul imun ce se dezvoltă din momentul pătrunderii alergenului în organism: formare de anticorpi sau/și de limfocite sensibilizate, cuplarea lor cu alergenul prezent în organism sau administrat.

2. **Stadiul patochimic** oglindește formarea mediatorilor (substanțe biologice active), în urma cuplării alergenului cu anticorpii sau cu limfocitele sensibilizate la sfârșitul stadiului imunologic.

3. **Stadiul patofiziologic** sau al manifestărilor clinice se caracterizează prin acțiunea patogenă a mediatorilor asupra celulelor, organelor și țesuturilor organismului.

Reacțiile de hipersensibilitate

Manifestările alergice sunt generate de modificări imunologice. Gell și Coombs evidențiază 4 tipuri de reacții de hipersensibilitate. Acestea intervin de sine stătător sau asociate în diverse entități clinice alergice.

Tipul I de hipersensibilitate (reactivă), mediat de Ig E, este modalitatea clasică de reacție alergică. Contactul cu alergenul duce la cuplarea a cel puțin două molecule de Ig E specifice, sintetizate anterior ca urmare a sensibilizării, și fixate pe mastocite. Aceasta reprezintă prima secvență a "tragediei alergologice". Într-un timp foarte scurt (secunde, minute) de la contactul cu alergenul au loc modificări ale membranelor celulare și substanțelor cu eliberarea mediatorilor preformați, conținuți în granule: histamină, serotonină, chinine etc. Aceste procese reprezintă faza imediată (15-30 min) a fenomenelor alergice. În ultimii ani s-a demonstrat că aceste modificări sunt terminale. Conflictul alergic induce și modificări metabolice la nivelul lipidelor membranare cu eliberarea ulterioară a unor substanțe puternic vasodilatatoare, bronhoconstrictoare, hemostactice, proinflamatorii. Aceste evenimente caracterizează reacțiile de fază tardivă (4-8-25-72 de ore) a reacției de tipul I. Se întâlnesc în afecțiunile alergice clasice: rinita alergică, șoc anafilactic etc.

Tipul II de hipersensibilitate citotoxică se realizează prin anticorpi (Ig G și Ig M) îndreptați împotriva antigenelor fixate pe suprafața celulelor (complete sau haptene). Anticorpul se fixează de antigen, activează sistemul complement și duc la distrucția celulei țintă (exemplu tipic – anemii hemolitice medicamentoase).

Tipul III de hipersensibilitate acționează prin complexe imune (cu Ig G sau Ig M). Complexele imune formate între antigen și anticorp se depun la nivelul endoteliilor capilare. Astfel apar procese inflamatorii și distructive celulare cu participarea complementului. Pentru inducția formării complexelor imune este necesar un anumit interval de timp (1-3 săptămâni), iar la repetarea contactului cu alergenul sunt necesare 4-8 ore pentru declanșarea manifestărilor (reacție semitardivă). Exemple tipice sunt boala serului, fenomenul Artius, etc.

Tipul IV de hipersensibilitate (celulară, întârziată) se realizează prin sensibilizarea limfocitelor față de antigeni. Limfocitele secretă limfocchine care se activează pe sine însuși și alte categorii de celule cu rol în apărare (macrofagi, neutrofile, monocite etc.). Toate aceste celule, prin echipamentele lor enzimice și mediatorii eliberați, induc leziuni celulare, tisulare. Exemplul clasic este alergiya tuberculinică.

Mediatorii implicați în reacții alergice sunt fie preformați, fie sintetizați *de novo* ca urmare a declanșării reacțiilor alergice. Mediatorii preformați se conțin în granulele celulelor ce intervin în reacții alergice (mastocite, bazofile etc.). Principalul mediator preformat este histamina, care acționează prin receptori specifici: H_1 , H_2 . Există și a treia categorie de receptori H_3 , prezenți la nivelul sistemului nervos central cu rol în reglarea sintezei de histamină. Prin receptorii H_1 se induce contracția musculaturii netede, crește permeabilitatea capilară, sinteza de prostaglandine, se produce prurit etc. Alți mediatori preformați sunt serotonina, chininele care posedă efecte vasodilatatoare pronunțate și capacitate de creștere a permeabilității vasculare. Printre mediatorii preformați sunt factori chemoatracțanți (ai eozinofilelor, neutrofilelor etc.), enzime (arilsulfataza, triptaza, enzime lizozomale, peroxidaza etc.), heparina, care generează tulburări de coagulare, proteine citotoxice (proteina bazică majoră, neurotoxina derivată a eozinofilelor etc.) cu efecte distructive tisulare importante. Clinic se instalează simptomatologia caracteristică: șoc anafilactic, criză de astm, urticarie generalizată etc. Mediatorii *de novo* sunt derivați ai acidului

arahidonic: prostaglandine, tromboxani, leucotriene, factorul activator plachetar, acizi. Ei au efecte vasodilatatoare, bronhoconstrictoare, chemoattractante, proinflamatoare; leucotriena C_4 și derivații ei reprezintă substanța lent reactivă a anafilaxiei.

1. 2. Alergozele respiratorii

Alergozele respiratorii reprezintă o noțiune cumulativă, care întrunește afecțiunile alergice ale căilor respiratorii superioare (formele mici ale alerгоzelor respiratorii): astmul bronșic, alveolita alergică exogenă, pneumonia alergică, infiltratul pulmonar eozinofilic cu o frecvență mai rară.

Etiologia. Alergenii ce provoacă sensibilizarea în toate formele de alerгоze respiratorii sunt de obicei antigene slabe de origine exogenă, ce provoacă o sinteză slabă de anticorpi blocați.

În alerгоzele respiratorii calea principală de pătrundere a alergenilor în organism este cea inhalatorie. Evoluția procesului este în funcție de vârsta copilului. La copiii de prima vârstă formarea alerгоzelor respiratorii este legată de cele mai multe ori de influența alergenilor alimentari; la preșcolari de alergenii menajeri, la copiii mari mai des se dezvoltă sensibilizarea la polen.

Patogeneza. La baza afecțiunilor alergice ale sistemului respirator în majoritatea cazurilor se află mecanismele imunopatologice care se dezvoltă și realizează acțiunea lor nocivă în prezența predispoziției copilului la boli alergice. Unul din factorii de bază este predispoziția ereditară la boli alergice. O importanță majoră o au de asemenea afecțiunile perinatale ale SNC și sistemului respirator, diateza atopică, expoziția precoce, prelungită și masivă la alergeni, alimentația artificială, poluarea atmosferei, tratamentul irațional repetat al IRVA, alimentarea cu produse conservate industriale, boli cronice digestive, disbacterioza intestinală, boli de piele și ale mucoaselor. La acțiunea alergenilor neinfecțioși exogeni în majoritatea cazurilor de alergie respiratorie se dezvoltă reacții alergice de tipul I cu sinteza și fixarea pe mastocite și bazofile a Ig E specifice. Expoziția repetată la alergen duce la activarea Ig E dependentă a mastocitelor în mucoasele căilor respiratorii, ceea ce provoacă eliberarea mediatorilor preformați (depozitați în granulele mastocitelor și bazofilelor, histamina, triptaza, substanța lent reactivă a anafilaxiei ș.a.), activarea sintezei lipidelor (prostaglandina, tromboxan A_2 , factorul de activare a trombocitelor, leucotrienele) și a proteinelor macromoleculare (citochine IL-4, IL-5, TNF ș.a.).

Mediatorii au efect vasodilatator și măresc permeabilitatea vaselor (edem și îngroșarea membranei mucoase a căilor respiratorii), măresc secreția glandelor căilor respiratorii (rinoree, hipersecreția celulelor bronșice), provoacă spasmul musculaturii netede bronșice. Stimularea terminațiilor nervoase aferente de către substanțele biologice active provoacă prurit reflector, strănut, tuse. Stimularea aferentă (mai ales sub influența histaminei) poate fortifica și reflexul axonic cu eliberarea locală de neuropeptide (substanța P, tahichinine), care la rândul lor duc la degranularea mastocitelor.

Reacție imediată atopică se dezvoltă după câteva minute după acțiunea alergenului specific asupra organismului sensibilizat, provocând manifestările clinice ale reacției alergice acute a tractului respirator. Reacțiile fazei întârziată sau retardate la 70 % de copii cu boli alergice respiratorii se manifestă după 6-12 ore de la acțiunea alergenului. Manifestările clinice ale alergicilor respiratorii deseori sunt precedate de boli respiratorii de origine infecțioasă (virale și bacteriene). În cadrul inflamației infecțioase se lezează epiteliul căilor respiratorii, ceea ce scade substanțial funcția de barieră a membranei mucoase și mărește permeabilitatea ei la alergeni exogeni neinfecțioși.

Tabloul clinic al formelor mici de alergoze respiratorii. *Rinitele alergice* pot avea evoluție acută, subacută (sezonieră) și cronică. Exemplu clasic de rinită alergică este alergiya "la fân" – polinoza, manifestările căreia poartă un caracter sezonier: se declanșează în perioada de înflorire a vegetațiilor, la polenul cărora copilul are o sensibilitate crescută. În sensibilitatea sporită la alergeni menajeri manifestările rinitei alergice se observă tot anul cu acutizarea manifestărilor în perioada de toamnă-iarnă. La copiii de primă vârstă cea mai frecventă cauză a rinitei alergice este hipersensibilitatea la produsele alimentare (lapte de vacă, sucuri ș.a.).

Semnele clinice ale rinitei alergice acute sunt însoțite de respirație nazală deficitară, accese de strănut, prurit nazal, rinoree moderată seroasă sau/și cu rinoree pronunțată muco-seroasă, temperatură normală sau subfebrilă, somn superficial, sudorație, nervozitate crescută. Toate aceste simptome se mențin câteva ore sau zile. La examen rinoscopic se observă cianoză sau paliditatea membranei mucoasei nazale, edemul ei. Aplicarea de soluții vasoconstrictoare de obicei este puțin eficientă. La o evoluție subacută și cronică a rinitei alergice se observă accese paroxismale de strănut, rinoree

abundentă cu lichid transparent, care la unii bolnavi poate fi și dens. Copilul respiră pe gură. Concomitent apare și “nasul de iepurăș”: copilul freacă des nasul (“salut alergic”) și ca urmare se dezvoltă o plăcă transversală mai sus de vârful nasului. Uneori acutizarea rinitei alergice decurge sub formă de deficiență a respirației nazale fără rinoree. Poate apărea conjunctivita, edemațierea și paliditatea feței, cearcăne sub ochi, cefaleea, astenia, tahicardia, erupții alergice cutanate.

Acutizarea rinitei alergice la majoritatea bolnavilor nu este însoțită de stări febrile, deși se poate observa un frison ușor. Acutizarea rinitei poate fi provocată nu numai de alergenul cauzal, dar și de factori psihogeni, istovire, schimbarea timpului, mirosuri acute, răcire. Evoluția cronică a rinitei alergice poate fi cauza cefaleei, insomnicii, fatigabilității și a scăderii eficienței școlare. Rinoscopic la bolnav (mai ales în acutizare) se poate observa paliditate cu o nuanță cianotică a mucoasei nazale, edemațierea ei, îngustarea meatului nazal inferior și mediu din cauza măririi volumului cornetelor nazale medii și inferioare.

Rinita alergică la copii, de obicei, este însoțită de sinuzită, eustaheită, hiperplazia adenoizilor, otită și alte afecțiuni ale căilor respiratorii superioare. La o evoluție prelungită rinita alergică trebuie diferențiată de polipii nazali, adenoizi, scindarea septului nazal, rinita vasomotorie și medicamentoasă, narcomanie, toxicomanie, corp străin, rinoreea lichidului rahidian, hipotireoză.

Sinuzitele alergice se caracterizează prin cefalee, durere la palpația terminațiilor nervului trigemen (durerea și edemațierea țesuturilor moi ale feței în regiunea sinusului lezat). Aceste simptome apar de obicei paralel cu manifestările rinitei alergice. La examenul radiologic se constată opacitatea sinusurilor cu marginile neregulate. Schimbările sunt tranzitorii și la o radiografie ulterioară, după câteva ore, nu se constată devieri de la tabloul normal.

Faringită alergică. Bolnavii cu faringită alergică nu acuză dureri. Mai des îi deranjează simțul unui obiect străin în gât. Semnul tipic al faringitei alergice este tusea uscată persistentă, provocată atât de factorii specifici (contact cu alergeni), cât și de influențe nespecifice (schimbarea bruscă a temperaturii aerului inspirat, de exemplu, la ieșirea din încăpere afară). Faringita alergică poate avea și evoluție cronică, combinându-se cu tonzilita alergică și alte forme de alergie respiratorie.

Laringita alergică apare cel mai frecvent la copii de 1-3 ani sensibilizați la alergenii alimentari, cu toate că este posibilă și sensibilizarea la alte grupe de alergenii. După evoluție, laringita alergică poate fi acută și cronică. *Laringita acută* debutează de obicei noaptea cu o tuse lătrătoare, răgușeală, simțul unui corp străin în gât, dureri la deglutiție. În cazuri grave se dezvoltă stenoza laringelui cu o inspirație zgomotoasă, dificilă, accese de tuse, tiraj intercostal, jugular și subclavicular la inspirație. La agravarea stenozei dispneea se intensifică, apare o cianoză periferică, sudoare rece, copilul se agită în pat, ia o poziție forțată. În laringita alergică pot să se dezvolte toate cele 4 faze ale stenozei laringiene. Boala de obicei poartă un caracter recidivant. Deseori în procesul alergic se include traheea și bronhiile. La o evoluție *cronică* a laringitei alergice se observă scăderea sonorității și a timbrului vocal, disfonie, tuse ușoară.

Traheita alergică se caracterizează prin accese de tuse uscată, zgomotoasă, aspră, răgușeală, care apar mai des noaptea și sunt însoțite de dureri în zona retrosternală. Boala decurge ondulant și poate să dureze luni de zile. Bronșita obstructivă alergică se raportează la alergozele căilor respiratorii inferioare. După datele contemporane, această formă de alergoză respiratorie poate fi considerată o formă cu evoluție ușoară a astmului bronșic, întrucât mecanismele lor patogenice coincid.

Diagnosticul formelor mici de alergoze respiratorii se axează pe o evaluare corectă a anamnezei clinice și datelor de laborator. În anamneză se va preciza prezența bolilor alergice printre rudele bolnavului, reacții alergice în trecut, legătura dintre primele manifestări sau acutizări și anotimp, timpul nictemerului, contactul nemijlocit cu alergenii de menaj (dereticarea încăperilor), epidermali (joaca cu animalele), polen (plimbări în câmp, pădure în timpul înfloririi plantelor), luarea de medicamente, schimbări în dietă, eforturi fizice și psihice. Se trece la examenul obiectiv al bolnavului. Pentru bolnavii cu boli alergice respiratorii este caracteristică eozinofilia în analiza sângelui periferic. Dacă datele clinico-anamnestiche indică etiologia alergică a maladiei, se purcede la un examen alergologic cu scopul confirmării spectrului sensibilizării. Se consideră că rezultatele examenului alergologic *in vivo* sunt mai informative decât *in vitro*. Pentru toți bolnavii este obligatorie determinarea IgE generale. O metodă relativ simplă de diagnostic și diagnostic diferențial a etiologiei alergice a alergozelor respiratorii este numărarea eozinofilelor în secretul nazal sau în frotiul din meaturile

nazale. Datele obținute de diferiți autori arată că procentul eozinofilelor mai mare de 10 % confirmă etiologia alergică a maladiei respiratorii.

Diagnosticul alergiei alimentare se axează pe completarea registrului alimentar și pe efectuarea probelor eliminatorii cu produse alimentare. Diagnosticul diferențiat cu afecțiunile alergice ale căilor respiratorii, IRVA, traheite și alte procese infecțioase este elucidat în tabelul 35.

Tabelul 35

Diagnosticul diferențial al afecțiunilor alergice ale căilor respiratorii

Semnele clinice și paraclinice ale maladiei	Etiologia alergică	Etiologia infecțioasă
Ereditatea agravată cu boli alergice	Foarte frecvent	Rar
Manifestări alergice extrapulmonare	Deseori prezente	Rar
Caracterul recidivant persistent	Caracteristic	Nu este caracteristic
Tipuri și forme ale manifestărilor clinice	Caracteristic	Manifestări clinice diferite
Dispariția sau diminuarea manifestărilor la eliminarea alergenului presupus	Este	Nu este
Stări febrile	De obicei absente	De obicei prezente
Comportamentul copilului	Iritație, hiperactivitate, logoree	Moleșală, astenie
Pofta de mâncare	Păstrată	Poate fi scăzută
Analiza sângelui	Eozinofilie	Semn de inflamație virală, bacteriană
Eficacitatea antibioterapiei	Lipsește	Bună
Testele alergologice de diagnostic pozitiv	Sunt	Nu sunt
Eficacitatea preparatelor antihistaminice	Bună	Lipsește sau slabă
Nivelul IgE generale în serul sanguin	Ridicat	Normal
Citomorfologia frotiului nazal	Eozinofile peste 10 %	Eozinofile sub 10 %

Tratamentul. În toate formele mici de alerгоze respiratorii trebuie înlăturat alergenul cauzal. Regimul crușării antigenice maxime prevede asanarea condițiilor de trai. În sensibilizarea menajeră se va asigura: somnul pe perne din material sintetic, izolarea pernelor, saltelelor în huse hipoalergene speciale, fierberea și apretarea lenjeriei de pat săptămânal, înlăturarea jucăriilor moi, covoarelor, păstrarea cărților în dulapuri cu uși de sticlă, dereticarea umedă și cu aspiratorul cu filtre calitative (mai bine hidrice) cu două ore înainte de venirea copilului acasă, izolarea animalelor domestice, lupta cu mușgaiul ș.a. În sensibilizarea alimentară se vor exclude alergenii obligatorii și alimentele nesuportate individual; în reacții la polen – schimbarea zonei geografice pe perioada de înflorire a vegetațiilor la care bolnavul este sensibilizat, folosirea ochelarilor de soare, se vor evita plimbările pe timp cu vânt. Din medicamente se utilizează antihistaminele – antagoniști H_1 -receptorilor. Substanțele antihistaminice se cupleză cu receptorii histaminici, dar nu duc la stimularea lor (antagonism concurent). Conform consensului internațional pe probleme de diagnostic și tratament a rinitei (1994), în tratarea acestor maladii se recomandă de a utiliza H_1 -blocatorii contemporani și combinațiile lor cu vasoconstrictorii (pseudoefedrina): Actifed, Clarinaza, Rinopront, Contac 400. Aceste preparate sunt efective în polinozele rinoconjunctivale, în care preparatele antihistaminice trebuie utilizate pe toată perioada de înflorire (de obicei 1,5 luni), de asemenea în dermatozele histamin-mediate (urticarie, edemul Quinke, dermatita atopică). Preparatele pot fi folosite și cu scop profilactic. În rinitele alergice este indicat Cromoglicatul de sodiu (Lomuzol) local 4-6 ori pe zi. Sunt utile de asemenea meșele cu soluție de 5% de acid epsilon-aminocaproic.

În tratamentul bolilor alergice ale căilor respiratorii superioare, traheei, sinusurilor se utilizează pe larg metodele fizioterapice de tratament (electroforeza) cu calciu după metoda de guler a lui Șcerbac, diatermia nodurilor limfatici cervicali, electroforeza endonazală cu calciu, laseroterapia ș.a. În alerгоzele respiratorii provocate de alergeni alimentari se utilizează forma perorală a Cromoglicatului de sodiu (Intal) – Nalcrom. Evoluția persistentă a formelor mici de alerгоze respiratorii, manifestările poliorganice ale atopiei servesc ca bază pentru indicarea de cure prelungite (nu mai puțin de 3 luni) de Zaditen (Ketotifen). Copiii cu alergie alimentară necesită cure de eubiotice și nologoză. A fost confirmat efectul pozitiv al

vitaminelor în bolile alergice ale tractului respirator (cure intermitente de Piridoxină, Pantotenat de calciu, Pangamat de calciu, Acetat de tocoferol). În cazuri de geneză atopică confirmată a alergozei respiratorii (hipersensibilitate imediată la nivel înalt al Ig E generale, probele scarificate pozitive, coincidența manifestărilor clinice cu spectrul sensibilizării constat) este indicată imunoterapia specifică. Acest tratament se aplică copiilor cu sensibilizare monovalentă (polen, alergenii acarieni din praful menajer), contactul cu care nu este posibil în perioada de remisiune a maladiei. Tratamentul specific al formelor mici de alergoze respiratorii previne agravarea lor și dezvoltarea astmului bronșic.

Profilaxie. În prezența predispoziției ereditare la boli alergice, femeia gravidă trebuie să respecte o dietă cu limitarea și chiar excluderea alergenilor obligatorii. După nașterea copilului se va organiza un regim alimentar de cruțare antigenă. Alimentația naturală îndelungată este și ea o profilaxie a alergozelor respiratorii. Este necesar de a preveni IRA (călirea, limitarea contactelor) și de a indica un tratament rațional (antiviral sau antibacterian). Se vor evita picăturile intranasale, iar în caz de boală și folosirea penicilinei în tratamentul rinitelor.

1. 3. Astmul bronșic

Definiție. Astmul bronșic (A.B.) este o maladie cronică pulmonară nespecifică la baza căreia se află o inflamație alergică cronică și o hiperreactivitate a bronhiilor. Se manifestă prin accese de dispnee expiratorie, apărute ca urmare a obstrucției difuze a bronhiilor, cauzată de spasmul reversibil al musculaturii netede.

A.B. este cea mai răspândită boală cronică nespecifică a plămânilor. La copiii de prima vârstă, din cauza particularităților anatomo-fiziologice ale sistemului respirator, A.B. nu are o evoluție clară (fără accese, astm fără astm), iar clinic se manifestă ca o bronșită obstructivă sau bronșiolită. La ei se observă de regulă "variantele tusive" – tuse nocturnă periodică după N. F. Filatov. La vârsta preșcolară A.B. poate fi denumit "de trecere": la o parte de copii evoluează după tipul bronșitei obstructive, la alții - după tipul adult. La școlari A.B. în mare parte decurge după tipul adult.

Mortalitatea de A.B. la copii este mică (0,074-0,2:1000). Perioada critică este vârsta pubertății.

Etiologia. Dezvoltarea A.B. este strâns legată de complexul factorilor

genetici și ai mediului extern (ecologic). La majoritatea absolută a copiilor A.B. este atopic. Însă, în afară de influența etiologică a antigenelor sensibilizante, un rol important în dezvoltarea A.B. aparține factorilor cauzali cu efect de trigger care provoacă acutizarea A.B. Factorii de risc în dezvoltare A.B. la copii sunt prezentați în tabelul 37.

Factorii ereditari au o importanță determinantă în dezvoltarea A.B.

1. Atopia (genele sunt localizate pe cromozomul 11 și determină în particular sinteza substanțelor b ale receptorilor IgE);

2. Sinteza crescută a reaginei (IgE) (genele sunt localizate pe cromozomul 14).

3. Hiperreactivitatea bronhiilor (genele sunt localizate pe cromozomul 5).

Se presupune, că mecanismele genetice sunt răspunzătoare de starea β_2 -adrenoreceptorilor bronșici, de activitatea sintezei leucotrienilor și a unor citochine care determină mecanismele patogenice A.B. Ficare din factorii genetici predispozanți măresc posibilitatea dezvoltării A.B., iar combinarea lor sporește riscul de apariție a maladiei chiar și în condiții de participare minimală a factorilor mediului extern.

Patogeneza. Veriga principală în patogenia maladiei o constituie procesul inflamator al căilor respiratorii cu caracter cronic de origine alergică. La bolnavii cu A.B. format practic se remarcă 4 tipuri de defecte:

1. *Leziune morfologică și funcțională a peretelui bronhiilor.* Dereglările morfologice și funcționale ale mucoasei bronșice sunt consecința infecțiilor respiratorii și afecțiunilor iritative repetate. Leziunile mari duc la displazia și descuamarea epitelului, mărirea numărului de celule caliciforme, îngroșarea membranei bazale, infiltrația membranei proprii a mucoasei celulelor limfoide și granulocitelor, de asemenea mărirea cantității de mucus în lumenul bronșic. Aceste schimbări provoacă dereglarea capacităților de barieră ale tunicii mucoase cu facilitarea formării unei sensibilități "secundare" și a altor forme de imunopatologie cu deformarea în cele din urmă a hiperreactivității bronhiilor.

2. *Leziuni imunopatologice.* Un rol determinant în formarea acestor defecte în A.B. aparține reacțiilor de hipersensibilitate de tip I (după clasificarea lui Gell și Coombs). Reaginele (Ig E, Ig G₄) se fixează pe mastocitele mucoasei bronhiilor și pe bazofile după un contact repetat cu alergenul. Ultimul activează aceste celule și stimulează secreția substanțelor biologic active. Mediatorii preformați, leucotricenele și citochinele, acționând

asupra musculaturii bronșice netede, elementelor producătoare de mucus și vaselor declanșează toate mecanismele patogenice ale obstrucției bronhiilor (spasmul musculaturii netede). Reactivitatea retardat la bolnavii cu A.B. se asociază cu fenomenul hiperreactivității bronhiilor. Se presupune, că substanțele toxice ale eozinofilelor (proteina cationică a eozinofilelor, peroxidaza eozinofilelor, proteina eozinofilică X, neurotoxina eozinofilică) lizează epiteliul căilor respiratorii, provoacă hipertrofia celulelor seroase și caliciforme, edem, îngroșarea și dezorganizarea membranei bazale.

3. *Hiperreactivitatea bronhiilor* se manifestă prin reacție sporită a acestora la excitanți care la persoanele sănătoase nu provoacă obstrucția. La baza hiperreactivității bronhiilor în A.B. se află blocarea β_2 -adrenoreceptorilor (adenilatciclazei), determinată constituțional (gradul de exprimare corelează cu gravitatea maladiei).

Blocarea β_2 -adrenoreceptorilor poate fi determinată de cumularea calciului în citoplasmă. Un rol important în dereglarea capacităților biomembranelor în perioada de acces al A.B. revine dereglărilor metabolismului fosfolipidelor cu activarea sintezei acidului arahidonic, a peroxidazei lipidelor și fosfodiesterazei. Poluanții atmosferici pot fi răspunzători de dereglările metabolismului și proprietăților membranei descrise mai sus, aducându-și astfel aportul la formarea hiperreactivității bronhiilor la copiii bolnavi de A.B. Hiperreactivitatea bronhiilor generează și deficitul unor microelemente: zinc, cupru, seleniu, magneziu.

4. *Leziunile sistemului neuroendocrin.* Disbalanța stării funcționale a compartimentelor simpatic și parasimpatic ale sistemului nervos vegetativ joacă un rol important în patogeneza A.B. la copii.

Antigenii autentici așa ca infecțiile, bolile cronice ale aparatului digestiv sunt factori modificatori ai evoluției A.B. care fortifică procesele patogenice în contul influențelor nespecifice. O variantă particulară a maladiei este A.B. "aspirinic", caracterizat prin "triada aspirinică" – polipi nazali, rinită hiperplastică, sinuzită. Patogenic este determinată de inhibiția ciclooxigenazei de către acidul acetilsalicilic, care stimulează sinteza prostaglandinelor pe calea lipooxigenazică. Ca urmare se formează cantități mari de leucotriene C_4 , D_4 , E_4 , cu un efect puternic bronhoconstrictor.

Astmul refluxului gastroesofagian. Există două păreri asupra mecanismului declanșării sindromului bronhoobstructiv în astmul refluxului gastroesofagian. Conform uneia dintre ele, microaspirația conținutului gas-

tric acid duce la inflamația mucoasei arborelui bronșic. După alți autori, iritarea terminațiilor aferente ale vagului duce la apariția acceselor repetate de reflux, creșterea tensiunii transdiafragmale, cu schimbarea reactivității căilor respiratorii. Cauzele principale ale refluxului gastroesofagian la copiii de prima vârstă sunt:

1. Halazia esofagului la copii cu afecțiuni perinatale ale SNC.
2. Anomaliile congenitale și viciile de dezvoltare ale aparatului sfincter-valvular.
3. Intervențiile chirurgicale pe tractul gastrointestinal.
4. Alimentarea îndelungată prin sondă.

Tabelul 36

Clasificarea astmului bronșic după gravitate
(Criterii înainte de tratament)

Gravitatea astmului	Simptomatologia diurnă și nocturnă	Funcția pulmonară
Astm persistent sever	Simptome continui, exacerbări frecvente, simptome nocturne frecvente, activitatea fizică limitată	PEF sau VEMS < 60 % din cel presupus, variabilitate > 30 %
Astm persistent moderat	Simptome zilnice, simptomele necesită administrarea inhalatorie zilnică a β_2 -agoniștilor cu durată scurtă de acțiune, exacerbările afectează activitatea zilnică și somnul, simptome nocturne > 2 ori pe lună	PEF sau VEMS 60-80% din cel presupus, variabilitate > 30 %
Astm persistent ușor	Simptome $\geq$ o dată pe săptămână, dar mai < o dată pe zi, exacerbările pot afecta activitățile zilnice și somnul, simptome nocturne > 2 ori pe lună	PEF sau VEMS 80 % din cel presupus, variabilitate 20-30 %
Astm intermitent	Simptome intermitente < o dată pe săptămână, simptome nocturne $\leq$ 2 ori pe lună, exacerbări de scurtă durată, asimptomatic între exacerbări	PEF sau VEMS 80 % din cel presupus, variabilitate < 20 %

Tabloul clinic.

1. **Perioada prodromală** durează de la câteva ore până la 2-3 zile. Se distinge prin accese repetate. Este mai frecventă la copiii de vârstă fragedă și se caracterizează prin neliniște, dereglarea somnului, iritabilitate, slăbiciune, somnolență, inhibiție. Unii copii sunt anxioși, vorbesc în șoaptă, trag capul între umeri. Alții sunt euforici, râd gălăgios, cântă. Se depistează și dereglări vegetative: paliditate, hiperemia feței, transpirație abundentă, strălucirea ochilor, dilatarea pupilelor, tahicardie cu aritmie respiratorie, cefalee, uneori grețuri sau vomă, dureri în abdomen. La mulți copii se observă lăcrimare, rinită, prurit nazal etc.

2. **Debutul bolii.** Pe fondul dereglărilor SNC, compartimentului vegetativ, apar semnele disconfortului respirator, senzația de compresie, gâdilturii în gât, dificultăți la inspirație și expirație, obstrucție nazală, strănut.

3. **Perioada de start** se caracterizează prin acces de tuse chinuitoare, raluri sibilante, care peste un timp se aud și la distanță, dispnee expiratorie. Accesul de astm începe noaptea sau la ora 4-6 dimineața și depinde de ritmul circadian al hiperreactivității bronhiilor. În timpul accesului copii sunt neliniștiți, mulți acuză cefalee în regiunea frontală. Se observă strălucirea sclerelor, hipertonie arterială, tahicardie. Respirația bolnavului este zgomotoasă. În respirație se încordează mușchii abdomenului (una din cauzele durerilor în burtă), scalen, sternocleidomastoidian, toracali. Apare tirajul intercostal, supra- și subclavicular. Bolnavul este anxios, de obicei caută să fixeze umerii, șede în poziție forțată (sprijinindu-se pe mâini, umerii ridicați, capul tras între umeri), cutia toracică ridicată și avansată, chifoză exprimată. La majoritatea copiilor se observă o cianoză periorală, acrocianoză, tuse uscată, chinuitoare, cu o cantitate diferită de spută spumoasă. La începutul accesului obiectiv se remarcă sunet perculator timpanic, dilatarea cutiei toracice, deplasarea limitelor inferioare ale plămânilor în jos, îngustarea matității relative cardiace, abundența de raluri sibilante "muzicale" preponderent la expirație. La unii bolnavi predomină raluri umede care se percep atât la inspirație, cât și la expirație (astmul umed). Temperatura corpului în momentul accesului la copiii de vârstă fragedă de obicei este normală sau poate fi o febră de scurtă durată, în absența unui proces inflamator în plămâni. Durata accesului poate fi de la 30-40 minute până la câteva ore și chiar zile (status astmaticus). Treptat survine ușurarea, copii încep să expectoreze o spută transparentă, spumoasă, pe urmă mai densă, se anihilează dificultățile respirației, fața se colorază normal, însă

tumefierea poate să se păstreze un timp oarecare. În spută se depistează celule epiteliale, eozinofile, macrofagi, mai rar cristale Charcot-Leyden și spirale Curshman.

Evoluția maladiei. Particularitățile evoluției contemporane a A.B. la copii sunt debut precoce (întinerirea astmului), blocarea mai profundă a β_2 -adrenoreceptorilor, de aici reducerea eficacității arsenalului terapeutic. A crescut în special numărul copiilor cu A.B corticodependent, care se poate manifesta în timpul accesului prin semne de insuficiență glucocorticoidă.

Hiperreactivitatea bronhiilor este o caracteristică universală a A.B. și gradul ei corelează cu gravitatea maladiei. Evaluarea stării reactivității bronhiilor se efectuează numai în timpul remisiunii. Unul din testele accesibile este cel cu efort fizic. Spirometric se determină volumul expirației forțate în prima decadă, înainte de efort. După un repaos de 6-8 minute se trece la efort fizic (alergare - velöergometria cu efort constant de 1,5 la 1 kg de greutate). Controlul spirografic se face imediat după efort și peste 5-10 min, dacă peste 5-10 min după efort indicii spirografici FEV sau PEF depășesc cu 15 % valorile inițiale testul se consideră pozitiv. Cu scop de a depista hiperreactivitatea bronhiilor se utilizează de asemenea probele inhalatorii provocatoare cu agenți nespecfici (histamina, metacolina ș.a.), aer rece, aerosol ultrasonor al apei distilate. Una din metodele contemporane de diagnostic neinvaziv al inflamației alergice în A.B. este determinarea concentrației oxidului de azot în aerul expirat. Moleculele acestui gaz survivează foarte puțin timp (câteva secunde), se sintetizează de endoteliul vascular, macrofagi, neutrofile, mastociți ș.a., concentrația lor veridic crește în A.B. și scade sub influența corticosteroizilor.

Variantele exacerbărilor A.B.

Status astmaticus este determinat de o blocare profundă a β_2 -adrenoreceptorilor ca urmare a:

- tratamentului îndelungat cu simpatomimetice al maladiei cu exacerbări frecvente;
- proceselor infecțioase ale aparatului bronho-pulmonar;
- dozajului scăzut de glucocorticoizi la bolnavii hormonodependenți (simpatomimeticele în organism se descompun în produse intermediare care blochează β_2 -adrenoreceptorii).

Criteriile status astmatics sunt: persistența accesului timp de 6 ore și mai mult în absența unui efect pozitiv după 3 injecții de Adrenalină cu interval de 20-30 min.

Se disting 3 stadii ale status astmatics:

Stadiul I (compensatie relativă) se caracterizează prin rezistență la simpatomimetice și a alte bronholitice. Se dezvoltă treptat, dar nu în acces, durează câteva zile sau chiar săptămâni și se caracterizează prin paliditatea tegumentelor, acrocianoză, dispnee expiratorie, distensie toracică, tuse persistentă, raluri sibilante în număr limitat în expirație, pe fundalul unei respirații atenuate, și o cantitate minimală de raluri la inspirație. Sunt comune tahicardia, hipertonia arterială, îngustarea limitelor matității cardiace relative, la o evoluție îndelungată – dereglări neurotice. Uneori copiii se acomodează dereglărilor respiratorii și nu se plâng.

Stadiul II (decompensat) se caracterizează printr-o insuficiență respiratorie crescândă după tipul obstructiv: starea foarte gravă, cianoza palidă, cianoză periorală și acrocianoză, tahicardie exprimată, dispnee, hepatomegalie, edeme. Paradoxul în aceste cazuri pare absența totală de raluri în auscultație (plămân mut) sau raluri sibilante foarte puține într-o zonă limitată. Limitele inferioare pulmonare sunt maximal deviate în jos, excursia ariilor pulmonare foarte neînsemnată. Dispare tusea, pulsul este frecvent, slab, hipotonie arterială.

Pentru acest stadiu al răului astmatic este caracteristică formarea sindromului de obstrucție pulmonară totală a bronhiilor mici și bronhiolcelor cu secret vâscos. În aceste cazuri întârzierea măsurilor curative poate duce la comă hipoxemică. Irritația generală, simțul fricii asfixiei se schimbă prin prostrație.

Stadiul III (coma hipoxemică). Sindromul asfictic se dezvoltă în urma acidozei decompensate respiratorii și metabolice, hipercapniei pronunțate. Comă hipoxică – fulminantă și treptată (A. G. Ciucialin). Pentru forma fulminantă sunt caracteristice prostrația, pierderea precoce a cunoștinței, reflexelor pe fundalul cianozelor generalizate progresive, tahicardie progresivă, dispnee cu pierderea componentului expirator, hipotonie arterială, tumefacția venelor cervicale, hepatomegalie. Ralurile dispar, se formează “plămânul mut”. Forma treptată se manifestă prin aceleași semne ca și cea fulminantă, dar dezvoltarea ei este mai prelungită în timp.

Bronșita asmatică – variantă a evoluției A.B. preponderent la copiii de prima vârstă pentru că la ei predomină mecanismele vasomotorii (edemul peretelui bronșic) și secretorii (secret vâcos în lumenul bronșic) în patogeneza dereglărilor permeabilității bronhiilor în momentul accesului. La majoritatea copiilor se constată diateza cataral-exsudativă, mărirea ganglionilor limfatici periferici, iar în 10 % de cazuri - mărirea timusului. Clinic bronșita asmatică se manifestă prin dispnee expiratorie, care se aude la distanță, schimbări catarale abundente la inspirație și expirație, tuse umedă, în accese cu spută abundentă ce nu se expectorează, mărirea ganglionilor limfatici toracali. Bronșita asmatică ce se dezvoltă pe fundalul infecției respiratorii, decurge lent, tinde să se complice cu pneumonie cu recidivări repetate. La copiii ce suferă de bronșită asmatică agravarea stării se consideră ca echivalent al accesului: tuse persistentă spasmodică, deficiențe respiratorii tranzitorii (fără dereglarea stării generale), acces de balonare acută a plămânilor.

Tabelul 37

Criteriile de apreciere a gravității accesului de A.B. la copii

Criteriile de apreciere a gravității accesului de A.B.	Ușoară	Moderată	Gravă	Iminentă de apnee
Activitatea fizică	Păstrată	Limitată	Poziție forțată	Lipsește
Vorbirea	Păstrată	Pronunță unele fraze	Îngreuiată	Lipsește
Cunoștința	Uneori iritație	Iritație	Iritație, frică, panică	Stare comatoasă
Respirația	Tahipnee	Dispnee expiratorie pronunțată	Dispnee expiratorie nepronunțată	Tahipnee și bradipnee
Participarea musculaturii auxiliare, tiraj intercostal	Slab pronunțat	Pronunțat	Nepronunțat	Respirație toraco-abdominală paradoxală
Respirație șuierătoare	La sfârșitul expirației	Exprimată	Neexprimată	"Plămân mut"
Frecvența pulsului	Mărită	Mărită	Micșorată	Bradicardie
PEF	Peste 80 % din cel presupus	60-80 % din cel presupus	Sub 60 % din cel presupus	
CO ₂	Normal	Peste 60 mm/s.m	Sub 60 mm/s.m	
PCO ₂	Sub 45 mm/s.m	Sub 45 mm/s.m		

Perioada postaccēs se însoțește de slăbiciune, somnolență, stupifiere și inhibiție; se remarcă tendința la bradicardie și la hipotonie arterială. Datele auscultative în plămâni dispar treptat în decurs de câteva zile. Dacă la o expirație forțată încetinită se aud raluri sibilante, permeabilitatea bronhiilor nu s-a restabilit. Pentru rezolvarea problemei la sfârșitul accesului se efectuează *spirometria* și *proba de expir forțat* (proba Tiffeneau), *pneumotahometria*, *proba farmacologică* cu preparatele bronholitice.

Complicații

1. *Starea asfictică* (vezi mai sus).

2. *Insuficiența cardiacă acută* se însoțește de o înrăutățire rapidă a stării bolnavului, turgescența venelor gâtului, cianoza și tumefacția buzelor, deplasarea limitelor relative cardiace spre dreapta, hepatomegalie, uncori tabloul pseudoșocului, paliditate, hipotonie arterială, pulsul slab, edem, cianoză generalizată. *Atelectazia* se dezvoltă în unele accese grave ca urmare a obturării bronhului cu spută densă și vâscoasă. Apare mai ales la copiii de prima vârstă și preșcolară. Copiii acuză o tuse umedă chinuitoare, dureri ale mușchilor abdominali și ai părților inferioare ale cutiei toracale. Starea clinică se manifestă prin cianoza tegumentelor (preponderent cianoza periorală, digitală, palmară), rămânerea unei jumătăți a toracelui în respirație, deformarea toracelui, matitate în zona atelectaziei și tot aici schimbarea freacăului vocal, inhibiția respirației, raluri crepitante. Diagnosticul definitiv și determinarea parametrilor atelectaziei se face radiologic.

3. *Pneumotoraxul spontan* – complicație rară a A.B. la copii. Se remarcă o insuficiență respiratorie pronunțată, dureri în zona toracală lezată și tot aici retard în actul de respirație, deplasarea matității cardiace în zona opusă, timpanită în zona pneumotoraxului. În suspiciune de pneumotorax este necesar un examen radiologic urgent.

4. *Emfizemul mediastinal și subcutanat* de asemenea este o complicație rară a A.B. la copii, determinată de ruperea țesutului pulmonar și pătrunderea aerului în țesutul interstițial, cu răspândirea lui ulterioară peribronhial, spre hilurile mediastinale și subcutanat în gât. Această complicație poate decurge clinic fără simptome și se constată numai la examen radiologic. Uneori poate fi însoțită de dureri, cianoză, colaps.

5. *Dereglările neurologice* în momentul accesului pot să se manifeste prin cefalee exprimată, astenie, manifestări hipostenice interforme. La o evoluție prelungită pot apărea diferite neuroze.

Diagnosticul A.B. se bazează în primul rând pe datele anamnezei, manifestărilor clinice, rezultatelor examenelor spirometrice în momentul exacerbării și în perioada de remisiune. Predispunerea ereditară, anomalii atopice ale constituției, repetarea acceselor tipice de obstrucție cu rezolvarea lor spontană sau sub influența bronholiticelor, rolul trigger al diferitor alergenii, analiza condițiilor de trai permit de a suspecta A.B. Este obligatoriu examenul spirometric, care permite de a evalua gradul obstrucției bronhiilor. Efectul bronholiticelor permite de a evalua mai precis gravitatea exacerbării. Pentru diagnosticul gravității A.B. este necesar examenul spirometric și în perioada de remisiune.

Tabelul 38

Criteriile de apreciere a gravității A.B. la copii

Criteriul de gravitate	Forma A.B. în funcție de gravitate		
	Ușor	Moderat	Grav
Frecvența acceselor	Nu mai des de 1 pe lună	3-4 ori pe lună	De câteva ori pe săptămână
Caracteristica clinică a exacerbărilor	Episodice, ușoare, reversibile rapid	Accesele decurg cu schimbări vizibile ale respirației	Accese grave, stare asfictică, persistența simptomelor
Accese nocturne	Lipsesc sau sunt rare	2-3 ori pe săptămână	Aproape zilnic
Volumul expirației forțate (PEF)	80 % din cel presupus	60-80 % din cel presupus	Sub 60 % din prezis
Variabilitatea nictemerală a permeabilității bronhiilor	Nu mai mare de 20 %	20-30 %	Mai mult de 30 %
Caracteristica perioadei de remisiune	Simptomele lipsesc, funcția respiratorie externă normală	Remisiune clinico-funcțională incompletă	Insuficiența respiratorie de diferit grad
Durata perioadei de remisiune	3 luni și mai mult	Sub 3 luni	1-2 luni
Dezvoltarea fizică	Nu este dereglată	Nu este dereglată	Retard fizic și disarmonie
Metoda de jugulare a exacerbării	Spontan sau sub efectul bronholiticelor	Se jugglează cu ajutorul bronholiticelor (inhalator, parenteral) individual, cu corticosteroizi parenteral	Accesele se tratează în spital, se jugglează prin combinarea bronholiticelor și corticosteroizi, deseori în secția de terapie intensivă
Necesitatea de tratament antiinflamator	Cromoglicat de sodiu, nedocromil sodiu	Cromoglicat de sodiu, Nedocromil sodiu, la unii bolnavi steroizi inhalator	Corticosteroizi inhalator

Diagnosticul A.B. și determinarea gravității A.B. la copiii sub 5 ani se bazează pe datele anamnestice și manifestările clinice. Pentru confirmarea spectrului de sensibilizare se execută examenul alergologic *in vivo* și *in vitro* în dependență de vârsta copilului, stadiul maladiei și prezența ei ca patologie intercurentă. În caz dacă rezultatele probelor scarificate nu confirmă anamneza se utilizează probele endonazale și endotraheale (foarte rar) cu alergeni inhalatori neinfecțioși. Depistarea hiperreactivității bronșice nespecifice este unul din momentele cheie în diagnosticul A.B. în debutul bolii și evaluarea eficacității tratamentului A.B.

Diagnosticul diferențial. A.B. trebuie diferențiat în primul rând de bronșita acută și recidivantă obstructivă, bronșiolită. Deoarece factorul etiologic al bolilor enumerate de cele mai dese ori sunt agenți infecțioși, pe primul plan în bronșitele obstructive se plasează semnele de intoxicație, semnele catarale din partea căilor respiratorii superioare.

Absența semnelor de constituție atopică și a efectului bronholiticelor confirmă diagnosticul de bronșită obstructivă infecțioasă. În caz de *corp străin* în căile respiratorii se poate stabili precis momentul agravării stării copilului (cu precizie de min) ce se manifestă prin semne de sufocare acută cu sau fără cianoză, cu tuse ulterioară. Corpii străini de dimensiuni mici provoacă accese de tuse chinuitoare. Este foarte important de a preciza situația care a precedat tusea, posibilitatea aspirației obiectelor mărunte. Copiii cu suspecție de corp străin trebuie examinați radiologic și bronhoscopic. În crup dereglările respiratorii de obicei apar noapte sau seara pe fond de IRVA, febră, deseori intoxicație, răgușeală, tuse lătrătoare, dispnee inspiratorie. *Astmul cardiac*, spre deosebire de A.B., se manifestă la bolnavii cu vicii cardiace congenitale sau dobândite. Pentru acești bolnavi este caracteristică dilatarea matității cardiace relative, atenuarea zgomotelor cardiace și diferite sufluri la auscultarea inimii, cianoza periferică, membre reci, edeme periferice, hepatomegalie, respirație stertoroasă, raluri umede în plămâni, dispnee inspiratorie, semne radiologice de stază venoasă pulmonară. Accesele de dispnee expiratorie pot fi și în debutul colagenozelor, vasculitelor hemoragice. Însă la acești bolnavi polimorfismul tabloului clinic (diferite leziuni cutanate și articulare, febră, sindromul urinar), semnele de laborator de lezare hiperreactivă a țesutului conjunctiv, rezistența la tratamentul obișnuit al A.B., permit de a pune diagnosticul corect.

Mucoviscidoza deseori decurge cu semne clinice de obstrucție bronșică.

Întârzierea în dezvoltarea fizică, analiza anamnezei genetice, tulburările mixte ale funcției respiratorii externe, particularitățile radiografice, pneumoniile recidivante, diareele cu depistarea în cantități mari de lipide neutre în coprogramă permit de a suspecta acest diagnostic, confirmat de examenul clorurilor sudorii.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică se caracterizează prin colonizarea în plămâni a micelilor de *Aspergillus fumigatus*, cauza stimulării antigenice cronice. Pentru această maladie sunt caracteristice anorexia, cefaleea, febra neînsemnată, slăbiciune, obstrucție episodică până la accese tipice de A.B. Analiza sângelui indică eozinofilia pronunțată, vizual în spută se pot depista mulaje cafenii ale bronhiilor, microscopic – micelii de *Aspergillus*.

Alveolita alergică exogenă (pneumonita alergică, pneumonita hipersensibilă, pneumonia interstițială difuză) este o boală provocată de inspirația unui praf organic cu diferiți antigeni și se caracterizează prin lezarea difuză a țesutului alveolar și interstițiului pulmonar. La copii alveolita alergică exogenă poate să se dezvolte în A.B. cu evoluție gravă în timpul unei expoziții îndelungate la antigen (mai des epidermal). Este caracteristică dereglarea stării bolnavului și apariția insuficienței respiratorii cu dispnee expiratorie. În alveolita alergică exogenă ereditatea este mai rar agravată de boli alergice, spre deosebire de A.B., simptomele apar la 6-8 ore după contact cu alergenul; auscultativ se aud raluri umede de calibru mic, radiologic se depistează simptomul “sticlei opace”. La spirografie se constată dereglări după tipul respectiv. O respirație zgomotoasă care cere excluderea A.B., poate fi provocată de: dischinezia traheobronșică (traheobronhomalacie, traheo-bronhomegalie, bronhomalacie, emfizem bronșiectatic), dischinezia ciliară, compresia traheei și bronhiilor din exterior (mărirea ganglionilor limfatici localizați în sectoarele medii ale mediastinului), neoplasme benigne și maligne, viciile de dezvoltare ale vaselor mari, procese inflamatorii ale țesuturilor limitrofe, consecințele dischineziei bronhopulmonare.

Tratamentul. Cel mai eficient tratament al A.B. ar fi eliminarea alergenului cauzal, ceea ce practic este greu de realizat. A.B. poate fi controlat la majoritatea bolnavilor, însă însănătoșirea nu este posibilă. Diagnosticul incorect și tratamentul neadecvat sunt principalele cauze ale evoluției grave și mortalității de astm. Selectarea tratamentului trebuie făcută ținând cont de gravitatea și stadiul A.B. În toate cazurile este necesară o

selecție individuală a metodelor de tratament, iar medicamentele se vor administra "în trepte", cu mărirea dozei și frecvenței luării medicamentelor pe măsura agravării evoluției A.B. Paralel cu terapia medicamentoasă se utilizează și metode nemedicamentoase, eficacitatea cărora este discutabilă și necesită cercetări ulterioare. Un tratament eficient al A.B este imposibil fără instituirea unei atmosfere de încredere și parteneriat între medic, bolnav, rudele și apropiații acestuia.

Tabelul 39

Accesul "în trepte" la terapia de bază (prelungită) a A.B la copii

Forma terapiei	Treapta I Evoluție ușoară	Treapta a II-a Evoluție moderată	Treapta a III-a Evoluție gravă
Tratamentul antiinflamator	Cromoglicatul de sodiu 4ori/24 de ore sau Nedocromil de sodiu 2ori/24 de ore	Cromoglicatul de sodiu 4ori/24 de ore sau Nedocromil de sodiu 2ori/24 de ore, dacă nu este efect în 6-8 săptămâni de înlocuit cu corticosteroizi inhalatorii în doze medii	Corticosteroizi inhalatori în doze mari. În caz de efect necomplet, de mărit doza sau de adăugat corticosteroizi peroral pe scurt timp
Tratamentul bronhodilatator prelungit (se indică simultan cu cel antiinflamator)	Nu este indicat	Teofilina cu efect prelungit sau β_2 -agoniști prelungiți	Teofilina cu efect prelungit sau β_2 -agoniști prelungiți
Tratamentul bronhodilatator pentru jugularea rapidă a exacerbării	Episodic β_2 -agoniști inhalatori cu durată scurtă și/ sau Ipratropium bromură sau Teofilină de scurtă durată, 5 mg/kg greutate	β_2 -agoniști inhalatori de scurtă durată nu mai des de 4 ori /24 de ore și/sau Ipratropium bromură sau Teofilină de scurtă durată, 5 mg/kg greutate	β_2 -agoniști inhalatori de scurtă durată nu mai des de 4 ori /24 de ore și /sau Ipratropium bromură sau Teofilină de scurtă durată, 5 mg/kg greutate

Terapia de bază a A.B. se bazează pe tratament antiinflamator și este dirijată la prevenirea exacerbărilor A.B. Se compune din:

1. Utilizarea rațională a medicamentelor, ținând cont de căile de administrare (de preferat, după posibilități, calea inhalatorie).

2. Acces "în trepte" (în dependență de gravitate) la tratamentul A.B.
3. La copiii mai mari de 5 ani tratamentul obligator se face sub control spirografic.
4. Durata terapiei de bază se determină ținând cont de gravitatea A.B.: în debutul bolii se efectuează timp îndelungat, la obținerea unei remisiuni stabile se sistează.
5. Metodele de tratament se selectează ținând cont de situația clinică concretă.

În absența rezultatului unei trepte timp de 6-8 săptămâni se trece la treapta următoare, mai înaltă; în caz de remisiune clinico-funcțională timp de 6 luni se poate reveni la treapta precedentă.

În tratamentul A.B. poate fi utilizată imunoglobulina antialergică. Utilizarea ei duce la răirea exacerbarilor și o evoluție mai ușoară a A.B., iar la unii bolnavi se obține și remisiunea clinică, scăderea frecvenței IRVA. Mecanismul efectului – formarea de anticorpi la Ig E (metode de hiposensibilizare nespecifică).

Imunomodulanții de origine bacteriană (Bronhomunal, Ribomunil, Bronhovaxon ș.a.) scad frecvența bolilor respiratorii intercurrente și acutizarea focarelor de infecție cronică, ceea ce reduce substanțial frecvența A.B. la un contingent determinat de bolnavi. Imunoterapia specifică este efectivă în A.B. atopic cu evoluție ușoară și moderată cu o sensibilizare monovalentă. Trebuie de subliniat că depistarea și terapia adecvată a bolilor intercurrente sunt o verigă importantă în tratamentul A.B. la copii.

Profilaxia. Scopul profilaxiei primare a A.B. constă în preîntâmpinarea apariției lui, adică excluderea sau limitarea influențelor asupra organismului a așa factori ca IRVA, patologia gravidității, prematuritatea, alimentarea irațională, diferiți poluanți, fumatul pasiv ș.a. Scopul profilaxiei secundare constă în prevenirea exacerbarilor A.B. și agravării evoluției maladici, ceea ce depinde de stabilirea la timp a diagnosticului și prescrierea unui tratament adecvat.

Vaccinarea copiilor cu A.B. se face cu respectarea următoarelor reguli:

1. Imunizarea se admite în A.B. ușor și moderat, rar în A.B. grav (indicații epidemice și numai în spital).
2. Vaccinarea nu se face în timpul exacerbarilor A.B.
3. Pot fi vaccinați:
 - a) copiii cu manifestări ușoare sau moderate ale bronhospasmului cu

dereglări ventilatorii (datele spirografiei și pneumotahometriei). Pot fi vaccinați cu DTP, DTP – M, contra poliomielitei, după necesitate contra hepatitei B în spital sau în cabinetul de imunoprofilaxie;

b) copiii în remisiune timp de 1-2 luni. Se vaccinează cu preparatele enumerate mai sus în cabinetele de imunoprofilaxie. În unele condiții (situație epidemiologică, caz de boală în familie) acești copii pot fi vaccinați contra ruzelei, BCG.

c) copiii în remisiune timp de 3-6 luni. Pot fi vaccinați de medicul de sector cu DTP, DTP-M, contra ruzelei, poliomielitei.

Vaccinarea se face pe fondul terapiei de bază a A.B. Copiii, care au primit tratament imunoterapic cu alergeni specifici, pot fi vaccinați după necesitățile epidemiologice cu DTP, DTP-M peste 2-3 săptămâni după doza de rând de alergen, cu continuarea terapiei specifice peste 4-5 săptămâni după vaccinare, în diluția până la vaccinare. Probele cutanate cu alergeni pot fi făcute cu 10-15 zile înainte sau la 1,5-2 luni după administrarea vaccinurilor.

1. 4. Polinozele

Definiție. Polinozele sunt boli alergice provocate de polenul plantelor, manifestate în primul rând prin conjunctivită și lezarea căilor respiratorii superioare.

Etiologia. Aproximativ 50 de plante produc polen responsabil de polinoze.

Patogenie. Polinoza este mediată de tipul I de reacții alergice determinate genetic prin sporirea sintezei de Ig E, inclusiv contra polenului. **Factorii predispozanți** la dezvoltarea polinozei sunt: deficitul de Ig A secretor, dereglarea funcției macrofagilor și granulocitelor, reducerea sintezei substanței ce inhibă activitatea factorului de penetrare a polenului, infecțiile respiratorii, poluarea atmosferei, dereglările clearance-ului ciliar. Stadiul patochimic este însoțit de degranularea mastocitelor, lezarea mucoaselor oculare, respiratorii cu eliberare masivă de histamină și alte substanțe biologice active. La unii bolnavi de polinoză un rol important în patogeneză îl joacă mecanismele imunocomplexe.

Tabloul clinic. Manifestările polinozei se observă de obicei la copii ce au depășit vârsta de 3 ani. La vârsta școlară morbiditatea crește. Recrudescențele poartă caracter sezonier. Manifestările principale: conjunctivita în combinație cu pruritul pleoapelor și alte afecțiuni oculare (cheratită, uveită,

retinită), rinită și alte patologii ORL (sinuzită, rinofaringită, adenoidită, eustaheită, laringită, traheobronșită), astm bronșic, alergodermatoze, sindrom astenovegetativ, leziuni rare (vasculite, sindromul nefrotic).

Diagnostic. Informațiile anamnestice în contrapondere cu datele obiective și de laborator permit de a suspecta polinoza. Este necesar un examen alergologic la fiecare bolnav cu suspecție la polinoză (determinarea Ig E general și specific, depistarea alergenilor cauzali în probele cutanate alergologice scarificate în timpul remisiunii).

Tratamentul. Se indică dietă hipoalergică, ținând cont de posibilitatea reacțiilor alergice încrucișate: în sensibilizare la polen de mestecăn, mere, cireșe, piersici, prune, morcovi, cartofi, mure de pădure; cereale și produsele pe baza lor; măcriș, pelin, citruși, floarea-soarelui (ulei, halva); lobodă, sfecclă, spanac; ambroză, banane, zemos. Se limitează utilizarea fitopreparatelor. În timpul înfloririi plantelor se vor evita plimbările în pădure, câmp, parcuri. Unele plante de cameră (mușcata, primula) și decorative (liliacul, iasomia, trandafirul, lăcrimioara, violetele ș.a.) conțin polen comuni. Terapia simptomatică include indicarea de preparate antihistaminice (Taveghil, Diazolin, Astemizol, Claritin), pentru prevenirea manifestărilor alergice, utilizarea soluției de 2% de Intal ca spray nazal (Lomuzol) sau picături în ochi (Opticrom). În remisiune are importanță hiposensibilizarea specifică. La includerea în proces a mucoaselor căilor respiratorii sunt indicate cure presezoniere de tratament de bază cu Intal, Zaditen.

1. 5. Dermatita atopică

Definiție. Dermatita atopică (D.A.) prezintă lezareaergică a pielii care are la bază preponderent mecanismele Ig E mediate. Locul central în structura etiologică a dermatitelor atopice la copii îi aparține alergiilor alimentare. Urmează, în ordinea descreșterii importanței, ingestia unor medicamente, inhalarea polenului în timpul înfloririi plantelor. La 70% din bolnavii cu dermatită atopică se constată o sensibilizare polivalentă.

În patogeneza dermatitei atopice are o mare importanță predispunerea ereditară. La copiii cu dermatită atopică se remarcă o hiperproducție de IgE, determinată de dezvoltarea schimbărilor în sistemul imunității celulare sub formă de dezechilibru al limfocitelor-T imunoreglatorii. Astfel celulele

Langerhans, dendritice, macrofagii localizați în piele care înfăptuiesc prezentarea antigenului, au la suprafața lor receptori ce leagă IgE. Celulele Langerhans ale porțiunilor afectate de dermatită atopică pot înfăptui prezentarea aeroalergenilor de către celule-T numai atunci, când au la suprafața lor IgE legate. Alergenii specifici T-limfocitari, formați la prezența antigenului, aparțin helperilor-T. În urma excreției de către aceștea de interleuchină are loc producerea de IgE - B-limfociți. Cuplarea anticorpilor specifici IgE cu mastociți și bazofile, și interacțiunea lor cu alergenul cauzal duc la activarea celulelor implicate și la secretarea mediatorilor preformați (histamină, triptază, heparină) în spațiul intercelular. În procesul activării celulelor, fosfolipaza și metiltransferaza legate de membrană catalizează degradarea fosfolipidelor membranei celulare până la acid arahidonic. Oxidarea acestuia duce la formarea leucotrienelor, prostaglandinelor și altor mediatori ai inflamației alergice. Factorii predispozanți la dermatita atopică pot fi sensibilizați cu alimente, intrauterin și în timpul alaptării, cu medicamente și antigeni chimici, hipoxidanți, anomalii de constituție, dereglările dischinetice și fermentative ale tractului gastrointestinal.

Clinica. Caracterul manifestărilor D.A. sunt determinate de vârstă, particularitățile constituției, spectrul sensibilizării cu dezvoltarea schimbărilor în statutul imun la bolnavi. D.A. poate fi singura manifestare alergică la copil, uneori se asociază cu manifestări alergice gastrointestinale, respiratorii.

Manifestările maladiei de obicei sunt precedate de apariția semnelor clinice ale diatezei alergice sub formă de hiperemie ușoară a pielii, tumefacția țesuturilor, intertrigo persistent, scuame pe sprâncene și pe partea păroasă a capului. Aceste manifestări apar de obicei la copii cu predispunere ereditară la boli alergice de la naștere sau în primele 2-3 luni de viață. La nerespectarea regimului alergic apar semnele D.A. – eritemia și tumefacția pielii, care se intensifică în timpul serii, apariția în jurul fontanelei mari a solzilor seboreici, înroșirea limitată a obrazilor cu formare de microvezicule. După uscarea acestora rămân cruste grosolane de culoare brună. La unii copii prima fază a D.A. se caracterizează prin critem și uscăciunea pielii cu apariția ulterioară a descumării lamelare mărunte, petelor eritemo-scuamoase de culoare roșie-brună. Concomitent se poate observa apariția pruritului în zonele lezate ale pielii cu formare de leziuni de grataj.

În dezvoltarea D.A. se disting 3 forme: eczematoasă, lichenoidă și pruriginoasă. *Forma eczematoasă* se formează la copiii de 3-5 luni și se caracterizează prin apariția pe fondul eritemei a microveziculelor cu conținut seros. Microveziculele se sparg cu formarea de eroziuni punctiforme, simultane. De cele mai dese ori sunt afectate tegumentele obrazilor, corpului și membrelor. De la 7-8 luni și până la 2 ani se dezvoltă *forma lichenoidă* a DA: pe fond de eritem și tumefacție a pielii apar papule lichenoide, dure, palide, acoperite cu solzi mărunți. Papulele lichenoide confluează, formând plăci de diferită mărime de culoare pal-roză sau roșie-brună. Ulterior hiperemia și edemațierea pielii scade, însă se accentuează infiltrația ei. Foarte des pielea în zonele afectate este hiperemiată. Este afectată de obicei pielea gâtului, centurii scapulare, coatelor, antebrațelor, articulațiilor radiocarpene, mâinilor, foselor poplitee. În afara zonelor afectate pielea este cenușie, uscată, deseori cu descuamare lamelară mărunță. La copiii mai mari de 5 ani se poate dezvolta *forma pruriginoasă* a D.A., caracterizată prin apariția de papule pruriginoase pe gât și pe suprafețele extensorii ale membrelor. Se întâlnesc și forme mixte de D.A. Din cauza pruritului intens, pe piele apar excoriații, cruste, fisuri. La toți copii cu D.A. se observă mărirea ganglionilor limfatici în funcție de intensitatea procesului alergic. Adesea are loc includerea în procesul alergic a organelor interne: tractul gastrointestinal și hepatobiliar (colecistita cronică, pancreatita reactivă). La 1/3 de bolnavi se observă manifestări respiratorii (rinită alergică, astm bronșic, bronșită asmatică), se dezvoltă așa-numitul sindrom dermato-respirator. D.A. se asociază des cu dereglarea biocenozei intestinale, mai ales în primul an de viață.

Evoluția îndelungată și gravă a D.A. poate genera dereglări funcționale ale SNC sub formă de insomnie, iritabilitate, reacții neurotice, dereglări endocrine. D.A. se poate complica cu infecție secundară de etiologie virală sau bacteriană. D.A. poate avea o evoluție recidivantă sau cronică. D.A. ușoară și moderată se manifestă prin acutizări periodice de proces inflamator, în cazurile grave pe piele persistă schimbări cutanate de diferită intensitate.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice tipice, anamneza ereditară, reacții și boli alergice, nivel crescut de IgE generale și specifice în scrul sanguin și teste pozitive cutanate la alergenii neinfecțioși.

Diagnosticul diferențial se face cu alte maladii ale pielii: dermatita seboreică, dermatita alergică de contact, eczema microbiană.

Tratamentul. Terapia complexă a D.A. include următoarele măsuri:

1. Respectarea unui regim alergic cruțător.

2. Dietoterapie.

3. Tratament medicamentos.

4. Fizioterapie și tratament balnear.

Respectarea unui regim alergologic cruțător prevede înlăturarea din mediu a alergenilor cauzali, iar când aceasta este imposibil - reducerea contactelor cu ei. Dietei îi aparține rolul principal în tratamentul complex al D.A. Ea se indică strict individual, ținând cont de intensitatea manifestărilor clinice, gradul de sensibilizare alimentară, vârsta copilului, caracterul alimentării precedente, patologia intercurrentă.

Principiile de bază ale dietoterapiei:

1. Limitarea sau excluderea completă din alimentație a produselor ce posedă calități puternice de sensibilizare.

2. Excluderea completă a alergenilor cauzali.

3. Substituirea adecvată a substanțelor eliminate în vederea asigurării necesităților fiziologice ale copilului în substanțe alimentare și energetice.

4. Reintroducerea în rația alimentară a produselor excluse anterior, ținând cont de toleranța individuală la aceste produse.

5. Respectarea strictă a regulilor de păstrare și prelucrare culinară a produselor.

Tratamentul medicamentos în perioada acută a D.A. include utilizarea de preparate, acțiunea cărora la administrare perorală, parenterală sau locală este dirijată spre eliminarea fazei patofiziologice a inflamației alergice. În acutizarea D.A. la copii se utilizează în primul rând medicamentele antihistaminice. În formele ușoare și moderate ale D.A. se aplică tratamentul local. Preparatele antihistaminice în D.A. grave se indică peroral și parenteral, injecțiile se fac dimineața și seara. Durata curei este de 10-14 zile. În caz de neeficacitate în primele zile, preparatul antihistaminic se înlocuiește cu altul. Tratamentul local al D.A. se face ținând cont de caracterul leziunii cutanate, gradul și localizarea ei, faza și toleranța față de medicamentele utilizate anterior. În perioada acută a D.A. în prezența exsudării manifeste, zemuirii trebuie utilizați coloranți anilnici (soluție de 1-2% de albastru de metilen). După utilizarea coloranților sau concomitent se aplică comprese cu soluții slabe de dezinfectanți (apă de plumb, soluție de nitrat de argint de 0,25% ș.a.). La scăderea zemuirii se utilizează suspensii

din zinc, talc, glicerină și apă. La un proces inflamator pronunțat și prurit intens se utilizează glucocorticoizi în unguente, iar la atenuarea procesului inflamator local pe piele se aplică paste și unguente (paste de zinc, Lossar ș.a.). În legătură cu reacțiile IgE mediate, în D.A sunt indicate membrano-stabilizatoare (Intal, Zaditen).

1. 6. Urticaria și edemul Quincke

Definiția. Incidența acestei afecțiuni este de 15,3-31% din toți copiii ce suferă de boli alergice (după diferiți autori). Urticaria este un exemplu clasic de reacții IgE – mediate legate de eliberarea și sinteza de substanțe biologice active (histamină, bradichinină, serotonină, prostaglandină, leucotriene) ca răspuns la alergen. Intensitatea manifestărilor clinice depinde de reacțiile imunologice antigen-anticorp și particularitățile organismului. Clinic se distinge urticaria acută și cronică.

Urticaria acută este însoțită de prurit puternic al pielii și de erupții extinse, care apar și dispar fără urme timp de câteva ore sau zile (1-2). Dacă erupțiile se mențin mai mult de 2 săptămâni urticaria este recidivantă sau cronică.

Urticaria cronică se caracterizează prin erupții limitate pe piele. Elementele sunt mărunte și se mențin mult timp. După remisiune apar din nou erupții care se pot menține luni și ani de zile.

Patogenia. În dezvoltarea urticariei cronice un rol important îl joacă prostanoizii endogeni și leucotrienele. Se remarcă o sensibilitate crescută a pielii la kaliceină. Histologic este caracteristică infiltrația perivasculară, compusă preponderent din limfocitele T și B, macrofagii se întâlnesc rar. Limfocitele-T sunt prezentate în principal de T-helperi. În epidermă poate apărea acantoza și hipercheratoza. Se distinge de asemenea urticaria alergică și nealergică.

Urticaria alergică se constată în 70% din cazuri. În 69% din cazuri s-a constatat prezența predispunției ereditare. Cauzele urticariei alergice pot fi diferiți alergeni – alimentari, medicamentoși, bacterieni, polen ș.a. Cel mai frecvent se constată urticaria medicamentoasă la antibiotice (Penicilină, peniciline semisintetice – Ampicilină, Oxacilină, Ampiox; cefalosporine, mai rar tetraciline – Rondamicină, Morfociclină, Levomicetină), sulfanilamide (Bactrim, Biseptol, Sulfadimetoxin), de asemenea medicamentele cu o structură asemănătoare (Novocaină, Anestezină, Diacarb, APAS),

preparatele antiinflamatoare nesteroidiene (Naproxen, Butadion, Analgină, Reopirină, Voltaren), anticonvulsivante (Difenil, Trimetin, Carbamazepin). Particularitatea urticariei medicamentoase constă în faptul că la utilizarea chiar și în cantități minore a preparatului, care a provocat anterior urticaria sau a unui medicament cu o structură asemănătoare, se remarcă recidiva urticariei. Trebuie de avut în vedere că produsele metabolice în aceste cazuri au un efect mai puternic decât însuși medicamentul.

Urticaria alimentară cel mai des este provocată de produsele lactate, citruși, cafea, ciocolată, miere.

Urticaria la polen apare la o sensibilitate sporită la polenul plantelor (mesteacăn, pelin ș.a.). Această urticarie este însoțită de manifestări respiratorii (rinită, conjunctivită ș.a.). La urticaria alergică se raportează și urticaria în urma mușcăturilor de insecte, acțiunii agenților chimici.

Urticaria bacteriană se dezvoltă în urma sensibilizării organismului de virusuri, fungi, alergeni bacterieni din focarele cronice de infecție (patologia ORL, bolile tractului gastrointestinal, disbacterioza intestinală).

Tabloul clinic. Urticaria alergică se caracterizează prin erupții cutanate abundente, plăgi și papule de diferite dimensiuni, confluența lor și formarea de conformații neobișnuite. Erupția este însoțită de obicei de un prurit puternic cu semne evidente de tulburări microcirculatorii sub formă de pete cianotice și papule dure în centru. Dacă procesul patologic se aprofundează și include tesutul subcutanat, se dezvoltă așa-numita urticarie gigantică. Pentru urticaria alergică în afară de semnele locale sunt caracteristice și simptome generale: febră până la 38°C, artralгии, dureri abdominale, vomă, diaree. În cazuri grave este posibilă lezarea organelor interne cu dezvoltarea miocarditei alergice, artritei alergice reactive, pancreatitei reactive.

În ultimii ani la unii copii cu alergie alimentară se observă urticaria cu tabloul pancreatitei reactive. Schimbări importante în sistemul coagulant și anticoagulant al sângelui explică prezența dereglărilor microcirculatorii la acești copii. De cele mai dese ori urticaria alergică se asociază cu edemul Quincke (70-80% observații).

Edemul Quincke morfologic este asemănător cu urticaria. Se distinge edemul Quincke alergic și angioneurotic. Cauzele sunt aceleași ca și în urticarie. *Edemul Quincke de geneză alergică* se caracterizează prin dezvoltarea neașteptată a unui edem limitat al pielii, care se mărește rapid. Pielea în regiunea afectată este dur-elastică, palidă (albă), tumefiată. Edemul

se localizează de obicei în zonele cu țesut subcutanat distins: pe față (buze, pleoape, nas), urechi, limbă, mâini, organe genitale ș.a. Uneori edemul atinge dimensiuni mari. În cazuri grave poate afecta laringele (10-20% din cazuri). La început se observă răgușeală, tuse lătrătoare, respirație dispneică. Respirația devine zgomotoasă, stridoroasă, fața cianotică, apoi palidă. Edemul ușor și moderat al laringelui durează de la o oră până la 24 de ore. Răgușeala, durerea laringiană, dispneea mai persistă un timp oarecare. În cazurile grave edemul Quincke în zona laringelui necesită o terapie intensivă imediată, în caz de necesitate și traheotomie, altfel bolnavul poate muri în asfixie. Mult mai rar se întâlnește la copii urticaria nealergică. Urticaria pseudoalergică (10-15% din cazuri) se dezvoltă în urma eliberării histaminei ca răspuns la diferite medicamente și produse alimentare. Cei mai frecvenți eliberatori medicamentoși ai histaminei sunt Atropina, iodul, substanțele de contrast și preparatele ce conțin toxine de șarpe și albine. Din produsele alimentare astfel de efect au scrumbia marinată, căpșunile, fragii, vânaturile, drojdia de bere, alunele, boabele. Urticaria pseudoalergică poate fi provocată și de produse bogate în histamină – varză murată, ficat de porc, salamuri afumate, cașcaval, oțet, maioneză. Urticaria alergică trebuie diferențiată de cea pseudoalergică.

Tabelul 40

Diagnosticul diferențial al urticariei alergice și pseudoalergice

Criteriul	Urticaria alergică	Urticaria pseudoalergică
Etiologic	Antigen	Eliberator de histamină
Doza declanșatoare	Mică	Înaltă
Faza imunologică a reacției alergice	Formarea de anticorpi este caracteristică	Formarea de anticorpi nu este caracteristică
Perioada de sensibilizare	Des se instalează	Nu poate fi constatată
Indicii de laborator	Crește IgE și CIC, scade IgA. Proba cu alergeni pozitivă	IgE, CIC și IgA normale. Proba cu alergeni negativă
Eficacitatea tratamentului	Eliminarea alergenului, imunoterapia specifică	Tratament simptomatic

Urticaria ereditară și edemul angioneurotic ereditar sunt forme particulare ale urticariei nealergice legate de deficitul sau incapacitatea funcțională a inhibitorului primului component al complementului C₁

esteroza. Activarea sistemului complementului duce la formarea de substanțe biologice active care sunt mediatorii edemului angioneurotic și urticariei. Maladia se caracterizează prin erupții recidivante și/sau cu edeme dense ale feței, pielii corpului, membrilor de aceeași parte a corpului. Boala se moștenește după tipul autozomal dominant cu penetrare incompletă.

Tabelul 41

Diagnosticul diferențial al edemului alergic și ereditar

Criteriul	Edemul angioneurotic ereditar	Edemele alergice
Debutul	Din prima vârstă	Mai des la adulți
Perioada prodromală	Exprimată	Lipsește sau slab exprimată
Ereditatea	După tipul autozomal dominant, la membrii familiei din generație în generație se observă edeme laringiene	În 30-40% din cazurile de boli alergice în familie
Factorii declanșatori	Microtraume, răniri, operații, stres	Diferiți alergeni
Durata evoluției	Timp de câteva ore	De la câteva minute până la 1 oră
Localizarea edemelor	Mai des pe piele, căile respiratorii superioare, tractul gastrointestinal	Diferită. În 25% cazuri edem laringian
Aspectul edemului	Palid, foarte dur, ocupă zone mari	Mărimea și consistența variază, culoarea pal-roză, uneori cianotică
Evoluția edemului	Remisiuni peste un an	Exacerbarea depinde de contact cu alergenul
Tratament cu glucocorticoizi	Ineficace	Eficace
Nivelul inactivatorului C_1	Scăzut	Normal
Nivelul inactivatorului C_2C_4	Scăzut	Normal
Boli atopice în familie	Foarte rar	Frecvent

Diagnosticul pozitiv al urticariei alergice la copii. Pentru diagnostic prezintă importanță anamneza alergologică, care în 65% din cazuri indică ereditate tarată, probele eliminatorii și de provocare, care permit de a depista alergenul cauzal. Pentru depistarea alergenului cauzal au importanță:

1. Probele cutanate cu alergeni în perioada remisiunii.
2. Analiza imunoenzimatică.
3. Diagnosticul diferențial cu scabies și mușcături de insecte.

Tratamentul urticariei acute și cronice la copii trebuie să fie patogenetic și depinde de faza reacției alergice. În perioada acută se va influența faza patofiziologică a reacției alergice prin:

1. Stoparea pătrunderii alergenului în organism (sistarea medicamentului care a provocat urticaria, dietă hipoalergică pe 1-2 zile).

2. Evacuarea rămășițelor alergenului din intestine (clistere, lavaj gastric la 1 oră după reacțiaergică).

3. Băut abundent de soluții alcaline pentru ameliorarea microcirculației și eliminarea alergenului din organism (soluție de bicarbonat de sodiu de 1-2%), apă mincrală (15-30 ml/kg greutate).

4. Enterisorbția pentru eliminarea rămășițelor alergenului, produselor reacției alergice în organism (Enterodez, Carbolon, Polifepan, Molezim, Smecta (3-5 zile)).

5. Preparate antihistaminice în dozele vârstei. În primele 2 zile parenteral fiecare 8 ore, ulterior peroral timp de 7-10 zile. Mai des se utilizează Suprastină, Taveghil, Dimedrol, Diprazină, Pipolfen, Astemizol, Terfenadin.

6. Pentru anihilarea sensibilizării la alergeni alimentari se utilizează medicamentele cu fermenți (Oraza, Digestal, Festal etc).

7. La creșterea erupțiilor și edemelor este necesar de utilizat diuretice, mai des parenteral Lazix.

Acest tratament tradițional al urticariei acute la copii poate fi puțin eficace în cazurile cu evoluție gravă. Ținând cont de dereglările exprimate ale sistemului coagulant și anticoagulant este obligatoriu de efectuat terapia infuzională cu utilizarea antiagregantelor și anticoagulantelor – Reopoligluchină (10-15 ml/kg greutate), soluție de Eufilină de 2,4% (5-6 mg/kg greutate) pe 50-100 ml de sol. NaCl de 0,9%, Trental (5mg) pe 50-100 ml sol. NaCl de 0,9%, Heparină (200-300 UA/kg) de 6 ori pe zi, o doză pe 24 ore se introduce în picături i/v, restul s/c în pielea abdomenului de 4 ori pe zi. În cazurile grave ale urticariei și măririi edemului Quinke sunt indicați glucocorticosteroizii. Mai des se utilizează Prednisolonul 1-2 mg/kg greutate parenteral 1-2 zile. Corticosteroid mai efctiv este Betametazona. Medicamentul are un efect antiinflamator mai exprimat, care survine repede (1-2 ore) și este mai prelungit. Activitatea Betametazonei

(Celeston) este de 30 ori mai mare în comparație cu Hidrocortisonul și de 6-7 ori cu Prednisolonul. La sfârșitul fazei acute a urticariei acute se indică medicamente ce influențează faza patochimică a alergiei. Cu acest scop se utilizează:

1. Antimediatori (Zaditen, Nalcrom) în dozele de vârstă în cure de 1,5-2,0 luni, iar în evoluție cronică – 6 luni.

2. În formele viscerale ale urticariei sunt indicate preparate vasculare și substanțe ce acționează asupra sistemului chininelor (Stugeron, Cinarizină, Prolectin, Permudin) – timp de o lună.

3. Antioxidanți și membranostabilizatori: soluție de 5% de hiposulfid de sodiu peroral în dozele de vârstă, Xidifon, Dimefosfon timp de 2 luni, vitamina E în dozele de vârstă, Esențiale-forte (mai ales în patologia hepatobiliară).

Condiția obligatorie a unui tratament eficace al urticariei acute și prevenirea recidivelor procesului cronic este asanarea focarelor de infecție cronică: tratamentul organelor ORL (haimorite, sinuzite, tonzilite, adenoidite), corecția patologiei gastrointestinale (gastroduodenite cronice, dishalazie, pancreatită reactivă, disbioză intestinală) ce permite de a micșora sensibilizarea organismului la alergeni alimentari. Pentru jugularea completă și întreruperea recidivelor, în afară de metodele enumerate, indicație de dietă hipoalergică și individuală este necesar de a administra preparate ce acționează asupra fazei imunologice a reacției alergice. Cu acest scop se utilizează Histoglobulina, Alergoglobulina, Imunoglobulina antialergică.

În urticaria provocată de polen este indicată imunoterapia specifică. Profilaxia recidivelor urticariei și potențarea eficacității reabilitative include diete cruțătoare, asanarea focarelor cronice de infecție, prevenirea contactelor cu alergeni mediului înconjurător și fortificarea toleranței organismului copilului la acțiunea alergenilor.

1. 7. Reacțiile toxialergice acute

Forme grave ale alergodermatozelor sunt toxidermia, eritemul exsudativ polimorf, sindromul Stevens-Johnson, Laiel. Toxidermia este o lezare diseminată a pielii ce se dezvoltă acut, deseori de origine alergică. La origini stă ereditatea tarată (în 40% din cazuri). Examenul alergologic indică un nivel crescut de IgE generale, anticorpi specifici la alergeni alimentari, creșterea în plasmă a CIC, schimbări în veriga T-celulară a imunității. În 44% din observații cauza principală a toxidermiei este alergia la pește, miere,

ciocolată, halva, sucuri conservate, ananas, mango, alune, căpșune. În 56% din cazuri toxidermia se dezvoltă după ingestie de diferite medicamente, mai ales a penicilinelor – Ampicilină, Ampiox, mai rar Levomicitină; sulfanilamidelor, Furaginei, antiinflamatori nesteroidieni – Analgină, Naproxen, Ibuprofen și unele anticonvulsivante: Difenin, Barbiturice, Carbamazepin.

Clinica toxidermiei se caracterizează prin erupții abundente polimorfe de caracter maculo-papulos diseminate pe toată suprafața pielii. Elementele au o formă și mărime diferite, colorație roșie cu o descuamare ușoară la suprafață. Erupțiile apar momentan pe fondul dereglărilor microcirculatorii exprimate. După stingerea erupțiilor rămîne o pigmentare și o descuamare persistentă. La o evoluție gravă a toxidermiei la suprafața erupțiilor pot apărea elemente buloase – așa-numita toxidermie buloasă. La o sensibilizare pronunțată și tratament neadecvat toxidermia se poate transforma în sindromul Stevens-Johnson sau Laiel. În toxidermie, în afară de manifestările locale, se observă semne generale: starea bolnavilor de obicei este gravă, iar în 20% de cazuri foarte gravă. Semnele de intoxicație sunt manifeste: moleșeală, slăbiciune, adinamie, lipsa sau scăderea apetitului, febră până la 38-39°C. În 30% din observații s-a constatat hepatomegalie, în 62% – sindromul hepato-citolic exprimat prin dublarea activității transaminazelor. Acest semn poate fi utilizat pentru diagnosticul diferențial cu alte forme de alergodermatoze la copii.

În toxidermie s-au constatat devieri importante în sistemul coagulant și anticoagulant al sîngelui, manifestate prin hipercoagulare, depresia fibrinolizei și dereglări microcirculatorii. La unii bolnavi, mai ales în toxidermia medicamentoasă, erupțiile pe piele sunt însoțite de prurit și edeme locale pe mâini și picioare.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu rugeola, eritemul exsudativ polimorf și sindromul Crosti-Gianoti. Toxidermia nealergică se declanșează la pătrunderea în organism a toxinelor de diferită origine cu alimentele ingerate (xenobiotici, pesticide). Maladia se declanșează mai des vara-toamna după utilizarea legumelor, fructelor ce conțin concentrații înalte de toxine.

Tabloul clinic se caracterizează prin intoxicație vădită, febră până la 39-40°C, erupții maculo-papuloase diseminate pe piele, dereglări microcirculatorii, afectare toxică a ficatului (100% din bolnavi) sub formă de hepatită reactivă cu hepatocitoliză și creșterea activității transaminazelor.

Contrar *sindromului Crosti-Gianoti*, în toxidermie erupțiile sunt mai pronunțate, preponderent de culoare roșie și nu au localizare tipică. Evoluția toxidermiei este mai fulgerătoare, iar semnele generale, caracteristice și pentru sindromul Crosti-Gianoti, se observă numai în formele grave de toxidermie.

Rujeola se caracterizează prin apariția enantemei rujeolice înainte de erupțiile cutanate în etape, cu o localizare determinată, cu tendință de confluență a erupțiilor și combinarea lor cu manifestări pronunțate catarale din partea mucoasei membranelor oculare, nazale și ale căilor respiratorii superioare (conjunctivită, rinită, laringită, traheobronșită). De eritemul exsudativ polimorf toxidermia diferă prin lipsa de macule inelare tipice cu excavare în centru și prin leziuni specifice ale mucoaselor.

1. 8. Eritemul exsudativ polimorf

Se dezvoltă mai des la copiii cu ereditatea alergică agravată. Cea mai frecventă cauză a maladiei este alergia la antibiotice - Tetraciline, Sulfamide, antiinflamatoarele nesteroidice, vaccinurile și unele alimente (ciocolată, cafea, nuci, pește, ananas). La bolnavi apar erupții pe piele sub formă de macule eritematoase (papule edemațiate cu limite clare, de formă rotundă, cu diametrul de 3-15 mm, de culoare roză sau roșie intens, cu marginea cianotică). Maculele au creștere centrifugă și cu excavare în centru. Pe marginea maculei treptat se formează un val edemațiat ce duce la aplatisarea centrului și la o nuanță cianotică. Maculele confluează și formează diferite figuri policiclice. Erupțiile se localizează simetric și se răspândesc pe corp și membre, preponderent pe suprafețele extensorii (ale mâinii, antebrațului, gambei, labeli piciorului), se pot localiza pe suprafețele laterale ale gâtului și pe față. În cazuri grave pe suprafața erupțiilor concomitent cu maculele eritematoase apar și vezicule. După deschiderea veziculelor în zona centrală a erupțiilor se constată eroziuni care rapid se acoperă cu cruste hemoragice. Schimbările enumerate se remarcă în forma buloasă. În afară de aceste leziuni ale pielii în diateza exsudativă multiformă (80-90%) se constată erupții pe mucoasa cavității bucale care duc la formarea rapidă de eroziuni, ulceratii și stomatită hemoragică. Aceste elemente pot apărea de asemenea pe mucoasa faringelui, esofagului, stomacului, intestinelor, organelor genitale. Apariția erupțiilor poate fi însoțită de semne de intoxicație: hipertermie (până la 39-40°C), slăbiciune, moleșală, adinamie,

cefalee, dureri musculare, artralгии. Boala se caracterizează printr-o evoluție recidivantă. Recidivele erupțiilor, de exemplu, după o cură cu sulfamide, apar în aceleași locuri pe piele și mucoase. Elementele erupțiilor se mențin de obicei 10-15 zile și sub un tratament adecvat dispar complet, iar pe locul lor apare pigmentație nestabilă.

Diagnosticul eritemului exsudativ polimorf se axează pe datele anamnezei alergice, tabloul clinic, particularitățile evoluției, apariției de recidive în legătură cu utilizarea de medicamente.

Diagnosticul diferențial se face cu toxidermia, pemfigus vulgar, sindromul Stevens-Johnson. Contrar pemfigusului vulgar, eritemul exsudativ polimorf are debut acut, veziculele și eroziunile apar pe fond inflamator, erupțiile, simptomul Nicolski – negativ.

Sindromul Stevens-Johnson, spre deosebire de eritemul exsudativ polimorf, are o răspândire mai puțin exprimată a procesului inflamator pe piele, ulceratiile și peliculele necrotice în locul veziculelor lipsesc.

1. 9. Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (dermatoza medicamentoasă, ectodermatoza), descris pentru prima dată în 1922 de Stevens și Johnson, se dezvoltă în urma alergiei la medicamente (sulfamide, antiinflamatoare nesteroidice, antibiotice – Tetraciclina, Levomicetina).

Tabloul clinic. Debut acut cu evoluție foarte gravă, febră până la 40-41°C, semne de intoxicație (slăbiciune, moleșeală, adinamie, mialgie, artralgie), leziuni cutanate și ale mucoaselor. Pe pielea gâtului, feței, membrelor și corpului apar zone răspândite și dureroase eritematoase de diferită formă și dimensiune. Peste câteva ore pe locul maculelor apar bule și vezicule care se deschid rapid cu formarea de eroziuni și ulcere profunde acoperite de o peliculă necrotică. Caracteristic este lezarea palmelor și a tălpilor cu formarea de macule roșii cu component hemoragic. Concomitent se lezează mucoasele ochilor, cavitatea bucale, faringelui (uneori laringelui), tractului gastrointestinal și organelor genitale. La început pe mucoase apar vezicule care se deschid cu formarea de eroziuni și ulcere răspândite, foarte dureroase. Cele mai grele manifestări ale sindromului se constată la afectarea ochilor care se pot complica cu blefaro-conjunctivită, ulcere ale corneei și orbire.

Diagnosticul sindromului Stevens-Johnson se bazează pe datele tabloului clinic (evoluție gravă, dezvoltarea elementelor buloase și lezarea

mucoaselor). Deseori sindromul Stevens-Johnson este dificil de diferențiat de manifestările de debut ale sindromului Laiel. Criteriul hotărâtor în diferențierea acestor sindroame este simptomul Nicolski negativ.

Diagnosticul diferențial se face cu eritemul exsudativ polimorf, pemfigus vulgaris și sindromul Laiel.

1. 10. Sindromul Laiel

Sindromul Laiel (necroliza epidermală toxică) este una din cele mai grave alergodermatoze la copii, de cele mai dese ori (96% din cazuri) de origine medicamentoasă. Boala se dezvoltă după utilizarea antibioticelor din grupa tetraciclinelor – Vibramicina, Morfociclina, Levomicetina și sulfamide. Foarte des acest sindrom se observă la utilizarea așa-numitelor cocktailuri ce conțin 2-3 antibiotice împreună cu sulfamide. În 40% din cazuri sindromul Laiel se dezvoltă după utilizarea de antiinflamatoare nesteroidice, derivate ale oxicamului și pirazolonei, în 10% din cazuri după utilizarea de anticonvulsivante – barbiturice, Difenin, Tegretol. Factori predispozanți în dezvoltarea sindromului Laiel sunt predispunerea la alergie, utilizarea de medicamente – inductori, indicarea frecventă de antiinflamatoare nesteroidice și utilizarea de cocktailuri medicamentoase. Pentru acest sindrom este caracteristică reacția alergică lentă (tip IV), de aceea primele semne ale maladiei apar la a 10-a – a 14-a zi după începutul tratamentului. Însă se poate observa și tipul reagic de reacție alergică, în aceste cazuri primele semne ale maladiei apar la 1-2 ore după luarea medicamentului.

Tabloul clinic. În sindromul Laiel eritrodermita secundară evoluează rapid spre necroliză epidermală, adică spre necroza tuturor straturilor epidermisului, ocupând derma pe suprafețe extinse și combinându-se cu lezarea majorității mucoaselor. La copii sindromul Laiel debutează acut prin apariția unui eritem polimorf foarte dureros pe suprafețe extinse ale pielii. Peste 1-2 ore eritemul se transformă în vezicule – se afectează toate straturile epidermisului cu detașarea lui și formarea de suprafețe erozive extinse. Detașarea epidermisului poate să se producă pe toată suprafața pielii (90%), în afară de partea piloasă a capului. Lezarea tuturor mucoaselor este însoțită de formarea pe ele de eroziuni și ulcere. Starea generală a copiilor este foarte gravă: hipertermie până la 40-41°C, semnele exprimate de intoxicare se agravează cu hipovolemie, deshidratare, dereglarea echilibrului hidro-electrolitic.

În sindromul Laiel, în comparație cu alte forme de alergodermatoze, sunt mai exprimate tulburările sistemelor coagulant și anticoagulant ale sîngelui (este posibilă dezvoltarea CID), sunt dereglate substanțial procesele microcirculatorii. În urma dezvoltării eroziunilor extinse în locul veziculelor riscul infectării acestora cu dezvoltarea unui proces septic crește. Afectarea mucoaselor cavității bucale, laringelui și faringelui face dificilă respirația și alimentarea bolnavului. Lezarea mucoasei căilor respiratorii este însoțită de tulburări respiratorii de diferit grad și gravitate, dispnee, des se dezvoltă pneumonia. Semne caracteristice extradermale ale sindromului Laiel sunt afectarea ochilor, tulburări hematologice exprimate (limfo-, trombo-, neutropenie, anemie). Substanțial se schimbă componența proteică a sîngelui (hipoproteinemie), se dezvoltă simptomele lezării renale, este posibilă insuficiența renală acută. Nu sunt rare cazurile de afectare a ficatului cu citoliza hepatocitelor, creșterea pronunțată a activității transaminazelor, dezvoltarea unei hepatite reactive grave (60-70% din observații), a pancreatitei reactive. În absența unui tratament adecvat, complex și patogenetic survine decesul (35-75% din cazuri).

Prognosticul este determinat de vârsta bolnavului, procentul de lezare a suprafeței pielii și a mucoaselor, intensitatea dereglărilor hemodinamicii și microcirculației, dezvoltarea insuficienței renale acute și afectarea gravă a ficatului.

Diagnosticul diferențial se face cu sindromul Stevens-Johnson, epidermoliza superficială stafilococică (sindromul stafilococic al pielii arse). Deseori tabloul clinic al sindromului Laiel se compară cu arsurile de gradele II-III. Leziunile observate în sindromul Laiel se deosebesc de arsuri prin trei elemente cheie:

1. În sindromul Laiel leziunile mucoase preced necroza pielii.
2. În urma afectării sistemice a organelor interne starea bolnavului în sindromul Stevens-Johnson este mai gravă decât în arsuri.
3. În sindromul Laiel leziunile pielii sunt răspândite, au localizare netă, de aceea pericolul sepsisului este mult mai mare.

Tratamentul. În patogeneza sindromului Laiel participă o mulțime de mediatori ai reacțiilor alergice care duc la hipercoagulare, dereglări microcirculatorii, leziuni endoteliale și dezvoltarea trombovasculitei. De aceea tratamentul trebuie să fie prompt, complex și patogenetic argumentat. În primul rând se va stopa accesul alergenului în organism, se va anihila efectul

lui, se va indica o dietă strictă hipoalergenică și se vor limita produsele ce posedă efect de eliberare a histaminei sau conțin concentrații mari de această substanță. Sunt necesare măsuri complexe pentru evacuarea din organism a surplusului de mediatori ai alergiei și a metaboliților lor: băutură alcalină abundentă, clisme, enterosorbenți (cărbune activat, Enterodez, Polifepan, Enterosorb ș.a.). Pentru asigurarea capacităților de apărare ale barierei digestive și blocarea absorbției alergenilor din tractul gastrointestinal se utilizează medicamente cu fermenți. Concomitent se vor administra parenteral antihistaminice (Suprastin, Taveghil, Pipolfen) în doze de vârstă.

Pentru combaterea dereglărilor microcirculatorii este indicată terapia infuzională (Reopoliglichină, soluție izotonică de clorură de sodiu împreună cu preparate vasculare și dezagreganți – Eufilină, Trental, Agapurină). Este indicată terapia anticoagulantă: - heparină (în formele grave de alergodermatoze câte 250-300 UA/kg greutate în 24 ore, în sindromul Stevens-Johnson și Laiel câte 400-500 UA/kg). În formele grave ale eritemului exsudativ multiform, și mai ales în sindromul Stevens-Johnson și Laiel, este indicată utilizarea hormonilor: Prednisolon (1-3 mg/kg, uneori până la 5-7 mg/kg în 24 ore). Foarte eficace este Betametazona (Celeston) în doze de 0,02-0,0125 mg/kg pe 24 ore sau 0,6-3,75 mg/m² suprafața corpului. Sunt indicați, de asemenea, inhibitorii fermenților (Hordox, Contrical, Trasilol – i/v în picături). În absența efectului, îndeosebi în sindromul Stevens-Johnson și Laiel, tratamentul trebuie început cu plasmafereză. Cura de tratament include 3-4 proceduri. După plasmafereză se îmbunătățește evident starca bolnavului, tabloul clinic și calitățile reologice ale sângelui, se normalizează parametrii principali ai homeostazei. În eroziuni extinse la bolnavii cu sindromul Stevens-Johnson și Laiel este indicată utilizarea de antibiotice cu spectru larg de acțiune – preferabil grupa cefalosporinelor (Claforan) sau Lincomicina. Este necesară corectarea din timp a dereglărilor hidro-electrolitice și hemodinamice. În caz de hepatită reactivă cu citoliză se vor indica hepatoprotectoare (Esențiale-forte). În sindromul Stevens-Johnson și Laiel se vor utiliza aceiași terapie locală ca și tratamentul arsurilor grave – metoda deschisă. Bolnavul va fi amplasat sub o carcasă în condiții sterile cu aplicarea tratamentului cu unguente (alifii). Este eficientă utilizarea corticosteroizilor în combinație cu substanțe cheratoplastice (unguent de Actoveghină sau Solcoseril) și ulei de cătină sau măceș sub formă de aerosoli. Mucoasa cavității bucale se prelucurează

cu fermenți proteolitici (Tripsină, Chimotripsină) cu utilizarea de suspensii anestezice, substanțe antiseptice (soluție de furacilină, ceai concentrat proaspăt pregătit) în combinație cu substanțe cheratoplastice sub formă de gel de solcoseril, ulei de cătină sau măceș. În leziunile mucoasei oculare se fac spălături cu soluții antiseptice neutre, aplicarea de Hidrocortizon unguent pentru ochi în combinație cu vitamina A, Solcoseril sau Actoveghin. Pentru ameliorarea reparației și epitelizării în caz de leziuni extinse ale mucoaselor și pielii se introduc parenteral Solcoseril sau Actoveghin.

Profilaxia formelor grave de alergodermatoze constă în interzicerea utilizării necontrolate a antibioticelor, sulfamidelor în orice boală respiratorie la copil. La prescrierea tratamentului medicamentos medicul trebuie să țină cont de anamneză, iar în caz de boli alergice va folosi cu precauție preparatele - inductori. O atenție deosebită îi revine asănării focarelor cronice de infecție. Copiii cu alergii alimentare vor fi supuși unei examinări alergice specifice precoce pentru depistarea alergenului cauzal.

1. 11. Alergia medicamentoasă (A.M.)

A.M. cumulează reacțiile provocate de utilizarea medicamentelor ce determină mecanismele imunopatologice.

Etiologia. A.M. cel mai frecvent este provocată de Penicilină, mai rar de preparate din grupa penicilinelor, cefalosporinelor, tetraciclinei, sulfamidelor, antihistaminicelor, tiaminei (vit. B), hormoni (ACTH, Insulină ș.a.) lizozim, salicilate, ioduri. Sunt frecvente reacțiile alergice la muștar. Factor predispozant este diateza alergică (atopică).

Patogeneza. Toate cele 4 tipuri de reacții alergice după Gell și Coombs pot fi veriga patogenică a A.M. Astfel, reacțiile alergice acute la pătrunderea medicamentului în organism (șoc anafilactic, urticarie, edemul Quincke, accese de astm bronșic ș.a.) sunt de obicei mediate de reacțiile de tipul I – reaginice (IgE). Reacțiile subacute, care se dezvoltă timp de 72 de ore după luarea medicamentului, sunt mai des provocate de reacțiile de tipul II – mediate de IgG, IgM și antigenul complex (haptena medicamentoasă și proteina țesuturilor) – agranulocitoza, purpura trombocitopenică, exantem maculopapulos, uneori febră ș.a. Mai târziu se manifestă reacțiile alergice la medicament determinate de tipul III – imunocomplex (vasculite, boala serului, nefropatii, hepatite ș.a.). Manifestare tipică a reacțiilor de tipul IV, hipersensibilitate de tip încetinit în A.M. este dermatita de contact. Însă în

geneza reacțiilor subacute și chiar încetinite pot juca un rol determinant reacțiile reaginice (IgE).

Tabloul clinic. Cel mai des în A.M. se observă reacțiile alergice generale (șocul anafilactic, eritemul exsudativ polimorf, sindromul Stevens-Johnsons, epidermoliza buloasă, inclusiv epidermală, sindromul Laiel), de asemenea diferite manifestări cutanate (erupții, urticarie, dermatită de contact, eczemă, erupții acneiforme, lichenoidale ș.a.), leziuni ale mucoaselor cavității bucale, limbei, ochilor, buzelor (stomatite, gingivite, glosită, cheilită ș.a.), leziuni gastrointestinale (gastrită, gastroenterită ș.a.). Mai rar se diagnostichează A.M. sub formă de trombocitopenie, alergeze respiratorii (accese de astm bronșic, laringită subglotică, infiltrat pulmonar eozinofil, alveolită alergică). În miocardită, nefropatii, vasculite, periarterită nodoasă și lupus eritematos, A.M. se întâlnește rar.

Diagnosticul se stabilește în baza anamnezei detaliate și suspiciunea de A.M. Teste de laborator: probe cutanate (puncție sau injectare intracutanată a medicamentului în diluție de 1:10000), testul degranulării mastocitelor, testul radioalergosorbent, reacția blasttransformării leucocitelor cu medicamentele corespunzătoare.

Diagnosticul diferențial se face cu efectele toxice secundare la medicamente determinate de calitățile lor farmacologice, idiosincrazie.

Tratamentul. În suspjecția A.M. se vor sista toate medicamentele pe care le ia bolnavul. În reacții acute sunt bine venite spălăturile gastrice, purgativele saline, luarea de sorbenți (Carbolen, Polifepan ș.a.), hemosorbția, plasmafereza. Tratamentul simptomatic și patogenetic depinde de caracterul manifestărilor alergice.

Profilaxia. Profilaxia primară presupune o precauție majoră în indicarea medicamentelor pentru copiii cu diateză alergică și boli alergice, în particular a medicamentelor descrise mai sus. Profilaxia secundară constă în evitarea medicamentelor la care copilul a dat reacții alergice.

Capitolul 2. Stările imunodeficitare (SID)

2. 1. Imunodeficiențele primare

Definiție. Imunodeficiențele primare sunt defecte congenitale (genetice sau embriopatii) ale sistemului imun.

Clasificarea. Distingem: imunodeficiențe combinate, cu prediluție defecte anticorp (insuficiența sistemului limfocitelor-B; preponderent defecte T-celulare; insuficiența sistemului complementului; defectele fagocitozei). Într-un grup aparte sunt evidențiate imunodeficiențele secundare altor maladii, cele provocate de instabilitatea cromozomilor, defectele cromozomilor, retardarea staturii, anomalii ale scheletului, leziuni cutanate, dereglări metabolice congenitale, hipercatabolismul imunoglobulinelor.

Tabloul clinic al SID prezintă:

1. Infecții recidivante ale căilor respiratorii, sinusurilor, pielii, mucoasei tractului gastrointestinal, provocate de bacterii oportuniste, protozoare, ciuperci, cu tendință la generalizare, septicemii și torpide la tratamentul obișnuit.

2. Deficiente hematologice: leucocitopenii, trombocitopenii, anemii (hemolitice, megaloblastice).

3. Dereglări autoimune: sindrom pseudolupic, artrite, sclerodermia, hepatită cronică activă, tireoidită.

4. Deseori SID se combină cu reacții alergice de tipul I sub formă de eczemă, edem Quincke, reacții alergice la medicamente, imunoglobuline, sânge.

5. Neoplasmele și maladiile limfoproliferative în SID se întâlnesc de 1000 ori mai frecvent decât fără SID.

6. La bolnavii cu SID se remarcă des dereglări digestive, sindromul diareic, sindromul malabsorbției.

7. Bolnavii cu SID prezintă reacții neobișnuite la vaccinuri, iar vaccinurile vii pot provoca dezvoltarea sepsisului.

8. SID primare se combină des cu vicii de dezvoltarea în primul rând cu hipoplazia elementelor celulare ale cartilajelor și părului. Vicii cardiovasculare sunt descrise mai ales în sindromul Di George.

Diagnosticul SID. În infecțiile persistente și repetate provocate de microorganisme neordinare sau oportuniste trebuie suspectate SID primară sau secundară. Candidozele recidivante ale pielii și mucoaselor, infecțiile

provocate de protozoare, retardul staturii, hipotrofia, sindromul diareic, eczema, deficitul hematologic indică dezvoltarea SID. Probabilitatea diagnosticului pozitiv a imunodeficienței crește dacă în arborele genealogic al familiei s-au semnalat boli asemănătoare sau cazuri de deces al copiilor de prima vârstă. Pentru diagnosticul și clasificarea SID este întotdeauna necesară:

1. Analiza sângelui, uneori puncția sternală. La majoritatea bolnavilor cu imunodeficiență combinată gravă (IDCG) se remarcă limfopenie persistentă (sub $1 \times 10^9/l$). Un număr normal de limfocite nu exclude IDCG.

2. Prin examen screening se va determina în primul rând cantitatea populațiilor celulare de limfocite-T, limfocite-B, granulocite și monocite. Trebuie determinată concentrația imunoglobulinelor serice inclusiv IgM, IgG, IgA, IgE. Pentru bolnavii cu insuficiență imună generală variabilă și selectivă a IgA este indicat examenul țesutului intestinal prin metode imunohistologice și histologice pentru depistarea celulelor plasmactice și limfoide (în normă aceste celule se găsesc în biopstatele intestinale la copiii sănătoși mai mari de 15-20 de zile).

Imunodeficiențele combinate (IDC) sunt maladii, care clinic și imunologic se caracterizează prin defectul atât al limfocitelor-T, cât și a limfocitelor-B. Criteriile diagnostice de obicei includ debutul maladiei în prima vârstă sub formă de infecții grave, deseori mortale, dereglări profunde ale imunității celulare, deficit de anticorpi și limfopenie.

Clinic se constată retard statural și fizic, infecții persistente cu evoluție lentă, provocate de microorganisme puțin virulente (*Candida*, *Pneumocystis carini*, *Cytomegalovirus*), ceea ce necesită un diagnostic diferențial cu SIDA la sugari. Imunodeficiența combinată gravă prezintă o grupă de stări heterogene de manifestări clinice și de laborator. Se disting 2 variante genetice ale SID: X-lincată și autozomală recesivă. În formele X-lincate se observă un conținut normal sau ridicat de celule B-circulante. Nivelul imunoglobulinelor serice de obicei este scăzut. În majoritatea variantelor de IDCG are loc hipoplazia timusului ("tip elvețian", sindrom Nezelov, sindrom Omen), în sindromul Gud – timoma. Deficitul limfocitelor-T este înregistrat în toate formele de SID.

La IDC se raportează de asemenea deficitul de adenoindezaminază, de purinucleozidfosforilază, "sindromul limfocitelor pleșuve", disgenezia reticulară ș.a.

IDC legate de alte defecte majore. În această grupă sunt incluse maladiile în care imunodeficiența este unul din sindroamele principale, dar nu singurul (sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia, teleangioectazia –sindromul Lui-Bar, anomalia DI George ș.a.)

Defectele preponderent T-celulare. În afară de SID, ce includ defectele sistemului-T, sunt descrise unele defecte imune primare cu dereglarea funcției subpopulației limfocitelor-T (insuficiența multiplă a citochinelor, defectul transmiterii semnalului ș.a). La SID cu defect preponderent de sinteză a anticorpilor se referă boala Bruton, sindromul hiper IgM, deficiența selectivă a subclaselor IgG cu sau fără deficit de IgA, deficitul de anticorpi cu nivel normal de Ig, insuficiența imună general variabilă, deficitul IgA ș.a.

Tratamentul imunodeficiențelor. Eforturile principale în caz de imunodeficiență primară trebuie să fie concentrate pe:

1. Profilaxia infecțiilor (măsuri igienice: aseptica, antiseptica, călirea și uneori imunizarea după metoda specială: vaccinuri vii nu se utilizează din cauza pericolului declanșării procesului septic).

2. Corecția substitutivă a verigei defectate în sistemul imun sub formă de transplantare a măduvei osoase, substituirea imunoglobulinelor, transfuzia neutrofililor (în sepsis provocat de defecte ale fagocitelor).

3. Terapia substituentă cu fermenți (în insuficiența ereditară a pancreasului asociat cu neutropenie), vit. B_{12} ș.a.

4. În unele cazuri poate fi eficientă terapia cu citochine (interleuchine, factorul necrozei neoplasmelor, Y-interferon, factorii colonostimulanți). Toate aceste direcții de tratament a SID se pot considera patogenice.

Un loc aparte în tratamentul imunodeficiențelor ocupă tratarea infecțiilor (selectarea medicamentelor antibacteriene, antivirale, antifungice, alegerea schemei, dozei și duratei tratamentului). Dificultăți prezintă terapia dereglărilor autoimune, neoplasmelor, proceselor limfoproliferative și alte complicații ale SID (hematologice, gastrointestinale, cutanate ș.a.). Pentru majoritatea imunodeficiențelor cu defectul verigei celulare a imunității, tratamentul prioritar este transplantarea măduvei osoase HLA-indentice. Transplantarea măduvei osoase de la donori genetic identici (cel mai des) duce la o reconstrucție imunologică completă la o bună parte din pacienții cu IDCG. În prezent este recunoscut faptul că bolnavii cu defecte specifice primare ale producerii de IgG (însă nu de IgA) trebuie să urmeze un tratament

substituent (preferabil i/v) cu imunoglobuline ce asigură supraviețuirea bolnavilor. Tratamentul substituent prompt și corect (doze mai mari de 400 mg/kg pe lună) permite de a stopa infecțiile recidivante și afecțiunile progresive ale plămânilor chiar și în prezența bronhoectaziilor. Experimental s-a constatat că pentru asigurarea unei stări clinic satisfăcătoare este necesar de a menține concentrația IgG serice la nivelul de cel puțin 2-4 g/l.

2. 2. Imunodeficiențele secundare

În ultimii ani a crescut incidența SID secundare, frecvența cărora este de 3-5 ori mai înaltă, decât a formelor primare. Cauzele principale ale SID secundare sunt:

- defecte de alimentație;
- infecții;
- helmintoze;
- proteinuria legată de patologia rinichilor;
- insuficiența renală cronică;
- sindrom diareic;
- stres-sindromul;
- intervenție chirurgicală (anestezie + stres + traumă);
- endocrinopatiile (diabet zaharat, hipotireoză ș.a.);
- medicamente (glucocorticoizi, antibiotice, citostatice, alți imunodepresanți);
- greutate scăzută la naștere.

Un rol important în dezvoltarea SID secundare joacă medicamentele; mai ales citostaticele și hormonii steroizi. Nu este studiat încă efectul depresiv al multor antibiotice și medicamente utilizate în anestezie, efectul utilizării timp îndelungat a M-colinoliticelelor, β -adrenomimeticelelor, α -adrenoliticelelor care cresc nivelul AMFc. Trebuie de reținut, că unul și același medicament în dependență de doză poate fi atât imunodepresant, cât și stimulatori (se referă în primul rând la glucocorticoizi și citostatice). Inhibarea supresorilor-T poate avea un efect stimulant, iar preparatele ce stimulează supresorii-T, de exemplu, Levomizol, T-activin, Vilofem ș.a – efect supresiv.

Glucocorticoizii, stabilizând membranele lizozomale, ribozomale, lipozomale, inhibă mecanismele efectorii ale răspunsului imun. Măsurile curative, în primul rând de reanimare, inclusiv intervențiile chirurgicale, anestezia, plasmafereza, iradierea sunt cauzele ale SID secundare tranzitorii.

Nu trebuie subestimat și rolul stresului ca factor imunodepresiv (des bolile autoimune se manifestă după un stres puternic). Combinarea mai multor factori de risc în privința dezvoltării SID, sporește probabilitatea dezvoltării ei și agravarea SID curente. SID secundare însoțesc diabetul zaharat, procesele autoimune, insuficiența renală cronică, neoplasmele maligne, combustiile, ciroza hepatică. Infecțiile provoacă imunodeficiente de diferit grad, caracter și durată determinate nu numai de specia germenului patogen, dar și de virulența, doza, calea de pătrundere a acestuia. Un rol anumit joacă și predispunerea ereditară și fondul premorbid. Infecțiile acute provoacă o imunodeficiență temporară, intensitatea căreia coincide deseori cu perioada de stare a bolii (rujeola, rubeola, gripa, hepatita acută, parotidita ș.a.). Restabilirea statutului imun poate să dureze câteva luni.

Imunodeficiențele secundare sunt o verigă importantă în patogenеза infecțiilor. De ele sunt legate dezvoltarea complicațiilor secundare în infecții provocate de microorganisme condiționat patogene (protozoare, fungi). Deseori ele determină evoluția clinică și exodul maladiei. Infecțiile secundare se manifestă sub formă de otite, pneumonii, șoc toxic, meningită, sepsis.

Infecțiile parazitare (protozoare, helminți) exercită un efect imunodepresiv pronunțat, în primul rând, asupra sistemului fagocitar mononuclear, însă pot inhiba imunitatea celulară și umorală.

Virusurile, ca paraziți obligatori, se evidențiază prin tropism inclusiv și asupra celulelor imunocompetente. Datorită acestei proprietăți ei exercită influență negativă asupra sistemului imun, mai ales în caz de persistență îndelungată a lor în organism. SID în aceste cazuri poate dura de la câteva săptămâni (după gripă, rubeolă), până la câteva luni (după rujeolă, hepatită) și chiar ani.

Infecțiile bacteriene mai rar duc la o imunodeficiență durabilă. Defectele alimentației (foamea) inhibă în primul rând răspunsul imun primar pe fondul unui nivel normal de imunoglobuline, însă pe măsura progresării se dereglează atât imunitatea celulară, cât și cea umorală, se blochează funcțiile macrofagilor și granulocitelor.

Deficitul de substanțe organice (fier, zinc, cupru) provoacă disfuncții importante în sistemul imun. Insuficiența de fier inhibă activitatea proliferativă a celulelor T și producerea de limfocine chiar și în formele latente de deficit. Dereglează și producerea de către neutrofile a radicalilor peroxizi și a mieloperoxidazei, care sporește substanțial sensibilitatea la

infecțiile bacteriene. Funcția verigii B de obicei se păstrează. Deficitul de zinc poate fi provocat de malabsorbție și generează atrofia țesutului limfoid (timusul), mai ales deficitul funcției granulocitelor. Limfopenia cu dereglarea funcției neutrofilelor se remarcă și în deficitul de cupru. Deficitul de magneziu (mai ales în combinație cu deficitul de calciu) provoacă scăderea nivelului de IgG și IgM.

Combustiile prezintă pericol prin dezvoltarea de SID, ca urmare a schimbărilor importante în statutul imun al bolnavului, lezării tegumentelor, riscul infectării cărora este sporit.

Tabelul 42

**Diagnosticul diferențial al imunodeficienței primare
de cea secundară (I. E. Veltișev)**

Semnele	SID primare (ereditare)	SID secundare
Manifestările clinice	Boli infecțioase recidivante polietiologice, deseori provocate de microbi condițional patogeni pe fondul dereglărilor sistemului imune uneori în combinație cu vicii în dezvoltarea altor organe	Preponderent boli infecțioase cronice provocate deseori de agenți patogeni imuni
Rezultatele antibio- și chimioterapiei	Nefavorabile. Chiar la un efect parțial, defectul sistemului imun și al altor organe nu se restabilește	Favorabile. Deseori se obține însănătoșirea completă, în cea parțială se formează procese cronice. La ameliorarea stării defectul sistemului imun se restabilește complet sau parțial
Caracterul leziunilor sistemului imun și răspunsul imunologic	Leziunea este posibilă la orice nivel și de diferită expresie, se păstrează toată viața	Lezarea sistemului-T precede în timp și predomină. Sistemul-B se lezează frecvent secundar și se dezvoltă numai în procese infecțioase
Specificitatea defectului imunologic	Defectul nu este specific. Insuficiența ereditară selectivă la un antigen concret nu este constantă	Defectul este nespecific și specific concomitent

Semnul morfologic de bază ce permite diferențierea SID primare de cele secundare sunt schimbările în timus. În SID secundare în timus se constată schimbări atrofice care sunt rezultatul restructurării stereotipice fizice, ca răspuns la acțiunea antigenului. În SID ereditare în timus se constată schimbări displastice de origine ereditară sau postnatală. În SID neclasificabile are loc retardul timusului la nivel fetal fără schimbări displastice (probabil SID au un caracter tranzitoriu) și timomegalie (are loc scăderea activității funcționale a timusului).

Este necesar de reținut, în primul an de viață al copiilor are loc formarea fiziologică a sistemului imun, care poate decurge cu particularități la fiecare copil. Această perioadă este cea mai vulnerabilă la influența unei infecții virulente și masive. Ca rezultat se pot înregistra perturbări în formarea sistemului imun, maturizarea lentă a acestuia (copii cu start întârziat), prin ce se și explică protecția imunologică slăbită la diferite boli. Aceste dereglări pot fi atribuite la SID tranzitorii.

Diagnosticul de laborator

1. *Analiza sîngelui:* în unele forme de insuficiență imunologică primară are importanță tabloul sanguin, caracterizat prin limfopenie. În unele cazuri se constată eozinofilie sporită. Toți copiii cu insuficiență imunologică ereditară suferă de anemie gravă. Neutropenia și trombopenia de asemenea indică prezența dereglărilor imunologice.

2. *Analize microbiologice:* analize bacteriologice repetate sunt obligatorii la suspecția SID.

3. *Analiza fracțiilor proteice.* Este știut că IgG compun aproximativ 90% din fracția- γ a γ -globulinelor sanguine, iar fracția- β a serului este prezentată de IgE și IgA. Din această cauză scăderea conținutului de β - și γ -globulină trezește suspiciunea la SID. Însă uneori SID nu pot fi excluse nici la indici normali ai conținutului de β - și γ -globulinele (insuficiență imunologică selectivă la un tip de antigen determinat). Dacă rezultatele analizelor enumerate indică la SID, se va cerceta statutul imunologic al copiilor suspecți.

a) cele mai importante analize imunologice pentru studierea sistemului-T sunt:

- testul formării spontane de rozete limfocitare ale sîngelui periferic cu eritrocitele de berbec, care permite de a determina numărul absolut de limfocite-T (în normă la copii $1,5 \pm 0,09 \times 10^9$ g/l);

- testul reacției blasttransformării limfocitelor cu mutageni (fitohe-

maglutinină ș.a.) permite a evalua activitatea funcțională a limfocitelor-T (în normă la copii în sângele periferic limfocite-T 55-70%, T-helperi până la 40% din numărul lor, supresori -10-15%);

- absența reacției pozitive la introducerea tuberculei (test cutanat).

b) analiza imunității umorale:

- analiza concentrației imunoglobulinelor serice prin metoda imunodifuziunii radiale în gel cu agar (după Mancini), în normă la copii: IgA $1,02 \pm 0,07$ g/l; IgM $1,3 \pm 0,07$ g/l; IgG $13,6 \pm 0,1$ g/l; IgE $59,0 \pm 6,7$ n.i.; analiza concentrației IgA secretor în spută, salivă, bilă, defecații (în secretul nazal la sugari conținutul IgA - $0,129 \pm 0,015$ g/l; în coprofiltrat IgA - $0,48 \pm 0,07$ g/l. Evaluarea formării de anticorpi ca răspuns la imunizare cu vaccinul DTP, DT, bacteriofag)

- analiza titrelor anticorpilor specifici la antigenii determinați;

4. *Analiza funcției fagocitare:*

- determinarea caracteristicilor cantitative ale fagocitozei;

- analize citochimice a activității fermenților.

5. *Analiza sistemului complementului.*

6. *Radiografia cutiei toracice*, inclusiv pozițiile laterale, tomografia mediastinului pentru determinarea dimensiunii timusului.

7. *Biopsia ganglionilor limfatici* cu analize histologice și citochimice.

Întrucât și în normă parametrii imunologici au un diapazon larg de variații, depind de bioritm și caracterizează capacitatea sistemului imun la un răspuns prompt, imunodeficiența poate fi numai în prezența manifestărilor clinice infecții grave și recidivante (otite, sinuzite, diaree, infecțiile căilor urinare). Pentru confirmarea diagnosticului se va efectua evaluarea sistemului imun.

Evaluarea insuficienței imune se va face în baza desemnării gradului de insuficiență imună după formulă (Zemscov A. M. 1981):

$$\frac{\text{Indicii persoanei bolnave}}{\text{Indicii persoanei sănătoase}} - 1 \times 100\%$$

Se disting 3 grade de SID:

1. Scăderea indicilor imunologici cu 1-33% (se constată la bolnavii cu ulcer gastric și duodenal).

2. Scăderea indicilor imunologici cu 34-66% (la bolnavii cu astm bronșic, bronșită cronică, pneumonie acută și trenantă, ciroză hepatică, colită ulcerosă).

3. Scăderea indicilor imunologici cu 67-100% (în pielonefrită, reumatism, pneumonie cronică).

Gradul I nu suscită administrarea imunomodulatorilor în complexul tradițional de tratament, deoarece este tranzitoriu; se întâlnește și la copii sănătoși.

Gradul II cere o imunocorecție obligatorie.

Gradul III certifică un dezechilibru grav al sistemului imun. Preparatele imunodepresante se vor utiliza cu precauție, în măsura posibilității se vor exclude citostaticele, obligatoriu se va utiliza imunostimularea combinată.

Tratamentul. Recunoașterea SID secundare ca verigă patogenică a procesului infecțios de care sunt legate infecțiile nozocomiale, dereglările autoimune, neoplazmele maligne, suscită combinarea tratamentului etiotrop a infecției primare cu o corecție a imunodeficienței temporare ce o însoțește. Indicațiile de bază la utilizarea medicamentelor direcționate la stimularea imunității sau la corectarea dezechilibrului diferitelor verigi ale sistemului imun sunt următoarele:

1. Infecțiile cronice ce duc la SID (în SIDA au fost utilizați toți imunomodulatorii). În acest caz se utilizează :

- a) restabilirea reactivității imunologice;
- b) eliminarea agentului patogen în caz de persistență a acestuia, sau lichidarea stării de purtător de bacterie (în aceste cazuri se utilizează imunocorecția antigenspecifică sub formă de vaccin sau seroterapie);

2. SID secundare dependente de procese maligne tumorale;

3. Boli autoimune sistemice la care mecanismul imunopatologic principal este imunocomplex (mecanismul imunodeficienței mediate de CIC a fost descris anterior). Direcția principală a corectării farmacologice a dereglărilor sistemului imun rămâne corecția antigen-nespecifică.

O clasificare unică a imunopreparatelor unanim acceptată nu există. Se utilizează câteva principii: după proveniență (bacteriană, animală, vegetală ș.a.); după modul de obținere (extract sintetic recombinat); structura chimică (lipopolizaharide, derivatele pirimidinei și purinei, preparatele acizilor nucleici); după mecanismul de acțiune (stimulare, depresic, blocare, restabilirea capacității de răspuns imun).

Bestatinul mărește conținutul de celule producătoare de anticorpi, dispune de efect antitumoral, în concentrații mici stimulează granulopoieza. Preparatele din această grupă-A și B-scad conținutul de mediatori

antiinflamatori. Din compuși "simplici" cu greutatea moleculară mică fac parte Lobenzaritul și Tiobutaritul (cu efect similar D-penicilinei), care stimulează T-helperii, T-supresorii, chilerii naturali și inducția Interferonului. În Franța a fost experimentat preparatul *Imutiol* care posedă o selectivitate relativă la celulele T, netoxic, inhibă unele microorganisme patogene. S-a dovedit a fi pozitiv în SID ale sistemului bronho-pulmonar. În S.U.A. a fost sintetizat și încercat ca inductor al interferonului preparatul antiviral *Tiloron* (metisoptinol), cu efecte similare BCG. S-au obținut efecte pozitive la utilizarea lui în SID secundare (hepatita cronică, radioterapie). Timusul joacă un rol important în procesul maturizării celulelor T, ceea ce determină un interes particular față de terapia cu preparatele timusului (stromale, epiteliale, limfoide). Aceste substanțe dirijează diferite stadii de maturizare și diferențiere a celulelor T, posedă un efect dozodependent, de aceea răspunsul integrativ al sistemului imun poate fi nu numai stimularea, dar și supresia. Mecanismul de bază al Timalinei (factor timioseric) este stimularea preponderent a T-supresorilor. *Timozinele* (polipeptide, structura cărora încă nu este pe deplin clarificată) posedă calități diferite. La ele se referă *Timalina* - preparat ce stimulează T-helperii, Timopoietina și analogul său penta-peptidul sintetic *Timopentin*, care facilitează maturizarea celulelor-T (crește nivelul supresorilor și inhibă diferențierea celulelor B).

Tabelul 43

Acțiunea selectivă relativă a imunostimulatorilor

Acțiunea selectivă	Denumirile preparatelor
Stimulatori ai factorilor nespecfici de apărare	Derivații purinei și pirimidinei (Metiluracil, Pentoxil); Retinoizii, adaptogenii vegetali, Dialazol
Stimulatori ai monocitelor/ macrofagilor	Nucleinat de Na, vaccinuri (BCG), Muramedil-dipeptid (MDP) și analogii săi, lipopolizaharide vegetale (Leutinan), lipopolisaharide bacteriene gram-negative (Pirogenal, Prodigiosan, Biostim)
Stimulatori ai T-limfocitelor	Compus imidazolic (Levamisol, Diabazol, Imutiol); preparatele timusului (Timalina, T-activin, Vilozen, timopentin); preparatele de Zn; Interleuchina-2, Lobenzarit de Na, Tiobutarit
Stimulatori ai limfocitelor B	Mielopeptizil (B-activin), oligopeptidele (Taficin, Rigin, Dalargin), imunocorectorii cu greutate moleculară mică (Bestatin, Amastatin, Fosfenicin)
Stimulatori ai celulelor K și NK	Interferoni, preparatele antivirale (Izoprinozin, Tiloron)

Preparatul *Levamisol* posibil că acționează prin timopoietină. O atenție particulară în calitate de imunocorectori merită grupa mediatorilor răspunsului imun și, în primul rând, Interleuchinele 1 și 2, factorii colonostimulanți și, de asemenea, a interferonilor.

Interferonul exercită acțiuni antivirolice, imunomodulatoare, antiproliferative și radioprotectoare. Interferonul uman recombinat în combinație cu antioxidanți (preparatul *Viferon*) este recomandat în tratamentul infecțiilor virotice și bacteriene la nou-născuți (grupa de risc pentru SID secundare). Preparatul se prescrie în supozitoare. Complexitatea și polymorfismul mecanismelor patogenice ale SID legate de nozologie, variantele clinice ale maladiei, prezența de boli intercurrente, vârsta, reactivitatea imunologică individuală fac dificil un tratament optimal.

PARTEA VII

AFECTIUNILE APARATULUI RESPIRATOR

Definiție. Afecțiunile acute ale căilor respiratorii superioare prezintă un grup de boli polietiologice caracterizate nu numai prin aceeași localizare a procesului patologic, dar și printr-o epidemiologie identică. Conform datelor O.M.S., IRVA sunt cauza deceselor a circa 2,2 mln. de persoane anual.

Etiologie. Factorii etiologici sunt prezentați de virusuri, germeni bacterieni și protozoare. Rolul principal în declanșarea procesului patologic în 90-95% din cazuri revine virusurilor: paragripal de tip I, respirator-sincițial, adenovirusului, gripei. Dintre germenii bacterieni mai frecvent afectează căile respiratorii bacilul hemofilic de tipul "B", streptococii, stafilococii.

Afecțiunile acute ale căilor respiratorii superioare sunt favorizate și de factorii de risc - evoluția cu complicații a gravității (anemii, gestoze, infecții intrauterine, acțiunea factorilor nocivi etc.), patologii în perioada neonatală (asfixii, traumatism natal, prematuritate, vicii congenitale), fond premorbid nefavorabil pe parcursul primului an de viață (anemii carentiale, rahitism, dereglări acute ale digestiei, malnutriția, anomalii constituționale). În aceste situații se deteriorează statutul morfofuncțional al imunității tisulare și humorale, cu apariția imunodeficiențelor secundare și dezvoltarea unei sensibilități accentuate la virozele respiratorii.

Patogenie. Interacțiunea factorilor microbieni și favorizanți condiționează dereglaarea apărării bronhopulmonare prin diferite modificări ale mucoasei tractului respirator: catarale (virusuri), edematoase (componentul alergic), edematoase-infiltrative (virusuri, componentul alergic, influența factorilor fizici și chimici), fibrinoase și fibrino-purulente (streptococii) sau ulcero-necrotice (stafilococii și alte bacterii).

Sindroame clinice:

Rinita acută, nazofaringita sunt forme mai frecvente ale afectării căilor respiratorii superioare. Rinovirusul provoacă dezvoltarea izolată a rinitei. Infecțiile provocate de alte virusuri generează rinita în asociere cu alte sindroame. Clinic se manifestă prin strănut, eliminări mucoase nazale, uneori febră, tuse. Apariția eliminărilor mucopurulente este un indiciu al asocierii florei microbiene.

Laringita acută prezintă o inflamație a mucoasei laringelui, cu îngustarea lumenului, care deseori duce la apariția sindromului crupului fals la copii (de la de 3 luni până la 6 ani). Maladia mai frecvent este provocată de virusul paragripal, tipurile I și II, virusul de tipul "A" și mai rar de virusul respirator-sincizial și adenovirus. Sindromul crupului fals apare în primele 24-48 ore de la debutul maladiei (uneori la a 3-5-a zi) și se manifestă prin tuse lătrătoare și modificarea vocii. Mai târziu apare dispneea inspiratorie. Temperatura corpului poate să crească de la 37,5°C până la 39°C. Starea generală a copilului depinde de evoluția maladiei, care corelează direct cu gradul dereglării conductibilității tractului respirator superior.

Se diferențiază 4 grade de stenoză a laringelui:

Gradul I (compensat) se manifestă prin voce disfonică (până la afonie), tuse uscată persistentă, care treptat devine lătrătoare. Dispneea absentă în repaos, la cel mai mic efort fizic apare concomitent cu un acces de tuse și se menține de la 20 min până la 2-3 ore.

Gradul II (compensare incompletă). Apare stridorul laringian, dispneea inspiratorie cu participarea musculaturii auxiliare în actul de respirație. Accesul de dispnee durează câteva ore și se intensifică brusc la efort fizic și în timpul tusei. Starea generală a copilului este de gravitate medie, se accentuează neliniștea copilului.

Gradul III (decompensat). Starea generală este foarte gravă. Perioadele de neliniște se alternează cu cele de adinamie, slăbiciune, inhibiție psihomotorie. Sunt prezente simptomele insuficienței respiratorii de gradul II (paliditate marcată, cianoză periorală și acrocianoză în repaus). Auscultativ - respirație diminuată, cu inspir și expir dificile. Periodic apare simptomatologia insuficienței cardiovasculare de gradul II (cianoză buzelor, nasului, degetelor, staza în circuitul pulmonar).

Gradul IV (stare de asfixie). Tegumentele palid-cianotice, respirație aritmică, paradoxală. Se instalează bradicardia, hipotensiunea arterială. Poate avea loc stopul cardiac și respirator.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză, semnele clinice, evoluția bolii și datele de laborator.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu aspirația corpurilor străine ale căilor respiratorii, edemul laringelui, reacțiile anafilactice, laringomalacia (anomalie de dezvoltare), laringospasmul, hipocalcemia, difteria, status astmaticus.

Tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii superioare include un șir de recomandări terapeutice:

1. **Regimul.** În corespundere cu starea generală a copilului, se indică repaus la pat sau regim liber. În încăpere se menține temperatura de 20°C, în timpul somnului cu 3-4°C mai joasă. Încăperea se aerisește periodic. Se reduce contactul bolnavului cu alți copii și cu adulții (prevenirea superinfecției).

2. **Alimentația** copilului este obișnuită. În lipsa poftei de mâncare copilul nu va fi alimentat forțat.

3. **Volumul de lichid administrat** trebuie să recupereze insuficiența de lichid cauzată de inapetența copilului și de pierderile extrarenale majorate.

4. **Picăturile vasoconstrictoare** (soluții de Adrenalină, Efedrină, Galazolină, Sanorină ș.a.) se administrează în debutul maladiei (1-2 zile), când eliminările nazale sunt lichide, abundente. În cazul eliminărilor nazale dense mai eficiente sunt picăturile indifferente - soluție izotonică de NaCl, care are o acțiune de lichifiere și eliminare a mucozităților.

5. **Remediile antihistaminice** sunt întemeiate numai în stările alergice.

6. **Remediile antipiretice** se administrează la creșterea temperaturii mai sus de 38,5°C. Copiilor cu convulsii febrile în anamneză li se indică antipiretice la temperatura de 37,5°C și mai mare. Administrarea antipireticelor în cazurile infecțiilor necomplicate nu este întemeiată. Scăderea temperaturii corpului până la subfebrilitate sau valori normale frânează producerea de către organismul copilului a interferonului (vezi: Sindromul convulsiv, "Pediatrie", vol. I, M.Rudi). Denaturarea curbei termice face dificilă suspectarea la timp a complicațiilor.

7. **Remedii antivirale.** Se administrează Interferon nativ. Copiilor mai mari de 6 ani în tratamentul gripei de tipul A se utilizează Remantadina, iar la o infecție respirator-sincițială este indicat Ribavizinul. În formele toxice ale gripei se recomandă în primele zile imunoglobulina antigripală.

8. **Terapia antibacteriană** este indicată numai în cazurile complicate ale

infecțiilor virale - la apariția unui focar bacterian ori a unei infecții ascunse (febrilitate persistentă, toxicoză, leucocitoză cu neutrofiloză).

⑨ Terapia hormonală (Prednisolon) se administrează în formele edematoasă-infiltrativă și alergică ale stenozei laringelui de gradul II în doze respective de 3mg/kg și 2mg/kg.

Profilaxie.

① Vaccinarea contra gripei A și B este indicată în primul rând copiilor de vârstă fragedă, ce suferă de maladii, evoluția cărora se agravează sub influența gripei.

② Profilaxie individuală cu Interferon pe un timp scurt (pe parcursul a 2 săptămâni).

③ Limitarea contactelor cu bolnavii și purtătorii de virusuri.

④ Călirea organismului.

Dispensarizarea copiilor ce se îmbolnăvesc frecvent cu scopul depistării la timp a cauzelor îmbolnăvirii (alergie, tonsilită cronică, bronșite recidivante etc.).

Capitolul 1. Bronșite

Definiție. Bronșita este o afecțiune inflamatorie a arborelui bronșic cauzată de diferiți factori etiologici.

Clasificarea bronșitelor acute include:

- bronșită acută simplă;
- bronșită acută obstructivă;
- bronșiolită acută.

Se mai disting două forme de bronșite acute - *iritative* (apariția lor fiind determinată de influența factorilor chimici și fizici) și *alergice*.

Diagnosticul bronșitelor acute se bazează pe simptomele clinice ale inflamației bronhiilor fără semne ale afectării țesutului pulmonar.

Epidemiologia bronșitelor este determinată de legătura lor cu IRVA. Morbiditatea copiilor cu forme obstructive crește primăvara și toamna, fapt ce corelează cu izbucnirea infecțiilor provocate de virusul respirator-sințial și paragripal. Frecvența bronșitelor provocate de micoplasme sporește la sfârșitul verii și toamna.

Infecției aerogene îi revine rolul principal în patogenia bronșitelor, însă nu mai puțin importantă este și acțiunea factorilor chimici și fizici asupra

mucoasei bronhiilor, în primul rând a aerului poluat și a fumatului pasiv. Predispoziția la bronșite este mai înaltă la copiii cu diferite manifestări alergice.

Anatomie patologică. Virusul gripei, paragripei duce la distrofia epitelului bronhiilor și uneori la descuamarea lui. Infecția paragripală contribuie la apariția în bronhiole a excrescențelor reniforme ale epitelului și ca rezultat lumenul bronhiilor se îngustează. În cazul infecției respirator-sincițiale lumenul bronhiilor în mare parte este obturat din cauza proliferării polinucleare a epitelului. Pentru infecția dată este caracteristică hiperproducerea de spută semilichidă spumoasă, distrugerea epitelului ciliar, infiltrația limfocitară a țesutului peribronhial. Alveolele se afectează preponderent în sectoarele învecinate ale plămânilor, fibrele elastice și colagene rămânând intacte. Regenerarea epitelului bronhial începe din a 3-4 zi a maladiei, iar restabilirea aparatului ciliar - din săptămâna a 3-a.

În infecția adenovirală, concomitent cu depozitarea de mucus, în nucleeele epiteliale se determină incluziuni bogate în ADN. În peretele bronhiilor se formează infiltrate macrocelulare.

1. 1. Bronșita acută simplă

Definiție. Bronșita acută este un proces inflamator infecțios acut al mucoaselor arborelui bronșic care evoluează fără semne clinice de obstrucție bronșică. Apare frecvent ca o manifestare clinică a IRVA și rareori ca maladie separată. Incidența bronșitei acute simple constituie circa 100 de cazuri la 1000 de copii pe an. La copiii în vârstă de la 1 până la 3 ani incidența acestei maladii este de 20%, la copiii primului an de viață - 7,5%.

Etiologie. Nu toți factorii etiologici, care provoacă IRVA, posedă un tropism marcat față de mucoasa bronhiilor. La copiii primului an de viață factorii declanșatori ai bronșitei acute sunt virusul RS, paragripei tipul 3, citomegalovirusul, rinovirusul, virusul gripei. Un rol important în etiologia bronșitei acute la preșcolari și școlari are virusul rubeolei, adenovirusul și micoplasma. Uneori bronșita acută simplă poate fi provocată de bacilul hemofilic, pneumococi, stafilococi, streptococi, bacterii gram-negative. Bronșita acută poate fi și o stare de manifestare clinică a tusei convulsive.

Factorii predispozanți sunt răceala sau supraîncălzirea bruscă, aerul poluat, fumatul.

Patogenie. Virusurile, posedând un tropism specific față de epiteliul căilor respiratorii, prin multiplicarea lor, distrug epiteliul, inhibă funcția de barieră a bronhiilor, creează condiții pentru dezvoltarea proceselor inflamatoare de origine bacteriană. Se afectează trofica bronhiilor, reglarea lor neurologică.

Tabloul clinic. Manifestările clinice depind de factorul etiologic. Semnele de debut ale bolii sunt cefaleea, adinamia, creșterea temperaturii corpului. Apare rinita, faringita, uneori laringita, conjunctivita. Tusea este simptomul patognomonic - la început seacă, apoi (la a 4-8 zi) umedă. Bolnavii prezintă acuze la dureri în cutia toracică (regiunile posterioare), care se intensifică în timpul tusei. Percuția pune în evidență un sunet pulmonar clar, uneori cu o timpanită. Auscultativ se constată o respirație aspră pe fondalul căreia apar raluri uscate sau umede de calibru mediu, cu dispariția la tuse forțate.

Explorări paraclinice:

Analiza **hemogramei** demonstrează o leucopenie sau o leucocitoză moderată, VSH majorată.

Radiologic se depistează o amplificare a desenului pulmonar în zonele hilului și postmediale ale plămânilor.

Funcția **respirației externe** moderat modificată, capacitatea vitală și ventilarea maximală a plămânilor reduse cu 15-20%.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date anamnestice, tablou clinic specific, modificări paraclinice. Explorările virusologice precizează etiologia bronșitei acute.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1. **Pneumonia**, simptomele caracteristice ale căreia sunt intoxicația pronunțată, febra persistentă timp de 3-4 zile, modificări ale respirației, semne fizice tipice (atenuarea sunetului percutor, persistența ralurilor umede de calibru mic, crepitația), depistarea focarelor infiltrative la examenul radiologic.

2. **Mucoviscidoza** (cistofibroza pancreasului), forma pulmonară, semnele tipice ale căreia sunt habitusul specific al copilului (față de "păpușă", cutia toracică deformată, modificări trofice ale țesuturilor), cianoză, apnee, tuse chinuitoare cu eliminări de spută densă, purulentă, tahicardie, hepatomegalie, dereglări electrolitice ale transpiratului.

3. **Corpii străini** în bronhii, sindrom de microabsorbție a laptelui. Afonia

pe fondalul lipsei febrei și a intoxicației, ca regulă, indică prezența de corpi străini ai ductului respirator.

Tratamentul.

1. Repaus la pat în perioada febrei și 2-3 zile după normalizarea temperaturii corporale.

2. Dietă cu includerea produselor lactate și vegetale, și excluderea ingredientelor extractive și alergice.

3. Interferon leucocitar. În primele 2 zile 0,25 ml în ductul nazal fiecare 1,5-2 ore. În caz de infecție adenovirotică se administrează dezoxiribonuclează în nări câte 3-4 picături.

4. Contra febrei - remedii antipiretice în doze corespunzătoare vârstei.

5. Mucoliticele se administrează în debutul bolii în caz de tuse uscată (Efidex o lingură la fiecare oră, maximum 30 ml/24 de ore; Efitusin o linguriță de 3 ori pe zi). La ameliorarea tusei se indică decocturi expectorante din plante medicinale.

6. Terapia de "sustragere" - sinapisme pe cutia toracică, frecții cu unguent de calendulă, aplicații cu miere de albină etc.

7. Vitaminoterapia (C, B₁, B₂) per os în doze majorate de 2-3 ori.

8. Preparate antihistaminice pacienților cu manifestări alergice sau cu persistența ralurilor umede în plămâni.

9. Terapia cu antibiotice nu este indicată. Poate fi administrată numai la copiii cu un fondal premorbid nefavorabil în caz de suspiciune a procesului patologic bacterian.

10. Fizioterapia se administrează în staționar în perioada acută a bolii - microunde, frecvența ultraînaltă, iar în perioada de convalescență - electroforeză, iradiere cu raze ultraviolete.

Evoluție. Bronșita acută fără complicații durează 2-3 săptămâni.

Prognosticul este favorabil.

Profilaxia constă în prevenirea IRVA și ridicarea rezistenței specifice și nespecifice a organismului copilului.

1. 2. Bronșita acută obstructivă

Definiție. Este o bronșită acută care evoluează cu obstrucție bronșică, manifestată clinic prin respirație șuierătoare (wheezing). Bronșitele acute la copii, spre deosebire de adulți, în 20-25% din cazuri decurg cu sindromul obstructiv. Mai frecvent sunt afectați copiii de vârsta fragedă.

Etiologie. Maladia poate fi provocată de virusurile respiratorii, micoplasme, hlamidii, la copiii de vârstă fragedă de virusul respirator-sincițial, virusul paragripei tipul III, citomegalovirus, adenovirus.

Factorii predispozanți: fumatul pasiv, sindromul alcoolic fetal ce induce retenția dezvoltării intrauterine, anomaliile constituționale, diateza atopică, predispoziția ereditară.

Epidemiologia. Morbiditatea copiilor cu forme obstructive ale bronșitelor crește toamna și primăvara, ca urmare a epidemiilor de infecții provocate de virusul respirator-sincițial și paragripal. La fiecare 3-5 ani pot apărea focare epidemice mici.

Patogenie. Comitetul experților O.M.S. apreciază noțiunea de obstrucție a căilor respiratorii ca îngustare sau ocluzie a căilor respiratorii. Ea se stabilește ca rezultat al acumulării de mucus în lumenul bronșic, îngroșării peretelui lui, contracției mușchilor bronșici, micșorării forței de retracție a plămânilor, compresiei căilor respiratorii.

La copiii de vârstă fragedă îngustarea căilor respiratorii este condiționată de edemul mucoasei și de eliminarea secretului în lumenul bronșic. Pentru bronșita obstructivă cu caracter alergic este tipic spasmul musculaturii netede.

Geneza respirației șuierătoare (wheezing) rezidă în mișcările turbulente ale aerului provocate de un obstacol localizat în trahee sau în oscilarea rapidă a bronhiilor de calibru mare la creșterea presiunii intrapleurale. Apariția expirului prelungit se datorează particularităților de vârstă a reactivității copiilor și particularităților biologice ale agentului infecțios.

Tabloul clinic. Maladia debutează cu simptome caracteristice unei infecții respiratorii acute - febră, tuse, rinită, faringită, dereglarea stării generale. Gradul de manifestare a acestor simptome, caracterul lor sunt variate și depind de factorul declanșator al maladii.

Examenul fizic denotă prezența semnelor de emfizem pulmonar ca urmare a colabării ramificațiilor bronhiale mici în timpul expirului și apariției a emfizemului ventilator. Auscultativ pe toată suprafața cutiei toracice se depistează respirație aspră, zgomotoasă, pe fondul căreia se aud raluri sibilante. La copiii de vârstă fragedă pot apărea raluri umede de calibru mediu. Dispneea respiratorie poate apărea în prima zi a maladii ori mai tardiv (la a 3-a – a 5-a zi). Treptat crește frecvența respirației și durata expirului. La o dispnee marcată se remarcă participarea musculaturii

auxiliare în actul de respirație - retracția mușchilor intercostali și epigastrici, foselor supraclaviculare, distensia aripilor nazale. Se accentuează paliditatea tegumentelor, apare cianoza periorală.

Explorări paraclinice. Modificările în *sângele periferic* corespund caracterului infecției virale. Se poate remarca o leucocitoză moderată, majorarea VSH. La copiii alergici se poate depista eozinofilie >5%.

Radiologic se determină intensificarea bilaterală a desenului pulmonar, dilatarea hilurilor pulmonare, poziția joasă și aplatizarea cupolelor diafragmei, creșterea transparenței și alungirea ariilor pulmonare.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza datelor anamnestice, manifestărilor clinice și datelor paraclinice.

Tabelul 44

Diagnosticul diferential al bronșitei acute obstructive
(R.L. Artamonov, V.C. Tatocenco, 1996)

Simptome	Bronșita obstructivă	Laringita stenozană	Obstrucția căilor respiratorii superioare, stridor congenital	Sindromul aspirării alimentelor	Formațiuni intratoracale
Debutul	Acut	Acut	Treptat	Treptat	Treptat
Dispneea	Expiratorie	Inspiratorie	Inspiratorie	Expiratorie	Expiratorie
Respirația la schimbarea poziției corpului	Nu se schimbă	Nu se schimbă	În poziție verticală se ameliorează	Nu se schimbă	Se poate schimba în poziții diferite
Dereglaarea glutiției	Nu se dereglează	Nu se dereglează	Poate fi dificilă	Încercare cu alimente, scurgere prin nas	Uneori dificilă
Manipulația diagnostică	Efect de la bronholitice	Consultația medicului ORL	Consultația medicului ORL	Proba la disfație de reflux	Radiografia și alte investigații ale cutiei toracice

O dificultate deosebită prezintă diagnosticul diferențial al bronșitelor obstructive de genă infecțioasă și alergică. Prezența maladiilor alergice în anamneză, precum și evoluția recidivantă a maladiei sunt argumente în favoarea genezei alergice a bronșitei.

La aspirarea unui corp străin, modificările auscultative în plămâni apar brusc. Intensitatea simptomelor variază la schimbarea poziției corpului, semnele de viroză lipsesc.

La suspectarea unei pneumonii (temperatura febrilă persistentă mai mult de 3 zile, toxicoză marcată, matitate locală și raluri în plămâni) este necesar de efectuat examenul radiologic al cutiei toracice.

Tratamentul:

1. Spitalizarea bolnavului la o evoluție de gravitate medie și gravă a maladiei.

2. La o insuficiență respiratorie marcată - terapia cu oxigen (tratamentul IR vezi Pneumoniile acute).

3. Dieta va include produse lactate și vegetariene, se exclud produsele bogate în substanțe extractive și care conțin alergeni. Alimentele vor fi bogate în vitamine, ușor asimilabile, cu calități termice și mecanice cruștoare, în perioada febrilă peroral se vor administra lichide într-un volum ce depășește de 1,5 ori norma zilnică.

4. Eufilină peroral, în inhalații sau parenteral la o evoluție gravă a maladiei. Doza inițială de 7 mg la kg/corp, apoi copiilor până la 3 luni câte 3-4 mg/kg la fiecare 6 ore, mai mari de 6 luni - 5-6 mg/kg.

5. Proceduri de "sustragere" (băi fierbinți pentru mâini și picioare, sinapisme).

6. Simpatomimetice: Salbutamol peroral în doza de 1 mg la o priză copiilor de la 2 până la 4 luni și câte 2mg/kg copiilor de la 2 până la 4 ani, administrat în 2-3 prize pe zi.

Inhalator se administrează soluție de Salbutamol de 0,5%. La o evoluție gravă a maladiei intramuscular se administrează soluție de 0,05% de Salbutamol sau Alupent câte 0,2ml copiilor de la 2 la 12 luni și câte 0,4ml copiilor de 2-4 ani.

7. În lipsa efectului de la terapia indicată și la intensificarea dispneei sunt indicate preparatele steroidiene - Prednisolon 1-3mg/kg.

8. Antibioterapia nu este indicată în formele necomplicate.

9. Antitusivele sunt contraindicate.

10. Cultura fizică curativă, masaj de vibrație a cutiei toracice, drenaj postural, gimnastica respiratorie.

11. Fitoterapia.

Evoluția maladiei este de scurtă durată (7-12 zile). Din cauza infecției încrucișate sunt posibile recidive ale maladiei. La mulți copii episoadele obstructive dispar la vârsta de 3-4 ani.

La o evoluție nefavorabilă a maladiei se poate dezvolta astmul bronșic.

Dispensarizarea presupune depistarea la timp a reacțiilor alergice și preîntâmpinarea sensibilizării în continuare a copilului.

Vaccinarea copiilor cu bronșită obstructivă se va efectua la o lună de la însănătoșirea completă.

1. 3. Bronșiolită acută

Definiție. Bronșiolita acută (bronșita capilară) este o maladie de origine virotică a copiilor primului an de viață (mai frecvent apare la vârsta de 5-6 luni) cu afectarea obstructivă generalizată a bronhiilor de calibru mic și bronhiolelor.

Incidența maladiei la copiii de până la 2 ani constituie 3-4 cazuri anuale la 100 copii.

Etiologie. Bronșiolita acută este o maladie virală, în 60-85% din cazuri fiind provocată de virusul respirator-sincizial, mai rar de virusul gripei tipul III, citomegaliei, paragripei, micoplasme, hlamidii.

Factori predispozanți sunt stările alergice, anomaliile constituționale (îndeosebi diateza exsudativ-catarală), paratrofia, alimentația artificială.

Patogenie. Inițial în bronșiolită apare descuamarea epitelului ciliar al bronhiilor de calibru mic și a bronhiolelor. Spațiul peribronhial se infiltrează cu limfocite, provocând edem al stratului submucos și al adventiției. Epiteliul descuamat, fibrina și mucozitățile formează dopuri dure în bronhiole, condiționând o obturație parțială sau completă a căilor respiratorii. Gradul de obliterare, lipsa ventilației colaterale determină dezvoltarea colapsului și hiperinflației sectoarelor pulmonare.

În majoritatea cazurilor la bolnavi se dezvoltă o afectare difuză a alveolelor, rezultând o insuficiență respiratorie; la o tahipnee mai mare de 70 respirații/min se instalează hipercapnia. Hipoxemia declanșează hipertensiune pulmonară și alte dereglări hemodinamice. Emfizemul pulmonar prezintă o hiperventilație compensatorie a sectoarelor neafectate și o pneumatizare a sectoarelor afectate din cauza mecanismului valvular.

Tabloul clinic. Simptomele de debut ale bolii pot fi unele semne nepronunțate ale rinitei sau nazofaringitei. Peste 2-4 zile treptat sau brusc, starea bolnavului se agravează, el devine apatic, excitat, scade pofta de mâncare, apare tusea uscată, dureroasă, persistentă, care treptat se transformă într-o tuse umedă. Progresează dispneea cu o respirație grea, în actul căreia participă și musculatura auxiliară a cutiei toracice, aripile nazale. Semnele insuficienței respiratorii se accentuează fiind însoțite de cianoză și tahicardie. Cutia toracică devine emfizematoasă, sunetul percutor - cu caracter de timpanită, iar diafragma ptozată, din care cauză se pot palpa ficatul și splina.

Auscultativ se depistează raluri umede de calibru mic, crepitație la inspirație și raluri uscate șuierătoare la expirație. După tuse pot dispărea ralurile uscate, însă se pot menține cele umede, iar dacă la bolnavi este manifestă dispneea cu o respirație accelerată superficială, ralurile nu pot fi auscultate. De menționat, că respirația accelerată deseori generează apariția unei exicoze.

Limitele matității cordului sunt îngustate, zgomotele cardiace sunt atenuate, tahicardie pronunțată, uneori cu un suflu sistolic funcțional.

Temperatura corpului mai frecvent este subfebrilă sau normală, iar starea generală gravă a copilului este determinată de gradul insuficienței respiratorii.

Explorări paraclinice:

Hemograma denotă o leucopenie moderată, uneori eozinofilie, limfopenie, majorarea VSH.

Radiologic se observă o transparență a segmentelor pulmonare (mai ales la periferie), diafragma ptozată. Focarele de infiltrație a țesutului pulmonar lipsesc.

Diagnosticul pozitiv nu este dificil și se efectuează în baza datelor principale ale tabloului clinic.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1. *Pneumonia* la care semnele clinice de bază sunt febra cu durată de 3-4 zile, intoxicația, modificări tipice ale datelor fizice cu persistența matității sunetului percutor în segmentele afectate ale plămânilor, ralurilor de calibru mic sau crepitații, evidențierea la radiografie a focarelor inflamatorii, modificări caracteristice ale hemogramei (leucocitoză pronunțată, devierea în stânga a formulei leucocitare, VSH majorată).

2. *Astmul bronșic*, pentru care este caracteristică o anamneză alergică

agravată, persistența anomaliilor constituționale (diateza exsudativ-catarală), tabloul clinic specific, diminuarea dispneei după administrarea adrenomimeticeilor.

Tratamentul:

1. Corecția insuficienței respiratorii (aer curat), în caz de insuficiență respiratorie de gradele II-III copilul necesită spitalizare.

2. Ingestie de lichide, în caz de exicoză și dereglări electrolitice - infuzii respective.

3. Administrarea inhibitorilor enzimelor proteolitice - Contrical 500UA/kg 2-3 ori pe zi, ARN-aza 1-2mg o dată pe zi intramuscular sau de 2 ori aerosol.

4. Remedii antiinflamatoare nesteroidiene - Metindol 1mg/kg de 3 ori/zi.

5. Administrarea Heparinei 50 UA/kg de 6 ori pe zi timp de o săptămână cu scăderea treptată a dozei.

6. Eufilină, soluție de 2,4% intravenos la început în doză de 0,3-0,4mg/kg, ulterior câte 0,1-0,2mg/kg peste fiecare 4 ore.

7. Ribavizină (Virazol) în aerosol, 1ml conține 20mg Ribavizină (inhibitor al multiplicării virale).

8. Administrarea preparatelor antibacteriene nu este indicată. Antibioticele pot fi prescrise individual în caz de persistență a unor focare cronice de infecție însoțite de modificări inflamatorii în hemogramă (VSH >30mm/h).

9. Preparatele hormonale pot fi indicate în caz de insuficiență a suprarenalelor sau la suspjecția bronșitei obliterante însoțită de o insuficiență respiratorie de gradul III (Prednisolon parenteral 1-3mg/kg, Hidrocortizon în aerosol).

10. La ameliorarea stării bolnavului poate fi administrată fizioterapia cu cure de drenaj postural sau masaj vibrator.

Evoluția bronșiolitei de cele mai dese ori este favorabilă. Uneori pot apărea și complicații - emfizem mediastinal, pneumotorax, asocierea pneumoniei bacteriene. Aproximativ în 50% din cazuri, ulterior pe fondal de IRVA, se declanșează sindromul bronhoobstructiv. Letalitatea variază între 1-2%.

Profilaxia. Respectarea regimurilor cuvenite de alimentație, călire, prevenirea contactelor cu bolnavii de infecții virotice, administrarea interferonului la apariția primelor semne de IRVA.

Vaccinările la acești copii pot fi efectuate după o lună de la debutul bolii, în condiții de însănătoșire completă. Copilul cu episoade repetate ale maladiei se poate vaccina împotriva rujeolei și poliomielitei.

1. 4. Bronșita recidivantă

Definiție. Bronșita recidivantă este o afecțiune inflamatorie a arborelui bronșic care evoluează prin 2-3 acutizări cu caracter trenant pe parcursul a 1-2 ani consecutivi. Sindromul bronhoobstructiv este distinctiv pentru bronșita recidivantă obstructivă, bronșita recidivantă simplă evoluează fără semne de *wheezing*.

Etiopatogenie

Factori de risc. Recurențele de bronșită care se repetă cu o regularitate anuală multiplă, au un substrat de realizare, ce presupune implicarea factorilor de risc predispozanți și favorizanți.

Factorii predispozanți sunt de origine eredo-familială și se referă la antecedente familiale de afecțiuni bronhopulmonare cronice și alergoze respiratorii, apartenența copiilor cu bronșită recidivantă la grupul sangvin A(II), care este considerat un factor de risc genetic pentru realizarea acestei maladii.

Factorii favorizanți endogeni cu potențial de risc marcat pentru bronhopatiile recurente sunt stările de fond (*diateza alergică și limfatică, tulburările de nutriție, anemiile, rahitismul*), care defavorizează reactivitatea organismului și homeostaza imunologică, contribuie la dezvoltarea imaturităților morfofuncționale ale organismului copilului. Este justificat rolul patogenic al inflamațiilor sistemului ORL și fenomenului microaspirației cronice cu conținut gastric refluat în geneza proceselor bronșice recidivante.

Factorii favorizanți exogeni cu potențial de risc pentru inițierea și perturbarea bronșitei recidivante include *alimentarea artificială a sugarului, și utilizarea aditivilor alimentari (coloranți, aromatizatori, conservanți), aeropoluanți din microambianța copilului (substanțe organice și anorganice sub formă de fum, vapori, pulberi, factori biologici), fumatul pasiv reieșit din obiceiurile tabagice în familie, poluanții atmosferici tehnogeni (aerosoli, pulberi industriale, substanțe ionizante), chimicalele agricole (îngrășăminte minerale, pesticide), care generează riscuri ecopatologice pentru starea de sănătate a copiilor, sporind indicii morbidității infantile, inclusiv prin diferite afecțiuni respiratorii recidivante.*

Aeropoluanții și alergenii alimentari prin influențe iritante și efecte alergizante frontale și locale asupra sistemului respirator contribuie la inițierea proceselor imunopatologice, care își au expresia clinică în simptomatologia bronhoobstructivă la copii cu bronhopatii recurente. În mod special vor fi menționate abuzurile farmacoterapice în asistența copiilor bolnăvicioși cu accent pe remediile antibacteriene, efectele adverse de tip alergic ale cărora sunt bine cunoscute, favorizându-se astfel mecanismele imunopatologice în evoluția maladiilor bronhopulmonare persistente.

Agenții etiologici ai recidivelor de bronșită sunt, de regulă, de natură virală și bacteriană, virozele respiratorii plasându-se pe un loc de frunte. În astfel de cazuri se atestă infecție mixtă viro-virală sau asocierea cu *Mycoplasma pneumoniae*. Caracteristică pentru bronșita recidivantă este virusemia persistentă pe o durată de 2-3 luni, care induce sensibilitate sporită a arborelui bronșic față de infecțiile cu virusuri, facilitând instalarea unui teren agreabil pentru producerea recidivelor noi ale procesului inflamator bronșic. Implicarea germenilor pneumotropi în geneza recrudescențelor bronșice poartă un caracter secundar, ca factor etiologic asociat infecției virale declanșatoare a puseului morbid, însă această floră bacteriană induce evoluții trenante și procese de recuperare necalitative, care lasă amprente defavorizante asupra substratului morbid. Explorările microbiologice și serologice confirmă semnificația etiologică a pneumococului, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* în acutizările bronșitei recidivante pentru 46-65% din cazurile clinice. Rolul altor germeni pneumotropi în peisajul etiologic al bronhopatiilor recurente este tranzitoriu și mai puțin semnificativ pentru etiopatogenia bolii.

Manifestări clinice. Estimarea aspectelor anamnestice denotă un debut al istoricului maladiei destul de precoce, care în 80-90% din cazuri este atașat la vârsta sugarului și copilului mic și doar episodic recrudescențele bronșice se declanșează în vârsta preșcolară. Acest debut precoce se datorează imaturității morfofuncționale de vârstă a mecanismelor de protecție nespecifică și imună, care în condițiile expunerii la factorii de risc menționați, favorizează inițierea proceselor inflamatorii în căile aeriene bronșice cu evoluție trenantă și posibilități de recurențe bronșice ulterioare. *Bronșita recidivantă obstructivă* este consemnată de declanșarea primului puseu de wheezing la sugar și copilul anului 2 de viață (80%), iar *bronșita recidivantă simplă* are un debut malativ deplasat spre finele perioadei copilului mic.

Odată instalată, boala revine în episoade de exacerbare de 2-7 ori pe an, mai frecvent producându-se 3-5 recidive anuale care depășesc durata de 2 săptămâni și uneori pot evolua cu complicații pulmonare.

Recidivele bronșitei au un debut acut cu simptomatologie de viroză respiratorie, sindrom febril care nu depășește 2-5 zile, asociat cu semne de toxicoză nepronunțată. Tusea este unul din semnele cardinale și se caracterizează printr-o evoluție clasică, fiind inițial uscată, iar apoi productivă cu expectorații seroase, uneori mucopurulente. Tusea se repetă uniform în timpul zilei la 2/3 din copii, la ceilalți persistă dimineața. Debutul acut al recidivei este caracteristic, în special, forme clinice bronhoobstructive, pentru care examenul fizic precizează un *wheezing*-respirator, raluri uscate sibilante și umede polimorfe cu localizare difuză bilaterală pe fondul unui murmur vezicular aspru. Datele fizice bronhopulmonare în bronșita recidivantă simplă sunt mai puțin expresive, ralurile bronșice fiind percepute la 1/2 din copii, marcându-se prezența constantă a respirației aspre. Manifestările clinice acute persistă în perioada copilului mic și preșcolarului ca mai târziu episodul de recurență bronșică să obțină un caracter subacut.

Examenul anamnestico-clinic semnalează pentru 1/3 din recidivele de bronșită un debut subacut caracteristic variantei maladiei care evoluează fără manifestări bronhoobstructive și diagnosticat predominant în vârsta școlară. Acutizarea bronșitei este consemnată de semne catarale respiratorii (tuse, auscultativ bronhopulmonar murmur respirator aspru, uneori raluri transmisibile), care pot evolua pe un fond subfebril inconstant în lipsa semnelor de toxicoză. Sindromul cataral infecțios respirator persistă în medie 2-6 săptămâni.

Remisiunea clinică a bronșitei recidivante nu pune în evidență manifestări clinice constante și dereglări în statutul fizic al copilului, însă poate fi suspectată o hiperreactivitate a căilor aeriene prin tuse iritativă la efort fizic, aer rece, aer poluanți, la fel și tuse matinală indusă de acumulări ale secrețiilor bronșice nocturne.

Investigații paraclinice

Analiza hematologică în faza de recurență bronșică poate evidenția o anemizare ușoară de geneză toxiinfecțioasă, leucocitoză moderată, rareori neutrofilie, majorarea VSH, dar și indici normali ai hemoleucogramei.

Implicarea etiologică a virusurilor poate fi demonstrată *prin tehnici de*

imunofluorescență a virusurilor, *Mycoplasma* și *Chlamydia*, iar recoltarea sputei sau aspiratului traheal și expunerea lor **studiilor bacteriologice** cantitative vor fi utile pentru depistarea germenilor pneumotropi.

Examenul radiologic standard relevă o reacție hilară și interstițială difuză, infiltrații peribronșice, în variantele obstructive semne de hiperinflație pulmonară, care în fazele de remisiune clinică dispar complet sau se reduc considerabil până la menținerea unor elemente reziduale hilare.

Explorările spirografice indică prezența tulburărilor de conductibilitate a bronhiilor de calibru mic, semnalând prin aceasta predominarea dereglărilor ventilatorii distale, care specifică o stare de hiperreactivitate bronșică a porțiunilor flexibile ale arborelui bronșic. Dereglările obstructive depistate la unii copii reflectă alterarea mecanicii respiratorii specifice variantei obstructive a maladiei.

Cercetările imunologice sunt indicate în bronșita recidivantă pentru faptul că pot releva stări de imunocompromisie celulară exprimată prin reducerea limfocitelor T și B, hipoimmunoglobulinemie G și A, dezechilibru subpopulațional, iar elucidarea substratului alergic în sindromul bronhoobstructiv va fi marcată prin majorarea IgE și complexelor imunocirculante.

Diagnosticul diferențial al bronșitei recidivante se efectuează cu maladiile care se soldează cu tuse persistentă sau recurentă: **astmul bronșic** și bronșita astmatiformă, sinuzita cronică, bronșita și pneumonia cronică, fibroza chistică, aspirație de corp străin, aspirație recurentă cu secreții gastrice, tuberculoza pulmonară, tusea habituală (psihogenă), sindromul pertusoid, displazie bronhopulmonară, tumori mediastinale sau pulmonare.

Evoluție și prognostic. Caracteristicile evolutive ale bronșitei recidivante se evidențiază printr-un dinamism cu orientări vectoriale diverse. Pe parcursul a 3-6 ani de recurențe bronșice procesul maladiv poate evolua în câteva direcții. Programarea unor măsuri profilactico-terapeutice optimizate particularităților clinico-patogenice ale bolii pot contribui la **evoluția favorabilă a bolii** cu vindecarea completă a copilului, cu absența recrudescențelor bronșice minimum timp de 2 ani consecutivi. Faptul că această maladie este reversibilă impune o supraveghere medicală efectivă a copilului bronșic pentru a redresa statutul patologic și a realiza măsuri de recuperare, direcționate vindecării integrale și definitive a copilului.

Evoluțiile nefavorabile ale bronșitei recidivante presupun degradarea spre **bronșită cronică** (30-51%) și **alergoze respiratorii** (13-32%), fapt care îi atribuie bronșitei recidivante un statut prenozoologic pentru afecțiuni bronhopulmonare cu caracter cronic. Terenul de realizare a alergiilor respiratorii sunt bronșitele recidivante obstructive, care fiind suplimentate cu fenomene imunopatologice, la o persistență dură a exacerbărilor în lipsa tratamentului etiopatogenic adecvat, produc o progresare a bolii spre simptomatologia de astm bronșic sau bronșită astmatică. Perpetuarea manifestărilor de bronșită fără *wheezing* pe parcursul a 5-7 ani conduce la instalarea în căile aeriene inferioare a unui substrat morfologic ireversibil asociat cu semne respiratorii constante, care asimilează noțiunea de bronșită cronică. Potențial prognostic în determinarea evoluțiilor cronice ale bronșitei recidivante asamblează antecedentele familiale de boli atopice și bronhopulmonare cronice, aeropoluanți ai micro- și macroambianței copilului, antecedentele alergologice, condițiile socio-economice precare, alimentarea nerațională, eozinofilia, deficiențele imune, tulburările ventilației pulmonare.

1. 5. Bronșita cronică

Definiție. Bronșita cronică la copil este o afecțiune inflamatorie difuză a arborelui bronșic cu caracter cronic și evoluție rebelă, care se produce prin 3 sau mai multe recidive bronșice pe an, însoțite de sindrom cataral respirator cu tuse productivă și schimbări fizice bronhopulmonare, de tulburări ventilatorii, imagini radiologice ireversibile ale desenului pulmonar, modificări bronhologice și citomorfologice de inflamație avansată, ce deteriorează mecanismele locale de protecție și evoluează pe fundalul unei imunocompromisiuni secundare severe cu dezechilibrarea biochimismului celular.

Conform concepțiilor contemporane, bronșita cronică este un proces ireversibil, persistent al căilor aeriene bronșice, având ca expresie morbidă fenomene de hipersecreție bronșică, dereglarea *clearance*-ului mucociliar și alterarea funcției ventilatorii pulmonare. Bronșita cronică primară își găsește teren favorabil preponderent la copii de vârstă școlară ca fiind una din variantele rezolutive ale bronșitei recidivante și este evidențiată ca o entitate nozologică aparte în Nomenclatorul Internațional al Maladiilor (Revizia X). În practica pediatrică se folosește și noțiunea de bronșită cronică

secundară, care este o manifestare clinică a diferitelor afecțiuni bronhopulmonare nespecifice cronice - anomalii de dezvoltare a sistemului respirator, mucoviscidoză, pneumonia cronică, astmul bronșic.

Etiopatogenie. Instalarea bronșitei cronice presupune prezența unui substrat morfofuncțional ireversibil, care necesită un istoric al recrudescențelor bronșice cu persistență îndelungată și influențată de acțiunea factorilor de risc cu potențial predispozant și favorizant pentru maladiile bronhopulmonare. Iritarea bronșică recurentă incriminată de virusuri respiratorii și aeropoluanți constituie un element etiopatogenic decisiv în formarea hiperreactivității bronșice, care determină instalarea mecanismelor de realizare a bronhopatiilor cronice.

O problemă actuală în practica pediatrică este categoria de copii cu infecții respiratorii repetate, cu episoade infecțioase trenante sau grave, din care rezultă ulterior multe cazuri de bronșită cronică. Infecțiile respiratorii se caracterizează prin contagiozitate foarte mare, de aceea incidența lor se corelează direct cu numărul și gradul expunerii, iar cei mai afectați sunt copiii ce frecventează instituțiile preșcolare și școlare. Recurențele infecțiilor respiratorii, în special a celor de etiologie virală, produc efecte de alterare a mecanismelor de protecție locală în sistemul bronhopulmonar, inițierea unor fenomene morfologice cu tipaj cronic și simptomalogie respiratorie persistentă.

Factorii de mediu sporesc riscul bronhopatiilor recurente și cronice la copil. Poluarea atmosferică și nocivitățile microambianței favorizează recidivarea sporită a infecțiilor la copii. Arderea lemnului sau altor combustibili în sobă determină expunerea copiilor la efectele unor substanțe toxice, hidrocarburilor policiclice, care facilitează dezvoltarea afecțiunilor bronhopulmonare repetate, formelor malade severe cu repercursiuni sistematice imune, biochimice, subcelulare. Familiile de fumători constituie un mediu în care copilul suportă mai frecvent bronșite, pneumonii cu ambiții de perpetuare și cronicizare. Este dovedită relația dintre bronhopatiile recidivante și cronice ale copilului și părinții fumători. Tabagismul este un factor de risc în sporirea incidenței și exacerbărilor bronșitei cronice, în special, pentru școlarii și adolescenții care fumează.

Multitudinea factorilor de risc este suplimentată de perturbaje constituționale, tulburări de nutriție, boli somatice asociate ale copilului, precum și de istoricul eredo-familial al antecedentelor de maladii

bronhopulmonare cronice, care pot favoriza producerea bronhopatiilor cronice în perioada vârstei pediatrice.

Tabloul clinic. Anamnesticul morbid al copiilor cu bronșită cronică constată că perioada de formare a substratului morfofuncțional atinge termenul de 5-7 ani de recurențe bronșice, când modificările patologice în sistemul respirator devin ireversibile. Fenomenele de cronicizare ale inflamației bronșice debutează pe fundalul bronșitei recidivante, care prin contrapunerea anumitor circumstanțe favorizante poate degrada într-un proces cu caracteristici de perpetuare, cum este bronșita cronică primară a copilului.

Aspectul clinico-simptomatic al bronșitei cronice este determinat de vechimea procesului inflamator, gradul de activitate și prezența obstrucției bronșice, însă simptomul principal și obligatoriu este tusea, care persistă și în perioada de remisiune clinică cu o expresie maximă în orele matinale, mai rar pe parcursul zilei, expectorațiile fiind cantitativ neînsemnate sau lipsesc. Acutizarea bronșitei cronice este declanșată predominant de viroze respiratorii sau suprarăceli, care în 1/4 din cazuri pot evolua cu semne moderate de toxicoză infecțioasă, debut subfebril. O manifestare distinctivă a recrudescențelor bronșice este sindromul cataral respirator, exprimat fizic prin murmur vezicular aspru, raluri sibilante și uneori umede polimorfe cu localizare bilaterală. Predominarea afectării distale a arborelui bronșic produce în tabloul auscultativ pulmonar fenomene bronhoobstructive, prezente la 1/3 din copiii cu bronhopatii cronice. *Wheezing*-ul are caracteristici similare cu cele din bronșita obstructivă. Uneori copiii acuză dureri toracice, mai intense noaptea. Durata puseului de exacerbare a bronșitei cronice variază între 2 și patru săptămâni, uneori 6-8 săptămâni.

Perioada de remisiune clinică a bolii este exprimată printr-un simptomat cataral respirator minimal, manifestat prin episoade de tuse cu expectorații neînsemnate dimineața sau fără expectorație. Tusea poate fi provocată prin eforturi fizice sau inspirații de contrast a aerului rece, situații care mărturisesc despre prezența hiperreactivității bronșice și la etapele de remisiune clinică a bronhopatiilor cronice.

Diagnostic paraclinic:

Hemograma în acutizarea bronșitei cronice atestă o leucocitoză neînsemnată, tendințe spre accelerarea VSH și o eozinofilie minimă în contextul sindromului obstructiv, iar unele situații clinice pot evolua fără perturbaje hemoleucografice.

Cercetările spirografice pun în evidență disfuncții respiratorii la majoritatea copiilor și se manifestă prin dereglări ventilatorii de tip obstructiv, mai rar de tip mixt și restrictiv. Un element specific spirografic sunt tulburările de permeabilitate a bronhiilor de calibru mic – semn de hiperreactivitate bronșică, integrată organic în mecanismele patogenice ale bronșitei cronice.

Tabloul radiologic fixează la acești copii accentuarea difuză a desenului pulmonar, reacții parahilare pronunțate cu alterări structurale (desen trabecular, deformații reticulare), care pe fundal de remisiune devin mai puțin pregnante, persistând, totuși și consemnând ireversibilitatea inflamației bronșice cronice.

Explorările scintigrafice relevă reduceri moderate ale capacităților perfuzionale pe aria pulmonară în segmentele bazale și mediale, care au un caracter reversibil, dovedindu-se astfel lipsa proceselor de scleroză avansată în parenchimul pulmonar al copilului cu bronșită cronică.

Investigațiile bronhologice sunt indicate în bronhopatiile cronice ca fiind foarte informative pentru diagnosticul diferențial cu anomalii ale arborelui bronșic și în aprecierea caracterului și gradului de afectare bronșică. Tabloul bronhosopic se caracterizează prin semne de endobronșită cataral-purulentă, uneori se depistează elemente de hiperplazie locală ale mucoasei bronșice. Imaginile bronhografice vizualizează semne radiologice reversibile sub aspectul zonelor de contrastare neuniformă și de sechestrare a bronhiilor, iar pe unele ramificații bronșice – deformații de contur cu dilatare cilindrică minimă, considerate specifice pentru bronșita cronică.

Examenul citomorfologic de realizare a bronșitei cronice este determinat de modificări structurale distrofice avansate și fenomene de metaplazie pavimentoasă cu caracter ireversibil ale epitelului bronșic, apariția formațiunilor polipoide epiteliale, hiperplazia celulelor caliciforme, infiltrații limfo-plasmocitare ale submucoasei, instalarea sectoarelor de țesut conjunctiv și a tulburărilor microcirculatorii locale condiționate de coagulopatii postinflamatorii, care în sumă contribuie la instituirea bronhopatiei cu tipaj cronic însoțită de dereglări ale funcției de drenaj și conductibilității bronșice.

Evaluarea imunologică a copiilor cu bronhopatii cronice evidențiază stări de imunocompromisie celulară, inerție funcțională în sinteza imunoglobulinelor serice și secretorii, insuficiența mecanismelor fagocitare

sistemice și locale, activitate redusă în sistemul factorilor umorali de protecție nespecifică (lizozima, interferonul, proteina cationică), care se implică decisiv și oportun în mecanismele patogene de instalare a procesului inflamator cronic în căile aeriene inferioare.

Diagnosticul diferențial al bronșitei cronice primare se va efectua cu sinuzita cronică, astmul bronșic și bronșita astmatică, pneumonia cronică, fibroza chistică, sindroame de aspirație recurentă sau de corpi străini, compresii extrinsecă a tractului traheobronșic (neoplazii, adenopatii), tuberculoza endobronșică, sindromul pertusoid, tumori endotraheale, dischinezie ciliară, bronșiolita obliterantă, bolile cardiace, anomaliile arborelui bronșic, imunodeficiențe primare.

Tratamentul bronhopatiilor recurente și cronice se va efectua în 2 etape:

1) procedee terapeutice curente preconizate pentru jugularea puseului de recrudescență bronșică;

2) măsuri profilactice efectuate în remisiunea maladiei.

Programul terapeutic al bronșitei recurente și cronice în perioada de acutizare clinică trebuie individualizat în funcție de simptomatologia prezentată prin respectarea următoarelor obiective esențiale:

- restabilirea permeabilității bronșice;
- tratament etiotrop;
- măsuri terapeutice simptomatice.

Realizarea programului curativ pe fundalul acutizării inflamației bronșice de regulă nu necesită o spitalizare a copilului. Vor fi internați copiii cu manifestări clinice severe (febră rebelă, semne de toxicoză avansată, convulsii, insuficiență respiratorie de gr. II - III etc.), precum și pentru examen specializat în instituțiile pediatrie cu profil pulmonologic în scopul concretizării diagnosticului la diferite etape evolutive ale procesului inflamator bronșic și pentru efectuarea diagnosticului diferențial.

Restabilirea permeabilității bronșice alterate de edemul inflamator și hipersecreția de mucus, care favorizează uneori instalarea sindromului bronhoobstructiv, se va realiza prin programarea măsurilor terapeutice secretolitice, bronholitice, antiinflamatorii. Fluidificarea secrețiilor bronșice constituie un obiectiv important în debutul recidivului și va fi tradus prin crearea unui regim optimal de îngrijire (regim hidric sporit față de normativele fiziologice, procedee inhalatorii sau microclimat) și prin administrare de remedii mucolitice și expectorante (Bromhexin,

Acetilcisteină, Carbocisteină, Efitusin, Efidex, Mucaltina, soluții de potasiu iodat, decocturi mucolitice). Medicația antitusivă (Tusuprex, Libexină, Codeina, Bronholitina) nu se va recomanda deoarece la suprimarea tusei crește posibilitatea supurației, utilizarea judicioasă a calmantelor tusei poate fi adecvată doar în faza de tuse spastică, preponderent în perioada nocturnă și pentru o durată ce nu depășește 1-2 zile.

Strategia terapeutică a sindromului bronhoobstructiv presupune administrarea simpatomimeticelor (β_2 -agoniști) inhalatoriu sau oral. β_2 -agoniștii (Salbutamol, Bricanil, Clenbuterol) produc efecte bronhodilatatorii, relaxează musculatura bronșică, favorizează *clearance*-ul mucociliar, reduc permeabilitatea vasculară, modulează eliberarea de mediatori din mastocite și bazofile. Această medicație este bine venită și în lipsa unor manifestări sesizabile obstructive, deoarece bronhopatiile recurente și cronice pot evolua cu un bronhospasm latent. Bronhodilatatoarele pot fi administrate copiilor cu istoric personal sau antecedente familiale de maladii bronhoobstructive. Metilxatinele (Eufilina, Aminofilina, Teofilina) actualmente sunt mai puțin uzuabile în pneumologia pediatrică datorită unor efecte adverse redutabile (cardiace, neurologice, gastrointestinale, renale). Beneficiul terapeutic al Teofilinei se datorează inhibiției fosfodiesterazei celulare, acumulării AMP ciclic cu efecte de ameliorare a funcției musculaturii respiratorii. Antihistaminicele, care usucă secreția bronșică, nu trebuie utilizate în puseele de bronșită.

Tactica terapeutică etiotropă se va promova în baza unor principii de selecție diferențiată a medicației în conformitate cu specificul factorilor etiologici ai episodului de recrudescență bronșică. Semnele clinice sugestive ale unei infecții virale respiratorii, care condiționează majoritatea recidivelor în bronhopatiile recurente, precum și metodele explorative (imunofluorescență, ELISA) ce confirmă etiologia virală a puseului bronșic vor argumenta utilizarea remediilor antivirale (Rimantadina, Ribavirina, Acyclovir, Interferonul). Aceste medicamente antivirale sunt bine tolerate, diminuează contaminarea virală, produc efecte terapeutice marcate în debutul virozelor condiționate de virusul gripal A (Rimantadina, Amantadina), virusul sincițial respirator (Ribavirina).

Tratamentul antibacterian se va efectua doar în cazul unor manifestări ale infecției microbiene (spută purulentă, sindrom hipertermic și subfebrilitate îndelungată, leucocitoză, neutrofiloză), preparatele de elecție

fiind cele cu acțiuni bactericide asupra florei pneumotrope, cum sunt penicilinele naturale și de semisinteză (Ampicilina, Amoxicilina, Augmentin, Oxacilină), cefalosporinele, Biseptolul, administrate timp de 5-10 zile. Antibioticele nu scurtează durata bolii virale și nici nu diminuează incidența complicațiilor bacteriene, fapt ce impune administrarea strict argumentată a remediilor antibacteriene în acutizarea bronșitei recidivante și altor bronhopatii recurente și cronice.

Mijloacele tratamentului simptomatic vizează sindromul hipertermic, encefalopatia toxiinfecțioasă, sindromul de deshidratare etc., care vor suscita tactici terapeutice patogene individualizate.

Drenajul postural constituie un obiectiv de importanță prioritară în strategia terapeutică a bronșitelor recurente și cronice, care prin asocierea tapotării toracice (*kineziterapie*) și tuse asistată (« în cascadă») sunt eficiente în favoarea eliminării secrețiilor bronșice. În perioada de acutizare aceste procedee se efectuează de 2-3 ori pe zi, prima ședință fiind rezervată perioadei de după trezirea matinală, asigurându-se o evacuare precară și efectivă a acumulărilor de secreții bronșice nocturne.

Efect terapeutic de performanță este obținut prin efectuarea **lavajului bronșic** cu remedii mucolitice, antiinflamatoare, antibacteriene, însă acest procedeu curativ poate fi realizat doar în instituții specializate pneumologice și va fi solicitat copiilor bronșitici cu toleranță la terapia uzuală.

Fizioterapia se plasează pe un loc semnificativ în programul curativ al infecțiilor respiratorii. Procedeele fizioterapiei toracice: inductotermia, microundele, termoterapia, câmpurile electrice de frecvență înaltă, electroforeza produc efecte imunobiologice, regenerative, hemodinamice, antiinflamatoare, care conduc la dispariția precoce și completă a secrețiilor, determină o ameliorare a funcției respiratorii, favorizează remisiunile rapide și calitative. Fizioterapia toracică este accesibilă în condiții de ambulator, inofensivă, efectivă și prin indicații argumentate contribuie la beneficii clinice pregnante.

Programul fizioterapic se va suplimenta obligatoriu prin **terapia cu aerosoli**, care asigură o umiditate crescută, nebulizarea unor medicamente cu efect bronhodilatator (Eufilina, Salbutamol, Adrenalina) sau fluidificant (bicarbonat și clorură de sodiu, Acetilcisteină, Chemotripsină, Lizozim, Ribonuclează). Inhalatiile cu fermenți proteolitici se vor utiliza cu precauție în sindromul bronhoobstructiv din motive alergizante.

Profilaxie și dispensarizare. O semnificație primordială în strategia curativă a bronșitei recidivante revine *măsurilor de reabilitare și profilactice*, care au scopul de a preveni perpetuarea procesului inflamator bronșic și degradarea în maladii cronice bronhopulmonare cu evoluții rebele (bronșite și pneumonii cronice, algeroze respiratorii). Realizarea acestui postulat este posibilă prin elaborarea unui program profilactico-curativ pentru care obiectivele de fond sunt: obținerea și menținerea controlului simptomatologiei, prevenirea recrudescențelor bronșice și rezoluțiilor nefavorabile, modularea verigilor patogenice spre restabilirea definitivă a sistemelor implicate în producerea bronhopatiilor recurente.

Programul educațional pentru asistența medicală complexă a copilului bronșitic presupune formarea echipei medic-copil-familie și întocmirea unei conduite pentru bolnav cu respectarea ei. **Dispensarizarea** acestor copii prevede efectuarea sistematică a consultului medical (3-5 ori/an), elaborarea măsurilor de recuperare curentă și de durată. **Regimul cotidian** va include un program de *gimnastică curativă* adaptată la statutul morfofuncțional al copilului și care are scopul de a normaliza capacitățile ventilatorii, *clearance-ul* mucociliar. În acest context un beneficiu incontestabil produce *drenajul postural și kineziterapia*, care trebuie să devină un element de obișnuință matinală. Este remarcabil tratamentul în *stațiuni balneare* pentru copiii cu bronhopatii recurente și cronice, cele mai optime fiind condițiile minelor salinice (*speleoterapie*), îndeosebi în perioada caldă a anului. Condițiile balneare silvice sunt recomandate copiilor bronșitici în lipsa semnelor morbide și paraclinice de alergizare.

Pentru prevenirea recrudescențelor de bronșită se vor evita suprarăcelile și vor fi realizate măsuri de *profilaxie a virozelor respiratorii* (evitarea contaminărilor virale, utilizarea vaccinurilor antigripale, administrarea remediilor antivirale în epidemii și episoade solitare cu risc de infectare etc.) – elemente importante ale programului educațional.

Medicația în perioada de remisiune a bronșitelor recidivante și cronice va fi rezervată și se va limita la administrarea dozelor terapeutice de *vitamine* A, E, B₅, B₁₅, C care produc efecte de fortificare a reactivității imune, regenerarea calitativă a epiteliului bronșic, reechilibrarea metabolismului celular.

Actualmente în pneumologia pediatrică se utilizează cu succes *imunizarea activă* a copiilor cu infecții recurente respiratorii. **Ribomunilul** și

Bronhomunalul sunt acele remedii cu proprietăți de vaccinare enterale și imunomodulatori nespecfici, care fiind administrate în remisiunile clinice la un regim bine ajustat, favorizează instalarea unei protecții specifice antiinfecțioase la germenii pneumotropi și constituie o alternativă clinică și economică argumentată abuzului de medicație antibacteriană.

Capitolul 2. Mucoviscidoza

Definiție. Este o maladie ereditară autozomală recesivă, cea mai frecventă maladie monogenă, cauzată de mutația genei CFTR (proteina transmembranică reglatoare), la baza patogeniei căreia se află afectarea sistemică a glandelor endocrine, a organelor și sistemelor de importanță vitală. Are o evoluție și un prognostic grav.

Se deosebesc următoarele forme de bază ale maladiei:

- pulmonară (15-20%);
- intestinală (5%);
- mixtă, cu afectarea tractului gastrointestinal și bronhopulmonar (75-80%).

Unii autori mai menționează forma hepatică cu simptome de ciroză, hipertensiune portală și ascită; forma izolat electrolitică (pseudosindromul Barreta); staza meconială; forme atipice și nemanifeste.

Incidența mucoviscidozei este de 1:4000 de nou-născuți. Purtătorii heterozigoți ai genei se întâlnesc cu o frecvență de 5%.

Patogenie. Gena mucoviscidozei a fost descoperită în anul 1989 (Kommens L. et al.). Ca rezultat al mutației genei CFTR apare dereglarea structurii și funcției așa-numitei "proteine transmembranice reglatorii a mucoviscidozei". Ultima este localizată în regiunea apicală a membranei celulelor epiteliale ce impregnează ducturile secretorii ale pancreasului, intestinului, sistemului bronhopulmonar, tractului urogenital și reglează transportul electrolitic (preponderent al clorului) între aceste celule și lichidul interstițial. În general proteina dată îndeplinește rolul de canal al clorului și nu de reglator al acestuia. Ca rezultat al incapacității proteinei patologice de a îndeplini activ rolul de canal al clorului în porțiunea apicală a membranei celulelor, ionii de clor se acumulează în interiorul ei. Astfel, potențialul electric în lumenul ducturilor excretorii se schimbă. Ionii de sodiu, ce joacă

rolul de "pompă", se elimină excesiv din lumen în interiorul celulei. Ca urmare are loc absorbția mărită a apei din spațiul pericelular: secrețiile glandelor endocrine devin dense, evacuarea lor este dificilă și, astfel, apar schimbări secundare în aceste glande, cele mai exprimate fiind din partea sistemului bronhopulmonar.

La bolnavi, chiar din primele săptămâni, apare tusea, accese de asfixie, uneori vomă. Aceste simptome sunt cauzate de dereglarea transportului mucociliar. Hipersecreția sputei foarte vâscoase, concomitent cu dereglarea epurației bronșice contribuie la insuficiența mucociliară și staza sputei în bronhiile de calibru mic.

Modificările patomorfologice în mucoviscidoză sunt mai exprimate în pancreas, intestin, ficat, sistemul reproductiv.

Afectarea pancreasului se manifestă prin reținerea în dezvoltare a acinusurilor. La nou-născuți ducturile interlobulare sunt dilatate și pline cu mucus, spre finele primului an de viață elementele endocrine ale țesutului pancreatic sunt înlocuite progresiv cu țesut conjunctiv și depuneri de grăsime. Elementele endocrine se păstrează timp îndelungat, însă la bolnavii de o vârstă mai mare tot țesutul pancreatic treptat este substituit de țesut fibroadipos, ceea ce deseori contribuie la dezvoltarea diabetului zaharat.

Concentrația înaltă de proteină în meconiu micșorează viteza de deplasare a conținutului intestinal, de aceea la unii nou-născuți se dezvoltă ileusul intestinal, iar la copiii mai mari apare obstrucția intestinală.

În cadrul mucoviscidozei pot fi schimbări și din partea sistemului hepatobiliar sub formă de ciroză biliară focală sau multilobulară. În aceste cazuri se depistează obturarea cu conținut eozinofil a ducturilor biliare mici.

În glandele salivare se determină schimbări chistofibroase, asemănătoare cu cele din pancreas.

Tabloul clinic este variat și depinde de vârsta copilului, gravitatea afectării diferitelor organe și sisteme, prezența complicațiilor și de oportunitatea terapiei aplicate.

Pentru forma pulmonară a mucoviscidozei este tipic un debut treptat, cu dezvoltarea ulterioară a bronșitei cronice, deseori obstructive.

Primele simptome ale formei pulmonare sunt: adinamia, paliditatea tegumentelor, deficitul ponderal la o poftă de mâncare satisfăcătoare. Uneori din primele zile de viață se observă o tuse ușoară ce se intensifică treptat și capătă o asemănare cu cea convulsivă. Tusea este însoțită de cianoză,

dispnee. Se elimină spută deschisă cu o viscozitate mică, apoi viscozitatea crește, sputa devine muco-purulentă. La progresarea procesului foarte rapid apar schimbări ireversibile în plămâni. Pe fondul unei IRVA acutizarea mucoviscidozei bronho-pulmonare poate decurge după tipul bronholitic sau pneumonic. Treptat progresează simptomele de hipoxie: dispnee în repaus, cianoză, tahicardie. Se dezvoltă simptomele cordului pulmonar, insuficienței pulmonare și cardiace. Apar deformațiile degetelor de la mâini și picioare sub formă de “bețișoare de tobă”, a unghiilor sub formă de “sticlă de ceas”. Copiii prezintă retard fizic, sunt exprimate modificările distrofice: uscăciunea și descuamarea pielii, uscăciunea și fragilitatea părului, striția transversală și fragilitatea unghiilor.

În tusea persistentă la nou-născuți este necesar de a evidenția caracterul scaunului: dacă este voluminos, vâscos, strălucitor, cu miros greu, cantitatea maselor fecale depășesc de 2-3 ori norma pentru 24 de ore.

După vârsta de un an mucoviscidoza se manifestă prin *sindromul de celiachie*, cu evoluție gravă și cu instalarea distrofiei exprimate și a hipovitaminozei.

Explorări paraclinice:

1. *Dereglările hematologice* (leucocitoză moderată, VSH majorat) se depistează mai frecvent atunci, când la mucoviscidoză se asociază alte infecții.

2. *Investigarea bacteriologică a sputei*: în formele pulmonare și urointestinale a mucoviscidozei se depistează stafilococul, bacilul piocianic, candidale.

3. *Examenul coprologic* în formele pulmonare și intestinale ale mucoviscidozei denotă prezența grăsimilor neutre.

4. Determinarea cantitativă a *sodiului* la o stimulație a eliminării sudorii cu Pilocarpină: clorurile constituie mai mult de 60 mmol/l, sodiul - 70 mmol/l.

5. *Tabloul radiologic* al plămânilor e destul de polimorf: afectarea bilaterală cu depistarea sectoarelor de emfizem, atelectazii și infiltrații. Cu timpul aceste simptome se prezintă sub formă de dereglări peribronhiale, atelectatice și sclerotice apărute pe fondul emfizemului bulos sau difuz.

6. *Bronhoscopia*, în dependență de gravitatea maladiei, denotă prezența unei inflamații cu grad diferit de intensitate.

7. *Bronhografia* oferă informații despre gradul și răspândirea procesului inflamator.

8. Cercetarea *funcției respirației externe (spirografia)*. Caracterul și gradul obstrucției bronhilor determină intensitatea dereglării respirației - toți indicii conductibilității bronhilor sunt reduși.

9. *Ionograma* - se dereglează brusc echilibrul acido-bazic cu predominarea acidozei respiratorii, cauzată de hipoventilația alveolară pronunțată.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în prezența focarului cronic bronhopulmonar, sindromului intestinal tipic, cazurilor de mucoviscidoză la sibși, testului de sudorație pozitiv: cantitatea clorurii e de 60 mmol/l și mai mult, iar diferența dintre indicii clorului și ai sodiului nu trebuie să depășească limita de 10 mmol/l. Testul de sudorație se efectuează nu mai puțin de 3 ori.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu:

- bronșita recidivantă obstructivă;
- pneumonia cu evoluție trenantă;
- pneumonie cronică.

În valori limitrofe ale clorurilor sudorii (40-60 mmol/l) se va investiga ADN-ul. Asemenea valori ale clorului se înregistrează în mai multe maladii:

- insuficiența suprarenalelor;
- pseudoaldosteronism;
- displazie ectodermală ereditară;
- hipoparatiroidism;
- hipotireoză;
- glicogenoză de tip I;
- mucopolizaharidoze;
- diabet renal;
- hipotrofie exprimată;
- pancreatită.

Tratamentul mucoviscidozei în cea mai mare parte are un caracter simptomatic și include:

1. Curățarea arborelui bronșic de sputa densă, purulentă; inhalator se administrează soluție de 0,9% de NaCl, soluție de 5% de Acetilcisteină, colinolitice, ADN-aza.

2. Combaterea infecției bacteriene a căilor respiratorii: administrarea perorală a antibioticelor cu spectru larg de acțiune (periodic sau permanent), intramuscular, în doze corespunzătoare vârstei (în acutizări).

3. Terapia cu corticosteroizi: Prednisolon peroral 1mg/kg - se

administrează în infecțiile virale însoțite de un sindrom bronhoobstructiv pronunțat, în ineficacitatea terapiei obișnuite.

4. Oxigenoterapia de lungă durată.

5. Corecția dereglărilor tractului gastrointestinal: terapia dietetică prevede o alimentație bogată în calorii (150 kcal/kg), proteine (2-5g/kg), se reduc din rația alimentară grăsimile, sarea de bucătărie (copiilor primului an de viață până la 1g/24 de ore), se administrează vitamine liposolubile A, D, E.

6. Terapia de substituție cu Pancreatină în cazul insuficienței fermentative a pancreasului, doza inițială fiind de 2-3g/24 de ore, cu mărirea ulterioară până la 8-10g/24 de ore sub controlul examenului coprologic.

Prognosticul. Grație depistării precoce și sofisticării metodelor de tratament și reabilitare durată vieții acestor bolnavi a crescut, cu toate acestea prognosticul este destul de grav.

Profilaxie:

1. Investigarea minuțioasă a familiilor de probanzi, îndeosebi a sibșilor de gradul I și II.

2. Diagnosticarea prenatală a mucoviscidozei.

Capitolul 3. Pneumonia acută

Definiție. Pneumonia este o maladie infecțioasă acută produsă de diferiți agenți infecțioși patogeni, caracterizată printr-un proces inflamator infiltrativ a țesutului pulmonar (umplerea alveolară cu exsudat) cu manifestări clinice ale organismului de caracter general la infecție (febră, semne de toxicoză), insuficiență respiratorie și schimbări fizice locale.

Din numărul total de bolnavi cu IRVA pe parcursul evoluției bolii aproximativ la 1% din copii se dezvoltă pneumonia.

Morbiditatea este de 10-15% la 1000 din copii în primul an de viață, 15-20% la vârstă de 1-3 ani și respectiv 5-6% la vârstă mai mare de 4 ani.

Etiologia în majoritatea cazurilor are caracter infecțios.

Rolul acțiunii infecțiilor virale constă preventiv în afectarea (necrotizarea) epiteliului aparatului respirator, dereglarea clearance-ului mucociliar, suprimarea mecanismelor imune. Toate acestea pregătesc terenul pentru activizarea agresiunii infecțiilor microbiene care duc la dezvoltarea pneumoniei.

Mai frecvent factorii etiologici ai pneumoniei sunt de caracter microbian mai rar viral.

În conformitate cu vârsta, în pneumoniile primare pe fond normal se întâlnesc următorii factori patogenici:

① La nou-născuți în primele zile de viață – streptococii grupei B, infecția anaerobă (peptostreptococi, bacteroizi), virusul citomegalic, herpetic, *Mycoplasma hominis* etc.

② La vârsta de 5 zile - 1 lună – stafilococul rezistent la antibiotice, *St. viridans*, bacteriile coliforme (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), *Proteus*, Citomegalovirus, V. herpes, RS-virus, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*.

③ De la 1 lună – 6 luni – Pneumococul, *Stafilococcus*, *Haemophilus influenzae*, RS-virusul, Paragripal I și II, Citomegalovirus, *Chlamidia trachomatis*.

④ 6 luni – 5 ani – Pneumococcus, *Haemophilus influenzae*, *Stafilococcus viridans*, RS-virus, adenovirus, gripal, Herpes, *Chlamidia trachomatis*.

⑤ După 5 ani și mai mult – Pneumococcus *influnzae*, virusul gripal A, B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia* etc.

Factori patogenici mai frecvent întâlniți sunt Pneumococul (60-70%), *Haemophilus influenzae* (40-50%), enterobacteriile (10%), stafilococi (8-10%). Mai rar pneumonia este provocată de diferite virusuri.

Din infecțiile nozocomiale mai frecvent provoacă pneumonie *Klebsiella*, enterobacterii, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *St. aureus*, infecțiile anaerobe, mai rar adenovirusurile, RS-virus, paragripal, gripal, micoplasma.

Factorii predispozanți. La copiii de vârstă fragedă sunt: ➔

- prematuritatea;
- patologia perinatală gravă (hipoxic intrauterină, asfixie, traumele spinale, intracraniene);
- sindromul vomei și regurgitație;
- alimentația artificială;
- diatezele;
- malnutriția;
- malformații congenitale de cord;
- mucoviscidoza;
- anomalii de dezvoltare ale aparatului bronhopulmonar;

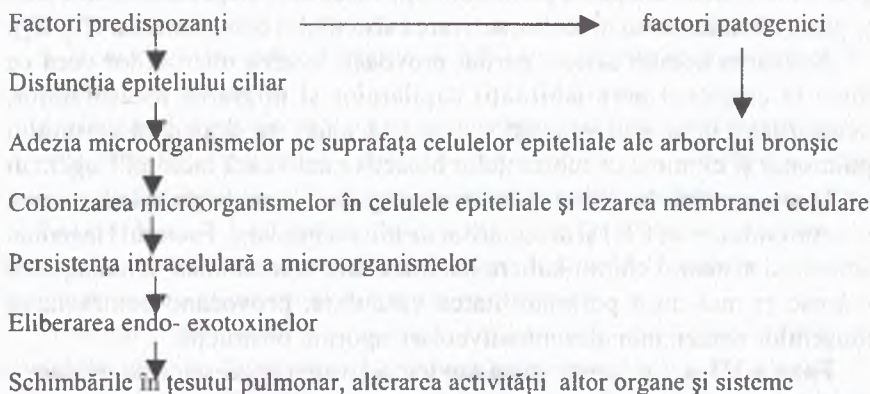
- maladiile imunodeficitare și ereditare;
- hipovitaminozele.

La copii de vârstă școlară:

1. Răceala;
2. Situațiile de stres;
3. Focarele cronice de infecții în urma activării infecțiilor endogene.

Schema 6

Patogenia pneumoniei acute



Patogenie. În evoluția pneumoniei acute se cunosc mai multe stadii (etape, faze) de bază ale mecanismelor patogenice (V. G. Maidannic, 1999).

1. Pătrunderea microorganismelor în focarul inflamator obstructiv al căilor respiratorii superioare.
2. Inflamația nespecifică.
3. Activarea proceselor de oxidare a radicalilor liberi.
4. Dereglarea mecanismelor fiziopatologice de reglare a respirației.
5. Insuficiența respiratorie.
6. Dereglările funcționale și metabolice ale diferitelor organe și sisteme.

Faza I. Pătrunderea microorganismelor în focarul inflamator obstructiv al căilor respiratorii superioare (nas, faringe, trachee, bronhii etc.) afectează mucoasa, ceea ce duce la hipersecreția vâscoasă a mucusului traheobronșic. Scade potențialul bacteriologic al conținutului care la rândul lui dereglează

clearance-ul mucociliar, împiedicând eliminarea particulelor viruso-microbiene din căile respiratorii. Concomitent virusurile reduc funcția macrofagilor pulmonari, neutrofilelor, limfocitelor-T în căile respiratorii superioare, reducând în așa mod funcția imună locală. Aceste mecanisme ameliorează pătrunderea microbilor în țesutul pulmonar (alveole, interstiții), provocând un proces infiltrativ-edematos în trachee, bronhii care duc la obstrucția căilor respiratorii superioare.

Faza a II-a este o etapă de inflamație nespecifică. Acțiunea toxinelor și enzimelor microbiene provoacă: alterarea secundară a țesutului interstițial și alveolar, edem, creșterea permeabilității vasculare, diapedezei eritrocitare și proteică în lumenul alveolar, activarea sistemului complimentar (C_3 , C_4).

Activarea acestui sistem parțial provoacă lezarea microbiilor ceea ce duce la creșterea permeabilității capilarelor și migrarea macrofagilor, neutrofilelor în focarul inflamator. Totodată, alterarea secundară a țesutului pulmonar și eliminarea substanțelor bioactive activează factorul Hageman (XII) responsabil de sistemul de hemocoagulare, ceea ce duce la formarea microtrombozelor, CID și dereglărilor de microcirculație. Factorul Hageman activează sistemul chinin-kaliceină, eliberând bradichinina, chinina, care măresc și mai mult permeabilitatea vasculară, provocând contractarea mușchilor netezi, mai ales intraalveolari, sporind obstrucția.

Faza a III-a. La această etapă are loc activarea proceselor de oxidare a lipidelor, acizilor fazei nesaturate, a membranei celulare și mai ales oxidarea surfactantului. Ultimul acoperă alveolele, stabilizează forma lor protejând alveolele în timpul inspirației și expirației. Surfactantul are atribuție către țesutul elastic al plămânilor, contribuie la distrugerea microbilor, ameliorează difuziunea alveolocapilară a gazelor acționând ca factor antiedematos. Hipoxia, aspirația, bacteriile gram-negative reduc nivelul surfactantului în focarul pulmonar și contribuie la acumularea lichidului în alveole, dereglând metabolismul.

Faza a IV-a. Perturbarea mecanismelor fiziopatologice de reglare a procesului respirator. Evoluția gravă a maladiei este direct proporțională cu dereglările centrului de respirație, circulației pulmonare. Se alterează raportul ventilației (perfuzie, care determină un efect șunt – sângele venos rămâne nesaturat cu oxigen ceea ce duce la hipoxie circulatorie, mai apoi la hipoxemie). Se dereglează starea bazică (acidoză respiratorie, metabolic-respiratorie, acumularea produselor reduse), metabolismul hidrosalin

(reținerea lichidului în organism, clorurilor, hipocaliemie etc), proteic (disproteinemie cu scăderea nivelului de albumine, creșterea alfa-1 și gama-globulinelor, azotului, aminoacizilor, ureei etc.), glucidic (hipoglicemie), lipidic (hipocolesterolemie, creșterea nivelului de lipide generale, scăderea fosfolipidelor etc.). Aceste schimbări forțează dezvoltarea insuficienței respiratorii. În dependență de mecanismele fiziologice *hipoxia* are 4 tipuri:

1. Respiratorie – caracterizată prin disfuncția aparatului respirator (deregări respiratorii difuze expuse mai sus).

2. Circulatorie – are loc dereglarea transportului de oxigen prin fluxul sanguin. Caracteristic pentru această formă este creșterea diferenței concentrației de oxigen arterovenos.

3. Hemic – micșorarea nivelului de Hb (anemia) sau incapacitatea Hb de a se lega cu oxigenul.

4. Histotoxică (tisulară) – incapacitatea tesuturilor de a utiliza oxigenul în urma dereglărilor sistemelor energetice și fermentative. Este caracteristic reducerea vădită a diferenței nivelului de oxigen arteriovenos.

Faza a V-a. În insuficiența respiratorie pulmonii nu sunt în stare să asigure la nivel normal componența gazoasă în arteriile sanguine, sau are loc o activitate supranormală a aparatului respirator.

Schematic patogenia insuficienței respiratorii constă în dereglarea difuziunii gazelor, hipoxemie, hipoxie, acidoză respiratorie ca rezultat al disfuncției respiratorii exterioare (ventilatorie), dereglări de distribuire difuză inclusiv sunt artero-venos.

Faza a VI-a. Dereglările funcționale și metabolice ale diferitor organe și sisteme: cardiovascular, digestiv (reducerea activității fermentative, dereglări motorice ale tractului gastrointestinal, meteorism, dismicrobism, disfuncții intestinale), endocrin (creșterea secreției glucocorticosteroizilor, catecolaminelor), secretor (filtrarea, reabsorbția și secreția renală, reducerea ureei și funcția de dezaminare a ficatului), creșterea reacției de apărare imună (titrul complementului, properdine, lizozim, funcției bactericide sanguine, activității fagocitare a neutrofilelor, nivelul de imunoglobuline M, G, numărul de limfocite B etc.

Tabloul clinic. Debutul este de obicei acut, progresiv, frecvent după viruze (în majoritatea cazurilor), dar poate fi și insidios cu dezvoltarea semnelor clinice la sfârșitul sau la începutul săptămânii a două după sau pe fondul IRVA.

Tabelul 45

Caracteristica de lucru a pneumoniilor la copii (1998)

Forma morfolo-gică	Condițiile de infectare	Evoluția	Complicații	
			Pulmonare	Extrapulmo-nare
1. Lobulară (focală) 2. Segmen-tară 3. Lobular-confluentă 4. Crupoasă (franco-lo-bară) 5. Interstiți-ală	1. Domicili-are* 2. Intraspitali-cești** 3. Infectare perinatală*** 4. La copii cu stări imunodef-icitare****	1. Acută (până la 6 săptămâni) 2. Trenantă (până la 8 luni)	1. Pleurezie sinpneumo-nică 2. Pleurezie metapneumo-nică 3. Distrucția pulmonară 4. Pneumoto-rax 5. Piopneu-motorax	1. Șoc toxico-infecțios 2. Sindrom CID 3. Insuficiență cardiovascu-lară 4. Distres sin-drom respirator de tip adult

Notă: orientativ mai frecvent factorii etiologici sunt:

* *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Stafilococcus*, *Streptococcus*, *Micoplasma*, *Chlamidia*, virusuri, *Ligionella*

** *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Stafilococcus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Proteus*, *Branchamella*, *Brandiamella*.

*** *Streptococcus*, *E. coli*, *Hl. trachomatis*, *Pneumocystis carini*, *Listeria*, *Citomegalovirus*, *Ureaplasma*, *Micoplasma*, virusi.

**** *Pneumocystis carini*, *Citomegalovirus*, *Mycobacterium*, virusurile, *Aspergillus*, *Candida albicans*.

În P.A. tabloul clinic se constituie din acuze respiratorii caracteristice, stare toxică, insuficiență respiratorie și simptomatică locală.

Acuzele respiratorii cresc pe măsura ce semnele IRVA se reduc. Apare sau progresează tusea umedă, dispneea apare în repaus sau după efort fizic, cianoză periorală, junghi intercostal. În P.A. se pot deosebi trei sindroame de bază:

1. Sindromul infecțios (toxico-septic, toxico-infecțios) depinde de agentul patogen și răspunsul macroorganismului. În formele grave, febra din primele zile este peste 38°C și durază mai mult de trei zile. Menținerea febrei în tratament antibacterian agravează procesul pulmonar și precede dezvoltarea complicațiilor. Starea toxică se caracterizează prin scăderea apetitului sau

refuz de la mâncare; copilul devine palid, apare cefaleea. În debutul bolii copiii sunt excitați, apoi devin somnolenți, pot fi vărsături, diaree, meteorism. În lipsa de aport de lichid poate apărea deshidratarea.

2. Sindromul hipoxic (insuficiența respiratorie) la copiii de vârstă precoce apare mai întâi, iar simptomatologia locală mai târziu. Cu cât procesul inflamator este mai voluminos cu atât și insuficiența respiratorie este mai frecventă și mai pronunțată.

Tabelul 46

**Tabloul clinico-paraclinic al insuficienței respiratorii
în pneumoniile acute în funcție de gradul acestora**

Gradul	Tabloul clinic	Indicii exteriori ai respiratorii	Compoziția gazelor sanguine. Starea acidobazică
1	2	3	4
Gr. I	Dispneea lipsește în repaus, cianoza periorală constantă, crește la excitabilitate, dispare la administrarea oxigenului 40-50%, fațes paluati, TA normală mai rar crescută moderat, raportul PI/FR 3,5-2,5 x1, tahicardie	Volumul respirator pe minut (VRM), capacitatea vitală (CV), volumul de rezervă inspirator (VRI) cu nivel scăzut, volum respirator curent (VRR) cu nivel ridicat, coeficientul de utilizare a oxigenului scăzut	Compoziția gazelor sanguine normală sau ușor micșorată (PCO_2 8,67-10,0 kPa), oxigenoterapia 40-50% normalizează PCO_2 , hipocapnia $P CO_2$ scăzută la 4,67 kPa sau normal (5,07-5,35 kPa)
Gr. II	Dispneea în repaus cu participarea musculaturii axilare, predominarea inspirului sau expirului (respirație șuierătoare-sibilant sau cu geamăt), $Ps/FR = 2-1,5/1$, tahicardie, cianoza periorală rămâne continuu, se păstrează la oxigenoterapie cu 40-50% de oxigen, dar dispare la oxigenoterapie sub cort, paloarea totală a tegumentelor, transpirație, paliditatea parului unghinal, TA crescută apatie, indolență, somnolență, adinamia se schimbă periodic cu excitabilitate, tonusul muscular scăzut	VRM crescut, CV scăzut cu 25-30%, VR și VRR cu nivel micșorat cu 50% mai jos decât valorile normale. Volumul respirator considerabil crescut, coeficientul utilizării oxigenului scăzut moderat	Saturație sanguină a oxigenului scăzută la 70-85%, $PCO_2 = 7,33-6,53$ kPa, hiperapnia ventilatorie, PCO_2 mai sus de 6 kPa, acidoza respiratorie sau metabolică, $pH=7,34-7,25$, BE mărită sau compensează hiperapnia, alcaloză mai rar, la copii cu sindrom intestinal vomă, gradul și forma de afectare a stării acidobazice sunt strâns legate de modificările hemodinamice

Continuare

1	2	3	4
Gr. III	Dispnee pronunțată, frecvența respirațiilor cu 150% mai mare decât în normă), apnee, periodic bradipnee, respirație desincronizată, paradoxală, lipsa sau micșorarea zgomotului aerian la inspir, Ps/Rf variabil, cianoza generalizată inclusiv mucoasele, care nu dispăre nici la tratament cu oxigen 100%, poate avea loc paloarea totală a tegumentelor cu desen marmorat, transpirații vâscoase, PA scăzută, adinamic, somnolență, cunoștința și reacționarea la dureri deprimată, tonusul muscular exprimat scăzut, convulsii, comă	VRM scăzut, CV și VR mai jos de 50%	Saturația sanguină cu oxigen mai mică de 70%, PCO ₂ mai mică de 5,33 kPa, acidoză decompensată mixtă, hipercapnia pronunțată, pH mai mic de 7,2, nivelul BE mai mare de 9,87 kPa, AB, SB, BB scăzut

Sindromul cardiovascular este caracteristic în formele majore de P.A și se relevă prin tahipnee, tahicardie, hepatosplenomegalie, edeme, cianoză, colaps, etc.

3. Simptomatologia locală este un reper însemnat în diagnosticarea P.A însă în unele cazuri ea lipsește la debutul bolii sau nu se manifestă pe deplin. Auscultativ se constată respirație aspră cu expir prelungit sau bronhială, raluri umede buleose mici și crepitante localizate, ce nu dispar la tuse. În debutul P.A în lumenul bronșic raluri apar la 50% din bolnavi. Lipsa acestora nu exclude P.A.

În stabilirea diagnosticului o însemnată mare au schimbările hemogramei caracteristice pentru un proces infecțios bacterian: leucocitoză peste 10,9, neutrofiloză cu deviere spre stânga – nesegmentate peste 5%, VSH crescută 15 mm/oră și mai mult. Mai rar în pneumonii apare leucopenia. În formele ușoare nu se depistează schimbări în hemogramă.

Examenul radiologic depinde de forma, durata afecțiunii, de factorul patogen, de faza inspir, expir, etc. Caracteristic în P.A sunt următoarele criterii radiologice:

1. Îmbogățirea desenului pulmonar, reacția hilusului pulmonar.
2. Opacități omogene în focare, confluențe, segmentare, lobare (atelectazii etc.), în dependență de formă.

3. În pneumonii atipice – focare neomogene.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe tabloul clinic, radiologic și datele de laborator. Se va atrage atenția la:

1. Starea fizică a copilului – masa ponderală, dezvoltarea neuropsihică, maladiile precedente, reacțiile alergice, diatezele, etc.
2. Contactul cu IRVA, suprainfectarea.
3. Acușele și conduita copilului, apetitul, febra, tusea, dispneea, efectul pozitiv în terapia administrată.
4. La inspecție se vor urmări:
 - a) semnele insuficienței respiratorii;
 - b) simetritate focală la percuție și la auscultație;
 - c) în caz de IRVA cele mai veridice semne pentru diagnosticarea P.A sunt: intoxicația, febra, care se menține mai mult de 3 zile pe fond de analgezice, dispneea în lipsa sindromului obstructiv și schimbări locale în pulmoni.

Criteriile de diagnosticare a pneumoniilor acute la copii după O.M.S. (1986) recomandate pentru sectorul primar

1. Tuse.
2. Dispnee, ~~to~~hipnee, tiraj inter- și subcostal.
3. Polipnee peste 50.
4. Refuz la supt.

Diagnosticul diferențial se face mai întâi cu bronșiolita și bronșita. Pentru pneumonii sunt caracteristice:

1. Dispnee în lipsa sindromului obstructiv.
2. Tiraj inter- și subcostal.
3. Respirație însoțită de geamăt.
4. Simptomatică locală.
5. Refuz de a bea.

În multe cazuri este necesar de a efectua diagnosticul diferențial al PA cu corp străin, laringospasm, bronhospasm, anomalii ale laringelui, pleurezii, tuberculoză, în pneumoniile lobare (franco-lobară) cu apendicită, ocluzie intestinală, peritonită, meningită.

Pneumonia în focar este cea mai întâlnită formă de pneumonie la copii. La cei de vârstă fragedă sunt afectate mai întâi bronhiile terminale și respiratorii, inflamația răspândindu-se prin alveole, peribronhial. În urma afectării bronhiilor apar raluri umede mici persistente și crepitate. Tabloul clinic în debutul bolii se caracterizează prin semne de IR, intoxicații, semne catarale, strănut, tuse seacă, temperatură subfebrilă sau febră, alterarea stării generale (insomnie, inapetentă etc.). Mai târziu apar semnele locale. Evoluția clinică a pneumoniilor în focar este benignă.

Pneumonia segmentară se caracterizează radiologic prin afectarea unui sau mai multe segmente bine delimitate. De obicei, toate pneumoniile radiologic afectează unul sau alt segment, însă nu toate poartă denumirea de segmentară. Clinic această pneumonie se determină printr-o evoluție lentă, trenantă, cu formarea atelectaziilor în segmentele afectate (inflamația catarală sau purulentă duce la dereglarea funcției de drenaj bronșic) cu predispunere la pneumoscleroză parțială după 6-8 luni de la debutul bolii.

La copii de vârstă fragedă la percuție matitatea se percepe mai rar, auscultativ se constată respirație atenuată cu murmur vezicular înăsprit.

Deci, pneumonia segmentară este o formă deosebită de pneumonie care se poate croniciza și care necesită tratament minuios.

3. 1. Pneumonia interstițială (P.I.) (nebacteriană, atipică)

P.I. se caracterizează prin afectarea preponderentă a interstițiului pulmonar. Severitatea sindromului infecțios este mai puțin pronunțată și nu atinge gravitatea celui din pneumoniile bacteriene. Pneumoniile interstițiale sunt o formă rară și constituie aproximativ 1% din numărul total al P.A.

Etiologia.

1. *Virală*:

a) virusuri cu tropism pulmonar – RS-virus, gripal, paragripal, adenovirusuri, rinovirusurile;

b) virusurile cu tropism pulmonar și cu alte tropisme – enterovirusuri, citomegalovirusuri, varicela, rujeola, rubeola etc.

2. *Alte microorganisme* – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia*, *Pneumocystis carini*, *Rickettsia*, *Pararickettsia* etc.

Patogenie. După cum se știe, alveolele au un perete propriu situat pe o membrană bazală și epiteliu alveolar constituit din celule alveolare de tip I

(95%) și tip II (celule cuboidale 15%), sintetizatoare de surfactan. Într-alveole se află interstițiul pulmonar alcătuit dintr-o matrice de țesut conjunctiv, care conține collagen, fibre elastice, proteoglicani și glicoproteide. Capilarele pulmonare se află tot la nivelul interstițiului. Ele au endoteliu și membrană bazală proprie. Locul schimburilor gazoase alveolocapilare se realizează în locurile de contact dintre epiteliul capilar și alveolar.

La nivelul interstițiului se găsesc circa 80 de celule inflamatoare pentru fiecare alveolă, dintre care majoritatea (90%) sunt macrofagi alveolari, iar restul celule fagocitare derivate din monocitele sanguine, limfocitele T și B.

În pneumoniile interstițiale în interstițiu se acumulează celule inflamatoare activate de agentul etiologic. Acumularea celulelor inflamatoare și edemul care rezultă, duc la îngroșarea de 2-4 ori a interstițiului pulmonar cu consecințe asupra schimbului gazos alveolar și cu instalarea hipoxiei. În același timp are loc și afectarea difuză alveolară cu necroză celulară de tip I și proliferarea celulelor de tip II.

În pneumoniile virale se descriu 2 variante de afectare pulmonară:

1. Epiteliul ciliar al bronhiilor și bronhiolilor în infecția VSR devine cuboid sau plat, pierzându-și cili (alterarea clearance-ului mucociliar). Pereții intraalveolari și țesutul subepitelial al bronhiilor este infiltrat cu celule mononucleare.

2. În a doua variantă (tipică pentru adenovirusurile sau virusurile paragripale) leziunile sunt mai severe. Celulele alveolare și epiteliul bronșic prezintă necroze și incluziuni intranucleare. Epiteliul alveolar este înlocuit cu un epiteliu nediferențiat. O parte din alveole sunt tapitate cu membrane groase, care tulbură metabolismul gazos. Macrofagii, plasmocitele și limfocitele se infiltrează în interstițiul pulmonar și peretele bronhiolilor.

Manifestările clinice. Se deosebesc 2 forme clinice de P.I.

1. Forma manifestă. La copii de vârstă fragedă cu debut acut, stare gravă, febră, IR, cu tahipnee marcată (80-100 min), bătăi ale aripilor nasului, cianoză perioronazală, tiraj suprasternal și intercostal inferior, tuse frecvente chinuitoare, persistentă cu spumă albă la gură, neurotoxicoză, iar în pneumonia gripală – convulsii. E o mare discrepanță între dispneea și tusea intensă descrisă mai sus și semnele fizice pulmonare sărace – respirație suflantă, rareori unele raluri sibilante sau subcrepitante variabile și neconcordante cu examenul radiologic.

2. Forma atipică, nemanifestă. E caracteristică pentru vârsta școlară.

Tabloul paraclinic

1. Examenul virusologic, culturi din secreții nasofaringiene.
2. Examenul radiologic prezintă un semn paraclinic util pentru susținerea diagnosticului. Se constată îngroșarea vizibilă a desenului bronhovascular cu accentuarea interstițiului și infiltrate difuze, mai rar zone de hiperclaritate (tulburări de ventilație) sau atelectazii segmentare. Schimbările radiologice în P.I se mențin timp îndelungat (6-8 săptămâni).

Prognosticul este favorabil. În unele cazuri se formează pneumoscleroză.

Pneumonia crupoasă sau franco-lobară va fi descrisă mai jos.

3. 2. Pneumonia pneumococică

Este provocată de *S. pneumoniae*, cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniilor primare la copii (70-80%). Cele mai virulente tulpini: 13, 6, 14, 19, 23. Incidența maximă a infecției pneumococice se înregistrează în perioada de la 6 luni până la 4 ani. Un rol important în răspândirea infecției îl au purtătorii de pneumococ (15-30%) decât copii bolnavi.

Din factorii favorizanți o însemnată mare are infecția virală, mai ales gripală, care precede pneumonia pneumococică prin realizarea distrucției epitelului columnar al arborelui traheobronșic și interferează funcția ciliară prin acțiunea adițională de inhibare a fagocitozei.

Afectarea alveolară în pneumonia pneumococică debutează printr-un edem alveolar, de unde germenii pătrund în bronhiiolele terminale și se extind asupra altor alveole (bronhopneumonia). În exsudatul alveolar infectat se concentrează leucocite polimorfonucleare, hematii. Predominarea edemului și hemoragiei intraalveolare în leziune se numește *hepatizare roșie*. Invasia de leucocite polimorfonucleare și macrofagi fagocitează germenii și transformă leziunea în *hepatizare cenușie*.

La sugar și până la vârsta de 3 ani sunt prezente focare de afectare atât a alveolelor cât și a bronhiiolelor de gr. III, ceea ce prezintă o bronhopneumonie. La copiii mai mari de 3 ani, pneumonia afectează un segment sau mai multe, sau poate avea caracter lobar.

La sugar debutul bronhopneumoniei este precedat de o infecție virală a căilor aeriene superioare, scăderea apetitului, febră, agitație, IR. Sugarul

prizintă polipnee, tiraj supra- și intercostal, bătaii ale aripelor nasului, tusc, tahicardie. Examenul fizic al aparatului aerian de multe ori poate fi necaracteristic, dacă suprafața de lezare nu este suficient de întinsă sunetul percutor poate fi neschimbat sau cu matitatea ușoară. Auscultația evidențiază o scădere a intensității zgomotelor respiratorii și raluri alveolare fine.

După vârstă de 2-3 ani aspectul clinic al pneumoniei pneumococice amintește pneumonia crupoasă la adulți (lobară, franco-lobară).

Debutul pneumoniei este acut brutal, starea grav afectată, cu frisoane, febră, urmată de 1-2 vărsături. În 2/3 din cazuri copilul acuză junghi toracici (afectarea pleurală), care apare în localizarea infecției. Afectarea lobului inferior interesează pleura abdominală și duce la dureri abdominale violente.

Tusea poate lipsi în debutul bolii, survinând în cursul evoluției. La copiii de vârstă mai mare sputa uneori are aspect ruginiu (pătrunderea de hematii în exsudatul alveolar).

Febra are valori mari, depășind 39°C. Bolnavul acuză senzație de slăbiciune, prostrație impresionată, este palid, anorexic, refuză orice lichid, tahipneea și tahicardia se accentuează. În decurs de câteva ore starea generală a copilului devine extrem de gravă, fenomen caracteristic pentru pneumonia pneumococică.

Examenul fizic prezintă o cianoză moderată periorbitală sau a patului unghinal. Uneori se depistează herpesul labial situat pe aceeași parte cu segmentul sau lobul pulmonar afectat. Din partea afectată se remarcă o scădere a excursiilor respiratorii, la percuție se constată matitate sau submatitate în dependență de suprafața afectată – segment sau lob. Auscultativ în debutul bolii, în timpul condensării alveolare, se depistează raluri crepitante fine cu respirația diminuată, mai târziu în faza de hepatizare roșie și cenușie respirația are caracter tubular sau bronhial. La începutul vindecării apar din nou raluri crepitante – *crepitația redux*.

Complicațiile în pneumonia crupoasă pot fi diferite – pleurezie, semne de meningism (mai ales când pneumonia e situată în lobul superior), meteorism, zgomote cardiace surde, tahicardie, dereglări de microcirculație periferică, colaps, etc.

Examenul paraclinic

1. Hemograma – leucocitoză mai mare de 20,9, neutrofile 75-80% și deviere în stânga, VSH depășește 50 mm/oră, în cazuri grave leucopenia mai mică de 5,09.

2. Proteina C-reaktivă crescută.
3. Radiografia toracelui – opacitatea în majoritatea cazurilor este situată unilateral, cuprinde un singur lob sau segment, pe proiecția de profil având forma triunghiulară și intensitate costală.
4. Hemocultura pozitivă pentru *Streptococcus pneumoniae* nu întrece 50% din bolnavi.
5. În 100% de cazuri se atestă prezența polizaharidului pneumococic în ser, lichidul pleural, urină.

3. 3. Pneumonia streptococică (P.Str)

Apare ca urmare a activizării autoinfecției produsă de *Str. beta-hemoliticus*, mai rar *Str. viridans*.

La copii P.Str poate fi și primară. De obicei P.Str are un caracter secundar, complicând scarlatina, gripa, rujeola, angina etc.

Pneumonia streptococică are caracter în focar sau confluentă, afectează vasele limfatice, fiind însoțită de limfadenită regională, complicații supurative, empiem pleural, absces pulmonar, otită, osteomielită, pot apărea focare septice.

Debutul este brusc cu febră înaltă, dispnee, schimbări fizice în plămâni, junghi, pleurezie. Prognosticul este favorabil. În caz de complicații metastatice septice letalitatea poate fi până la 50% din numărul bolnavilor.

3. 4. Pneumonia stafilococică (P.S)

Germenul patogen este *St. aureus*. Debutează de obicei brusc, print-un sindrom toxiinfecțios cu febră, paloare, agitație sau somnolență și cu semne digestive marcate – anorexie, vărsături, diaree, meteorism.

Se întâlnește mai des în primul an de viață – 70%.

Stafilococul penetrează barierele anatomice, anihilând mecanismele umorale ale organismului. Produsele stafilococice, mai ales proteina A, poate absorbi Ig (IgG) din ser, împiedicând anticorpii antistafilococi să acționeze ca opsonine, inhibând astfel fagocitarea germenilor de către leucocite.

Gama largă de endotoxine produse de stafilococi au acțiune hemolitică, necrotizantă, leucocitară, exfoliativă, vasospastică etc.

În urma acțiunii endotoxinelor stafilococice, focarele de condensare devin

curând zone abscedante, se distrug alveolele și septurile interalveolare, iar după eliminarea puroiului rămân cavități restante cu pereți neregulați – bule. La așa copii poate apărea pneumotoraxul, pneumotoraxul cu supapă (circulația aerului prin fistula bronșică într-o singură direcție), piopneumotoraxul, empiemul.

Manifestări clinice. Factorii predispozanți sunt antecedentele: infecție stafilococică cutanată la copil sau unui membri ai familiei, infecții respiratorii virale acute.

Debutul bolii este brutal cu agravare bruscă a stării generale, febră înaltă, tuse și instalarea rapidă a IR marcate, asociat unui sindrom toxiinfecțios grav. Copilul este anxios, letargic, anorexic, “toxic”. Examenul obiectiv evidențiază cianoză perioronazală, gemăt expirator, bătăi ale aripilor nasului, dispnee, polipnee, tiraj. Cresc manifestările clinice ale șocului infecțios: tegumente marmorate, extremități reci, tahicardie, hipotensiune arterială, oligurie. Din manifestările gastrointestinale predomină meteorismul, vărsături, scaune diareice. Boala progresează rapid, trecând prin diferite stadii evolutive timp de 1-2 zile.

În primul stadiu atrage atenția discordanța dintre starea generală gravă și modificări obiective pulmonare și radiologice destul de sărace. Etapa următoare a pneumoniei are aspectul clinic de bronhopneumonie masivă în focar, confluentă sau numeroase abscese peribronșice. Examenul clinic constată submatitate la nivelul afectat, raluri crepitante și subcrepitante, respirație suflantă. Tabloul radiologic este mai bogat decât datele fizice.

La 50-70% din copiii bolnavi următorul stadiu este cel de pleurezie masivă. Percutor se constată matitate marcată la nivelul hemitoracelui afectat și hipersonoritate la nivelul hemitoracelui opus. Auscultația constată la plămânul afectat murmur vezicular abolit. În debutul pleureziei: suflu pleural, cordul deplasat în partea opusă a pleureziei. În 50-70% din cazuri pleurezia marcată se complică cu piopneumotorax. La examenul obiectiv matitatea dură inițială parțial sau total se înlocuiește prin hipersonoritate și asimetrie a toracelui. Pneumotoraxul cu supapă se poate agrava brutal. Sindromul IR de tip restrictiv necesită terapie urgentă. Dacă aerul ocupă până la 30% din spațiu pulmonar, se socoate un pneumotorax moderat (colaps pulmonar). Pneumotoraxul major (colabarea plămânilor) cuprinde 30-70% din suprafața pulmonului.

În 70-90% din cazuri de pneumonie stafilococică apar pneumatocele sau bule după a 12-a zi de la debutul bolii, care dispar după 2-3 săptămâni. Ruperea pereților bulei în pleură duce la formarea pneumotoraxului, iar la nivel de mediastin – pneumomediastinum. La așa copii, odată cu IR se dezvoltă și insuficiența cardiacă, edemul cerebral.

Circa 20-25% din P.S abcedată (mai ales la copii de vârstă fragedă) se manifestă printr-o formă septicemică cu localizare extrapulmonară: osteomielită, artrită supurativă, meningită secundară stafilococică, pielonefrită, etc.

Examenul paraclinic se bazează pe:

1. Radiografia cutiei toracice. La debut, în fază inițială, este caracteristică o pneumonie interstițială sau bronhopneumonie nespecifică cu focare confluențe, macronodulare, mai apoi abcedare primitivă, stadiul pleureziei cu sau fără piopneumotorax, emfizem mediastinal, bule de dimensiuni variabile și mereu schimbătoare.

2. Hemograma – anemie hipocromă intrinfecțioasă, leucocitoză mai mare de 20,9, neutrofiloză cu deviere în stânga a formulei leucocitare, VSH crescută.

3. Creșterea nivelului de fibrinogen.

4. Proteina C-reactivă intens pozitivă.

5. Culturi pozitive – hemocultură, cultura din puroiul pleural.

6. Examenul lichidului pleural – testul lui Rivalt pozitiv, numărul de polimorfonucleare mai mare de 1000 în μ l, de obicei 30000 – 100000 în μ l, greutatea specifică a lichidului mai mare de 1,016, proteine totale mai mare de 2,5 g/l și nivelul scăzut al glucozei - mai mic de 60 mg/100 ml. pH al lichidului pleural - mai mic de 7,3.

Evoluția este îndelungată. Semnele clinice și de laborator dispar după 6-8 săptămâni, pneumotoraxul și piopneumotoraxul dispar peste 2-15 luni.

Prognosticul este rezervat. În formele septicemice mortalitatea la sugar și la copiii de vârstă mică poate ajunge 20-25% din cazuri.

3. 5. Pneumonii provocate de germeni gram-negativi (P.G.N)

Sunt produse de *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia*, mai rar *E. coli*, *Aerobacter* etc. Aceste forme prezintă așa-numitele pneumonii nozocomiale, care ca și pneumonia stafilococică și pneumonia

pneumococică de tipul 3 se încadrează în categoria pneumoniilor abcedante sau supurative.

În ultimii ani P.G.N ocupa locul pneumoniilor gram-pozitive mai ales la copiii de vârstă fragedă polispitalizați și tratați cu antibiotice, nou-născuți, prematuri din grupa de risc (malnutriție, anemie, rahitism, diateze alergice), imunodeprimați cu deficite primare sau dobândite etc.

Manifestările clinice. Debutul în majoritatea cazurilor este lent, insidios. Tabloul clinic este bogat, cu tendință spre abcedare. Treptat starea copilului se agravează în pofida eforturilor medicului ; se dezvoltă stări toxicoseptice. Tulburările digestive sunt mai grave (meteorism, vărsături, diaree), decât sindromul IR și ușor duc la dezvoltarea șocului. Examenul fizic este relativ sărac. Auscultativ rauri buloase mici, crepitante se depistează mult mai rar decât în pneumoniile gram-pozitive. Percuția demonstrează o matitate clară. Pneumonia are caracter migrator. În plămâni se dezvoltă sectoare necrozante marcate și hemoragice. Insidios apar abscese, piotorax, schimbări septicemice în alte organe.

Letalitatea în pneumoniile produse de Klebsiella pneumoniae constituie 10-15%. Pneumonia provocată de Pseudomonas aeruginosa este cea mai tipică infecție nozocomială, pătrunzând în organism prin barierele tisulare defectate (combustii, venepuncție, cateterism venos), prin contact direct de la personalul medical care nu respectă regimul sanitar (spălarea mâinilor etc.).

Pseudomonas aeruginosa, ca și alți germeni gram-negativi, duce la stări toxicoseptice, convulsii, șoc, comă. Caracteristic pentru această formă este o cantitate abundentă de spută muco-purulentă sau purulentă de culoare verzuie.

În pneumonia produsă de H.influenzae apare otită, epiglotită, laringotraheită. Empiemul, pericardita, meningita, septicemia sunt rare și apar mai frecvent la sugari. Durata maladiei este de câteva săptămâni.

Prognosticul este rezervat.

3. 6. Pneumonii abacteriene

Pneumonia cu Chlamydia la sugar

Copiii se infectează în timpul travaliului (5-20%) de la parturiente suferinde de infecție genitală cu Chlamydia. La 20% din acești copii se dezvoltă pneumonii, iar la 35% – conjunctivite.

Pneumonia debutează în a 3-a – a 6-a săptămână de viață. Copilul este afebril, treptat devine tahipneic, tușește frecvent, are crize paroxistice asemănătoare cu cele din tusea convulsivă, cianoză perionazală și crize de apnee. Pneumonia este însoțită de conjunctivită. Tabloul auscultativ este sărac, uneori se depistează raluri subcrepitante.

Examenul radiologic evidențiază infiltrat difuz. Nivelul de IgM și IgG crescut (de 2-4 ori de normă). În hemogramă se constată hipereozinofilie. Biopsia pulmonară demonstrează incluzii cu Chlamydia.

Pneumonia citomegalică

Citomegalovirusul este încadrat în grupul herpes-virusurilor. Infecția se dobândește transplacentar în timpul sarcinii de la mame seropozitive.

Afectările citomegalice pot fi multisistemice, grave până la forme asimptomatice. Boala se poate manifesta monosistemic cu pneumonie acută interstițială cu perioada de incubație de 6-8 săptămâni și se întâlnește la copilul mic. Evoluția este trenantă, cu tendința de cronizare. Debutează cu tuse spastică frecventă, repetată.

Radiologic – infiltrat peribronșic difuz, hiperacrizare moderată. În hemogramă leucocitoză 14-19 mii în μ l. Diagnosticul etiologic este confirmat de prezența citomegalovirusului în sânge, urină, însămânțarea pe culturi de fibroblaști umani, determinarea anticorpilor cu RIF. Biopsia pulmonară demonstrează infectarea celulelor alveolare cu citomegalovirus.

Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae

Poate fi întâlnită la orice vârstă, dar mai frecvent la vârstă de 5-15 ani. Perioada de incubare este de 1-3 săptămâni.

În debutul bolii o dată cu febra, cefalea, dureri la deglutiție survine tusea neproductivă, paroxistică, sacadată, apoi cu expectorație cu striuri sanguinolente care se menține cel puțin de 2-3 săptămâni. La auscultație se pot percepe raluri crepitante și expir prelungit. Intoxicația exprimată și IR nu este caracteristică pentru această formă de pneumonie. În primele luni de viață pneumonia poate provoca bronșiolită, pericardită, miocardită, artrită, neurotoxicoză, anemie, icter, sindrom hemoragic.

La 10-23% din bolnavi, în timpul perioadei febrile, se manifestă rash situat pe trunchi, brațe, membre inferioare de caracter maculoeritematos, maculo-papulo-eritematos, bulos, pruriginos sau urticarian. În unele cazuri apare stomatita ulcerasă, conjunctivita. Durata exantemului este de 7-14

zile și necesită diferențierea cu rușeola, cu afectarea virusului Coxsackie, ECHO (tipul 6,11), adenovirusul de tip 7, alergia la antibiotice.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea febrei, tusei și tahipneei la sugar sau a tusei, febrei și durerilor toracice la copilul mai mare. Radiologic – pneumonie în focar și schimbări minore la examenul fizic. În hemogramă–limfocitoză și VSH crescută.

Această formă de pneumonie poate căpăta evoluție trenantă, dar prognosticul este favorabil.

Pneumonia cu *Pneumocystis carini* (pneumonia interstițială plasmocitară)

Infectarea cu acești fungi la copiii sănătoși cu reactivitate imunologică normală nu produc pneumonie. Această pneumonie apare la prematuri, nou-născuți, în malnutriții, maladii grave cu deficite imunologice congenitale sau dobândite, inclusiv prin infecție HIV, la copiii tratați timp îndelungat cu antibiotice, citostatice, glucocorticosteroizi.

Pneumonia interstițială plasmocitară are evoluție gravă cu exsudat alveolar abundent și infiltrare în țesutul interstițial pulmonar a celulelor plasmactice, limfocitelor, histiocitelor, care duc la IR gravă (gr. II-III). Debutul este lung, insidios cu tahipnee marcată, tuse paroxistică cu eliminări spumoase din cavitatea bucală. Microscopic în aceste eliminări se depistează pneumociste. Toxicoza lipsește, temperatura normală. Examenul fizic sărac, raluri unice, la percuție matitate în regiunea interscapulară. Radiologic se depistează bilateral o mulțime de focare confluențe cu aspect granitat, cu hipertransparență la periferie.

Hemograma – anemie, leucocitoză neutrofilă, cozinofilie, VSH crescută. La copiii de vârstă mai mare pneumonia interstițială plasmocitară în caz de imunodeficiență primară sau secundară, se caracterizează prin toxicitate ușoară, IR moderată și opacități confluențe cu desen pulmonar exprimat.

Complicațiile pulmonare purulente

Aceste complicații au fost descrise mai sus în cazul pneumoniilor de origine stafilococică, pneumococică, gram-negative.

Complicațiile extrapulmonare

Sindromul toxicoseptic este o reacție gravă a organismului mai ales la

infecția mixtă viruso-bacteriană, însoțită de afectarea creierului și hipotalamusului cu centrele vegetative ale SNC.

În evoluția toxicozei se evidențiază 3 faze – compensată, subcompensată, decompensată.

Tabelul 47

Caracteristica clinico-paraclinică a toxicozei la copii
(Papaian A.V., Țăbulikin A. K., 1995)

Criteriile clinico-paraclinice	Faza		
	Compensată	Subcompensată	Decompensată
Gradul de dereglări circulatorii periferice	Dereglări ale tonusului vascular cu spasmul precapilarelor și mărirea permeabilității peretelui vascular. La schimbările vasculare se alătură agregarea intravasculară a eritrocitelor	Consumarea factorilor de coagulare. Trombi. edem interstițial	Pareza vaselor periferice, permeabilitatea peretelui vascular marcantă, crescută, tromboză microcirculatorie, lezarea membranei, edem celular
Sistemul nervos	Faza iritativă, somnolența	Sopor, comă diencefalică	Comă
Culoarea pielii și a mucoaselor	Normală sau hiperemiată, mai rar palidă cu cianoză a patului inghinal	Palidă cu desen marmorat, cianoză mucoasei și a patului inghinal	Gri-cianotică, marmorată, simptomul feței albe mai mult de 3 s. Picioarele păstoase, pot apărea erupții hemoragice, edeme hipostatice
Puls	Valorile normale, tahicardie moderată până la 180 bătăi pe min	Tahicardie până la 220 bătăi pe min	Tahicardic până la 220 b/min sau bradicardie
TA	Tensiunea sistolică ridicată, tensiunea diastolică are valori normale sau ușor mărită	Tensiunea diastolică crescută	Hipotonie
Temperatura corpului	39°C. Raportul temperaturii pielii și rectale normal	Febră 40°C. Crește raportul dintre temperatura tegumentelor și rectală	Febră mai mare de 40°C sau hipotonie
Diureza	Oligurie	Oligoanurie	Anurie, poate fi hematurie
Starea acido-bazică	pH – valori normale, BE până la 7 mmol/l	Lactoacidoză necompensată, pH până la 7,25, BE până la 11 mmol/l	Acidoza metabolică sau mixtă decompensată, pH 7,08-7,14, BE mai mare de 11 mmol/l
Hematocritia	Mărită	Mărită	Nivel micșorat din cauza anemiei

Dintre complicațiile extrapulmonare mai menționăm sindromul distres-respirator la adult care se caracterizează prin:

1. Hipoxemia refractară la proba cu hiperoxigenare.

2. Radiologic se depistează edem interstițial și alveolar pulmonar (descriș în volumul I).

3. Precomă, comă.

4. Tahicardie.

5. Hepatomegalie.

6. Sindrom hemoragic.

7. Insuficiență poliorganică însoțită de oligurie și anemie.

8. Creșterea sau micșorarea nivelului TA.

9. Febră sau hipotermic.

10. IR de gr. II, III.

În pneumoniile grave se depistează schimbări din partea aparatului cardiovascular:

I. După caracterul de afectare a miocardului:

1. Miocardită.

2. Distrofia miocardică.

II. După sindromul patogenic de bază:

1. Predominarea insuficienței cardiace, dereglarea funcției de contractibilitate a miocardului.

2. Predominarea insuficienței vasculare:

- creșterea sau micșorarea rezistenței vaselor periferice;
- scăderea sau creșterea afluxului venos spre cord;
- dereglările hemodinamice ale circuitului pulmonar – hipervolemie, hipertensiunea circuitului pulmonar;
- sindromul insuficienței troficocapilare – dereglări funcționale ale capilarelor.

3. Insuficiență cardiovasculară.

Schimbările din partea aparatului cardiovascular sunt descrise în volumul I.

Tratamentul pneumoniilor necesită să fie complex în funcție de gradul procesului inflamator și de dereglările funcționale ale diferitelor organe și sisteme. Este îndreptat la asistența de urgență pentru restabilirea funcției respiratorii, cardiovasculare, SNC, hemostazei prin administrarea terapiei intensive.

Indicații pentru spitalizare:

1. Indicații vitale care necesită aplicarea terapiei intensive – IR gr. II, II, forma toxică și toxiinfecțioasă a pneumoniilor, suspiciune la distrucție pulmonară, pleureziile.

2. Pneumoniile grave pe fondul maladiilor din grupa de risc – rahitism gr II, III, malnutriție, anomalii de constituție complicate cu anemii, otită supurativă, atelectazie, piurie, sindrom disepctic, pneumonii la prematuri și nou-născuți, copiii din primele 6 luni de viață, pneumoniile interstițiale, nou-născuții din familii vulnerabile și cu abateri psihice.

Spitalizarea nu este obligatorie dacă nu se înregistrează complicațiile descrise mai sus.

Principiile de tratament ale pneumoniilor acute la copii

1. Regimul igienosanitar:

- bolnavii vor fi izolați atât la spital, cât și la domiciliu;
- în spital, în cazurile grave de pneumonii, se recomandă îngrijirea copilului de către părinți;

- camerele sau saloanele vor fi luminoase și bine aerisite cu menținerea temperaturii de 18-21°C și umiditate relativă cu care scop se va aplica un prosop umed, se va bea ceai din mușetel, podbal etc.;

- poziția copilului în pat va fi cu căpătâiul mai ridicat (până la 30°), cearșafurile calde și moi, hăinuțele curate și libere pe corp pentru a nu apăsa toracele. Pentru ușurarea expectorației și evitarea stazei pulmonare, poziția în pat va fi schimbată fiecare 1-2 ore, prin așezarea copilului în decubit lateral stâng și drept, sau ținerea în brațe;

- în boxe și saloane spitalizarea copiilor cu pneumonii acute se va face în una și aceeași zi pentru a evita reinfecțiile.

2. Regimul alimentar. În caz de pneumonie ușoară sau moderată alimentația rămâne nemodificată conform vârstei și necesităților copilului. În perioada de febră cantitatea de lichide se mărește aproximativ cu 20% comparativ cu necesitățile fiziologice. La sugar cantitatea de lichide se mărește cu 200-300 ml pe zi. Suplimentar se recomandă sucuri, ceai cu lămâie, Citoglucosolan, Oralit. În caz de vomă, diaree se recomandă rehidratarea orală și numai în formele cu deshidratare marcată infuzie endovenoasă, uneori 2/3 din necesitățile fiziologice: 10-15 ml/kg sol. albumină de 5%, glucoză de 5-10 % în raport cu sol. Ringer 2:1 sau 1:1 cu viteza de infuzie nu mai mare de 8-10 picături pe minut. Ameliorarea stării copilului (lipsa vomei, diareei) duce la micșorarea infuziei endovenoase. Cantitatea de lichid administrată în pneumoniile grave cu scop de detoxicare, normalizarea hemodinamicii și proceselor metabolice nu trebuie să depășească 50-60 ml/kg pe zi.

3. *Tratamentul IR acute* se efectuează în conformitate cu gradul IR.

La baza tratamentului IR stă:

- dezobstruarea căilor respiratorii prin aspirație;

- aeroterapia în gr. I, II de IR înlocuiește oxigenoterapia. Se practică aerisirea saloanelor sau camerelor, plimbarea copiilor pe terase sau în aer liber. Pe vreme bună bolnavul va sta afară 4-6 ore. Nu se recomandă aeroterapia la temperatura aerului sub +5°C, în starea copilului alterată sau vânt puternic, ceață;

- în IR medie sau gravă se recomandă aerosoli (umidificarea aerului) cu îmbogățirea aerului cu oxigen. Oxigenoterapia scade rezistența vasculară pulmonară, micșorează anxietatea, îmbunătățește funcția cordului și a vaselor, scade efortul respirator. Procentul de utilizare a oxigenului depinde de forma de administrare: prin sondă nazală se utilizează 20-30% de oxigen, prin cea nazofaringiană până la 45%, prin mască 20-50%, sub cort 30-70%. Toate metodele de administrare a oxigenului prin respirație de sine stătătoare nu depășesc cota de 60-70%, ceea ce nu duce la acțiune toxică a oxigenului asupra organismului. Numai în caz de respirație artificială concentrația oxigenului poate fi mai ridicată. Concentrația de oxigen de 100% se administrează numai în situații acute – edem pulmonar, obstrucție acută a căilor respiratorii, intoxicarea cu CO, dar și în aceste cazuri pentru o perioadă strict reglementată. Pericolul acțiunii toxice a oxigenului se micșorează atunci când aierul este umidificat. Oxigenul în concentrații mari poate duce la hipersecreție, traheobronșită, vărsături, amețeli, spasme, atelectazii, astenie, convulsii, chiar și edem pulmonar. Pentru a evita aceste complicații se recomandă administrarea oxigenului încontinuu – înainte de masă, de aplicarea tratamentului, etc. Efectul pozitiv al terapiei cu oxigen se asigură prin monitorizarea presiunii oxigenului, oxigenoaerosol cu soluție de bicarbonat de sodiu sau NaCl de 2% sau alte substanțe alcaline care dizolvă și ameliorează funcția aparatului ciliar. E necesar de a păstra reflexul de tuse. Tusea poate fi provocată prin respirații profunde, schimbarea poziției corpului, drenaj postural, asigurarea lichidelor necesare, care împreună cu aerul umed asigură menținerea normală a viscozității secrețiilor.

În caz de spută vâscoasă, purulentă și în lipsa efectului de la soluții alcaline se administrează inhalații cu fermenți proteolitici – Tripsină, Himopsină, n-Acetilcisteină, care descompun mucusul în polipeptide și aminoacizi și au efect antiinflamator. Durata administrării: 10 zile de 2 ori

pe zi. Supradozarea fermenților proteolitici (administrarea de lungă durată) provoacă lezarea și metaplazia epiteliului ciliar, glasul devine răgușit, se ivesc dureri în gât, gingivită hemoragică etc.

Pentru mărirea efectului cu aerosol se adaugă 1/6 – 1/8 din volumul de bază glicerină care stabilizează surfactantul, tonusul venelor circuitului pulmonar, vit. C pentru activizarea aparatului ciliar și fluidificarea secrețiilor.

La stabilirea sensibilității agentului patogen se indică terapia cu aerosoli antibiotici.

În IR gravă se excită prin sondă sau spatulă rădăcina limbii. După tuse, sputa se înlătură cu aspiratorul și se examinează bacteriologic.

Hipovitaminoza în IR gravă duce la micșorarea utilizării oxigenului în țesuturi. În așa caz se recomandă administrarea (în pneumonii toxice) parenterală a vitaminelor. Se introduce i/v așa numitul complex glucozovitaminoenergic: Glucoză de 10-20%, 20-30 ml, acid ascorbinic 100-200 mg, Cocarboxilază 50-10 mg și Riboflavină 0,02% 5-10 ml.

Corectarea acidozei se face prin terapia indicată, de regulă în baza determinărilor de laborator la un nivel BE schimbat vădit (10 și mai înalt). În practică se folosește bicarbonat de sodiu 1-3 ml/kg pe zi.

Tratamentul antiinfecțios cu antibiotice

Administrarea antibioticului depinde de agentul patogen și vârsta copilului.

Conduita alegerii antibioticului. În P.A a sugarului fără complicații de la vârsta de 6 luni se dă preferință Penicilina (mai frecvent P.A este provocată de pneumococ) câte 100000-150000 UA/kg. În pneumonia nou-născutului și a copiilor în primele 6 luni de viață tratamentul la început va fi asociat: Ampiox și cefalosporine de generația a II sau în asociere cu aminoglicozide (Gentamicina, Bruneomicina, etc.) în doze obișnuite.

În alergii la peniciline se vor administra cefalosporine de generațiile I-II sau macrolide. La copii cu rezistență scăzută (pe fond de boli cronice) tratamentul se va începe cu Ampicilină sau Ampiox în combinație cu un aminoglicozid (Gentamicină, Tobramicină etc.).

În pneumoniile grave confluențe de spital, la copii cu antecedente de maladii supurative sau cu risc la abcedare de origine stafilococică se recomandă tratament cu cel puțin două antibiotice. Unul din antibiotice cefalosporine de generațiile I, II, III în doză de 100 mg/kg de 2 ori pe zi, va

fi introdus intravenos, iar altul intramuscular în doză de 500000 UA/kg pe zi în 4-6 reprize. În aceste cazuri se mai poate folosi Meticilină, Augmentină, Azlocilină, Piperacilină, Amoxicilină + Acid clavulanic, Rovamicină, Rifampicină etc.

În germenii gram-pozitivi – *Pneumococ*, *Str. haemoliticus*, *Str. viridans*, *St. aureus* se recomandă Peniciline, inclusiv Acid clavulanic, cefalosporine de generațiile I, II, macrolide, aminoglicozide.

În germenii gram-negativi – Aminopeniciline semisintetice cu Acid clavulanic, cefalosporine de generațiile I, II, macrolide. În caz de *Clebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* – cefalosporine de generația III + Ureidopeniciline, Carboxipeniciline, Aminoglicozide, Cloramfenicol, Rifampicină, Imipenem etc.

Durata terapiei. În forme necomplicate antibioterapia la domiciliu, după normalizarea temperaturii, se mai administrează 3-5 zile.

În formele complicate – de la 3 săptămâni până la 1,5-2 luni în 3-4 cure. La debut se administrează antibiotice bactericide i/v și i/m 5-10 zile, după ameliorarea stării se poate trece la antibiotice bacteriostatice i/m. Ultimele cure de tratament se pot face peroral.

În pneumonia cu *Chlamydia* și *Mycoplasma* se recomandă Eritromicină 40-50 mg/kg pe zi în 4 doze zilnice, timp de 10 zile.

În unele cazuri grave de pneumonie stafilococică se utilizează o asociere triplă: Penicilină + Oxidilina + Gentamicină 5-7 g/kg pe zi.

În pneumonia cu *Pneumocystis carinii* se utilizează Cotrimoxazol (Biseptol) 20 mg/kg zi (3 doze zilnice), sau Pentamidină izotioionat 4 mg/kg pe zi într-o doză unică 14-21 zile.

După vârsta de 5 ani se recomandă Tetraciline care au un spectru bacterian larg, Tetraciclina hidrocilorură oral, în doze de 30-40 mg/kg pe zi în 4 prize.

În pneumonie cu anaerobi tratamentul se poate începe cu Penicilină, în caz de rezistență se trece la Metronidazol 30-40 mg/kg pe zi în trei doze orale sau în perfuzii i/v, Cloramfenicol, Cefalosporine.

Criterii de anulare a antibioticelor:

- normalizarea temperaturii în decurs de 2-3 zile;
- resorbția focarelor de PA pe radiografie;
- normalizarea nivelului VSH la sugar sau tendință spre normalizare la copilul mai mare.

În unele cazuri de P.A efect pozitiv au inhalatiile cu antibiotice – Ampiox, Gentamicina etc.

În ultimii ani fizioterapia în tratamentul pneumoniilor este folosită cu precauție din cauza dezvoltării pneumosclerozei în administrarea de lungă durată: curent electric de frecvență ultraînaltă 5-7 medii. Pentru reabsorbția procesului inflamator se administrează concomitent 10-15 zile electroforeză cu acid nicotinic și acid ascorbic cu soluție de 2-5% de clorură de calciu, cupru sau extract de aloe.

Schimbările fibroase în pulmoni necesită aplicarea electroforezei cu soluție de 3% de KI, inductotermie.

În pneumoniile abcedante stafilococice se indică gamaglobulină antistafilococică i/m de la 5-6 UA până la 20 UA cu durată de tratament de 5-7 zile. Pe parcursul ameliorării stării copilului se administrează în regiunea subscapulară anatoxină stafilococică cu interval de 2-3 zile, de la 0,1ml până la 1 ml (7 injecții) sau Antifagină antistafilococică 0,2 – 1,0ml i/m etc.

Preparatele din sânge – plasmă, critromasă – se administrează foarte rar, numai după indicații vitale.

Tratamentul îndelungat cu antibiotice în formele grave de P.A duce la dismicrobism. În așa caz se administrează lactobacterină, Iticol, Antisuptol, etc., timp de 2 săptămâni / 2 luni de zile.

Creșterea nivelului de candida pe fond de antibioterapie necesită administrarea preparatelor antifungice (Nistatină, Antifungin etc.) în decurs de 10 – 20 zile.

Expectorante și secretolitice. Pentru intensificarea secreției mucusului, lichifierea și îmbunătățirea transportului secretoric sunt folosite diferite remedii: Mucaltină, Bromhexină, soluții de NaCl, KCl, Acetilcisteină, fermenți proteolitici (vezi mai sus).

Imunomodulatele

Preparatele din această grupă administrează în pneumoniile cu durată mai lungă sau cu risc de evoluție trenantă. În calitate de imunomodulate se recomandă Decaris în doză de 50- 100 mg/zi de 2 ori pe săptămână. Preparatele timusului: T-activin, Timalin, care influențează frecvența fagocitozei a neutrofilelor. Timalin în doză de 2,5-5 mg timp de 2-4 zile. Dar toate imunomodulatele provoacă complicații, din care cauză este greu de prevăzut acțiunea lor ulterioară asupra organismului.

În tratamentul toxicozei (șocului infecțios) se recomandă următoarele principii de tratament:

1. Blocada neurovegetativă pentru normalizarea dereglărilor de circulație periferică. Cu acest scop tratamentul în faza iritativă de toxicoză se începe cu neuroleptice. Soluție de Pipolpheni 2,5% – 0,02ml/kg pe zi în 3 doze. În faza de compensare a dereglărilor circuitului periferic, efect vasodilatator are combinația Papaverinei și Dibazolului (1-2 mg la an de viață i/m sau peroral), ulterior administrarea soluției de Eufilină 2,4% (1-1,5mg/kg) sau Comlamin.

În faza II de toxicoză (coma diencefalică) se aplică soluție de Droperidoli 0,05-0,1 ml/kg fiecare 6-8 ore în prima zi de tratament. În următoarele zile de 2 ori pe zi. În faza de subcompensare a dereglărilor circuitului periferic la începutul tratamentului prioritate au preparatele gangliolitice, mai frecvent soluție de 5% de Pentamină 2-4 mg/kg (până la 1 an) și 1-2 mg/kg (la copii de vârstă mai mare). Mai apoi Eufilină și Acid nicotinic.

În faza de decompensare a circuitului periferic vasodilatatoarele sunt contraindicate.

În caz de convulsii tratamentul este îndreptat la anihilarea hipoxiei și edemului cerebral. Se folosesc soluție de 5% Seduxen 0,05-0,1ml/kg, sau oxibutirat de sodiu i/v sau i/m 100-150mg/kg în perfuzie, fenobarbital i/v sau i/m doza inițială 20mg/kg în prima zi mai apoi 3-4 mg/kg pe zi. Se recomandă soluție de 25% Magneziu sulfat 0,2 ml/kg i/v.

2. Terapia de detoxicare are ca scop: absorbția toxinelor și excreția lor, corecția stării acido-bazice, menținerea metabolismului energetic și cantității necesare de lichid, ameliorarea funcției reologice a sangelui (vezi mai sus). În toxicoză, pentru menținerea funcției organelor vitale, se administrează corticosteroizi. Doza de Prednisolon la început este de 1-2 mg/kg, mai apoi în legătură cu agravarea stării, doza poate fi mărită 4-6-8 mg/kg i/v. Se aplică calciu gluconat, acid ascorbic. În caz de mărire a permeabilității membranelor capilare-alveolare se introduce Eufilină, ganglioblocanți, care asigură înlăturarea hipoxiei.

3. Profilaxia SCID prin administrarea Heparinei 25-50 UA/kg. În faza I a SCID Heparină 200-400 UA/kg 4-6 administrări, dezagregante trombocitare, substituenți cu plasmă (crioprecipitat).

4. Tratamentul insuficienței cardiace acute.

În cazurile de urgență se efectuează terapia sindromatică (febră, meteorism, agitație, vomă, cefalee etc.).

Prognosticul este favorabil. În cazurile grave cu complicații letalitatea este de aproximativ 1%.

Profilaxia.

1. Profilaxia primară a bolilor acute ale aparatului respirator prin respectarea regimului igienic.

2. Educația copilului sănătos:

- alimentație rațională;
- masaj;
- gimnastică;
- călire;
- condiții normale de trai;
- aerisirea camerei;
- vaccinarea la timp;
- profilaxia maladiilor contagioase;
- profilaxia infecțiilor intraspitalicești;
- reabilitarea insistentă a pneumoniilor trenante;
- dispensarizarea. Examinarea nu mai rar de o dată în trimestru: hemograma, după necesitate, radiografie.

Capitolul 4. Pneumonia cronică

Definiție. Pneumonia cronică (P.C.) este un proces inflamator cronic nespecific ce are la bază modificări morfologice ireversibile sub formă de dilatări și deformații bronșice și pneumoscleroză în unul sau mai multe segmente. Este însoțit de recidive ale procesului inflamator în țesutul pulmonar și/sau bronhii. Pneumonia cronică de cele mai multe ori se dezvoltă ca urmare a tratării incomplete a pneumoniei acute, atelectaziilor de diferită geneză, aspirației de corpi străini în bronhii.

Incidența P.C. nu este mare (aproximativ 0,1-0,2%) și se reduce datorită perfecționării metodelor de diagnostic și tratament.

Etiologie. Substratul patologic al P.C. deseori se formează în perioada intrauterină și are o legătură directă cu patologia ereditară:

- Bronșiectazii congenitale și alte vicii de dezvoltare ale plămânilor;
- Sindromul imunodeficitar ereditar;
- Patologie perinatală ce a provocat vomă și eructații repetate cu microabsorbția hranei;

- Infecții intrauterine;
- Factori etiologici dobândiți:
- Atelectazii;
- Aspirație de corpi străini;
- Reflux gastro-esofagian cu aspirație;
- Pneumonii segmentare, preponderent în lobul mediu, ce decurg cu component atelectazic;
- Distrucție pulmonară;
- Micoze pulmonare;
- Terapie incorectă în bronșiectazii cilindrice condiționate de tuse convulsivă, rujeolă, pneumonie interstițială.

Patogenie. Pentru P.C. sunt obligatorii 2 componente - pneumoscleroza și deformația bronșică.

Pneumonia cronică este rezultatul dispariției incomplete a pneumoniei acute. În cronicizarea pneumoniei acute rolul hotărâtor îl au acutizările repetate în zona afectată, care determină schimbări ireversibile în sectorul corespunzător al arborelui bronșic cu dereglarea funcției de drenare și deformarea lui ulterioară. Mărirea nodulilor bronhopulmonari și a altor ganglioni limfatici duce la dereglarea circulației sanguine în anumite segmente ale plămânilor și pot fi locul de persistare a agentului infecțios. Obturarea prin compresie a nodulului limfatic mărit are o semnificație esențială în persistarea infecției în lobul mediu (sindromul lobului mediu).

Reacțiilor autoimune le revine un rol deosebit în patogenia progresării P.C. - la mulți bolnavi se depistează autoantigeni către țesutul pulmonar.

P.C. este însoțită de dereglări considerabile ale funcției multor organe, chiar și pneumosclerozele focale provoacă dereglări ale respirației externe de diferit grad cu o persistență de lungă durată a hipoxiei și hipercapniei.

Afectarea sistemului cardiovascular apare ca o consecință a hipoxiei, care duce la dereglarea troficii țesutului cardiac, provocând îngustarea arteriolelor și precapilarelor pulmonare și favorizând, astfel, dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. Modificările morfologice ale vaselor pulmonare duc la creșterea rezistenței vasculare în plămâni.

Tabloul clinic. Simptomele de bază ale PC sunt tusca, expectorația și raluri persistente în plămâni cu localizare fixă.

Afectarea plămânului în limitele segmentelor unui lob clinic se manifestă prin tuse rară, instabilă, preponderent matinală, cu expectorații neînsemnate,

deseori sub formă de porții separate. Afectarea difuză, îndeosebi bilaterală, este însoțită de prezența tusei stabile, deseori cu eliminări majorate de spută. Dacă acutizarea procesului cronic este provocată de o IRVA, tusea inițial este uscată, apoi treptat devine umedă. Tusea uscată, sub formă de accese, este caracteristică pentru P.C. complicată cu sindromul obstructiv: cantitatea de spută eliminată poate fi diferită, iar caracterul sputei se poate schimba în dependență de gravitatea și faza procesului cronic.

Examenul obiectiv denotă o paliditate a tegumentelor, o cianoză și o pastozitate a feței, dispnee la efort. Se remarcă și deformări ale cutiei toracice pe partea afectată, cauzate de un proces pneumosclerotic masiv.

În regiunea afectării bronhopulmonare se determină matitatea sunetului percutor. Auscultativ la o afectare masivă, extinsă în unul sau doi lobi, în regiunea matității sunetului percutor se depistează o respirație diminuată, uneori cu faza expiratorie alungită. La afectarea unor sectoare mai mici în volum se aude o respirație aspră. În ambele cazuri, pe fondul respirației schimbate, se aud raluri umede, mai frecvent de calibru mic și mediu. Numărul lor se mărește în perioada acutizărilor și se micșorează în remisiune. Paralel cu ralurile umede se pot auzi și raluri uscate.

Manifestări extrapulmonare funcționale ale sistemului cardiovascular (tahicardie, dilatarea tonogenă a cordului, sufluri sistolice funcționale), sistemului nervos central (cefaleea, adinamia), tractului gastrointestinal (inapetență, subalimentație), hipovitaminozele cu dereglări și deformări ale țesuturilor trofice se înregistrează pe tot parcursul bolii.

Complicații:

1. *Emfizem cronic* - dispnee prezentă chiar și în repaos, deformarea cutiei toracice, sunet de "cutie" la percuția pulmonară, micșorarea limitelor matității relative a cordului, raluri uscate șuierătoare dispersate. Dezvoltarea emfizemului la copii este cel mai caracteristic simptom al insuficienței de α_1 -antitripsină.

2. *Cord pulmonar* - dezvoltarea hipertrofiei ventriculului drept în urma hipertensiunii pulmonare.

3. *Sindromul cordului pulmonar cronic* - în remisiunea P.C. copiii prezintă acuze la dispnee, slăbiciune generală, oboseală, senzație de constricție toracică, dureri în regiunea cardiacă la efort fizic.

Evoluție. Caracterul evoluției P.C. este determinat de particularitățile ereditare ale plămânului, reactivitatea întregului organism, stadiul bolii, eficacitatea tratamentului, stările și afecțiunile concomitente.

Explorări paraclinice:

Hemograma în perioada de acutizare denotă o anemie hipocromă leucocitară și neutrofiloză moderată, majorarea VSH.

(Radiologic) se depistează micșorarea volumului pulmonului afectat, accentuarea desenului pulmonar condiționată de dereglări interstițiale.

Semnele radiologice ale bronsectaziilor pot fi directe și indirecte.

Semnele directe:

- 1 - Imagini pronunțate în "fagure de miere";
- 2 - Îngroșarea pereților bronșici;
- 3 - Bronhii dilatate cu conținut de lichid.

Semnele indirecte:

- 1 - Pneumoscleroză focală cu diminuarea volumului pulmonar;
- 2 - Condensarea interstițiului pulmonar;
- 3 - Hiperinflamație compensatorie în segmentele limitrofe;
- 4 - Deformația cupolei diafragmei;
- 5 - Deplasarea organelor mediastinale;
- 6 - Contur neclar al imaginii cordului.

Bronhoscopia se efectuează după analiza minuțioasă a datelor radiologice. În perioada de acutizare a procesului, bronhoscopia depistează o endo-bronșită purulentă, mai rar catarală sau cataral-purulentă.

Bronhografia localizează procesul patologic (deformația bronhiilor, bronșectaze, formele lor).

Explorări microbiologice ale sputei cu însămânțarea ultimei pentru depistarea agentului patogen.

Investigațiile microscopice ale sputei depistează leucocite, eritrocite, candida, mucozități, cristale de acizi lipidici, uneori fibre elastice, cristale Sharcot-Leyden, fibrile Kurshmann.

Explorări imunologice pentru evaluarea statutului imun local și general.

Evaluarea funcției respirației externe (*spirografia*).

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomelor clinice tipice cu diferit grad de exprimare:

- tuse cu expectorații;
- raluri stabile localizate;
- acutizări periodice ale procesului patologic;
- semne de pneumoscleroză focală la radiografie;
- deformarea și dilatarea bronhiilor la bronhografie.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu patologia ereditară (mucoviscidoza, sindromul imunodeficient congenital ș. a.), bronșita recidivantă, în special obstructivă, tuberculoza pulmonară.

1. *Patologie ereditară* (mucoviscidoza, forma pulmonară sau mixtă). Mai frecvent se manifestă în primul an de viață, cu un habitus caracteristic - fața de "păpușă", abdomen balonat, hipotrofie, tuse chinuitoare cu eliminări de spută densă, tahicardie, hepatomegalie, steatoree cu miros neplăcut. La toți bolnavii cu mucoviscidoză se observă o sinuzită, insuficiență fermentativă a pancreasului, dereglări esențiale ale clorurilor sudorii.

2. *Bronșita obstructivă recidivantă*, recidiva căreia se manifestă cu simptome de bronșită acută, tuse seacă, sunet percutor cu nuanță de timpanită.

3. *Tuberculoza organelor respiratorii (primară)*, care se manifestă ca o infecție generalizată răspândită prin căile limfatice cu formarea focarelor extrapulmonare și afecțiuni ale ganglionilor limfatici. Radiologic în ambele proiecții focarul primar în plămâni se manifestă ca o opacitate sferică, mai frecvent în segmentele pulmonului drept.

Tratamentul bolnavului cu P.C se va efectua pe etape și individual, în dependență de perioada bolii, frecvența acutizărilor, prezența bolilor intercurrente. În timpul acutizării este indicată spitalizarea.

Principiile terapeutice de bază sunt îndreptate spre:

1. Restabilirea reactivității dereglate atât a organismului integru, cât și a rezistenței locale (pulmonare).

2. Combaterea infecției declanșatoare de P.C.

3. Ameliorarea dereglărilor funcționale ale arborelui bronșic.

4. În perioada acutizărilor se efectuează tratamentul antiinflamator și se îmbunătățește funcția de drenaj a bronhiilor.

5. Repaus la pat, care treptat poate fi modificat în dependență de normalizarea temperaturii corporale, diminuarea semnelor de toxicoză și insuficiență respiratorie.

6. Alimentația calorică. În caz de evoluție îndelungată a P.C valoarea calorică alimentației se majorează prin administrarea suplimentară a proteinelor (carne, brânză de vaci) și lipidelor (unt, untură de pește). Indicarea dietei depinde și de persistența afecțiunilor concomitente ale tractului gastrointestinal. În perioada acutizărilor se micșorează cantitatea de sare și glucide până la 1/2 din necesitățile fiziologice, se exclud substanțele extractive.

7. Tratament antibacterian cât mai timpuriu în acutizarea procesului. Se ia în considerare sensibilitatea microflorei bronșice. Preparatul de elecție este Penicilina sau derivatele ei - Ampicilina, Meticilina sau Ceporina; amioglicozidele, mai rar macrolidele. În acutizări ușoare se administrează sulfamide - Biseptol, Sulfapiridazină, Kelfizin etc. Preparatele antibacteriene pot fi administrate și în formă de aerosol. Sanarea bronhoscopică și administrarea endobronșică a antibioticelor se efectuează în caz de endobronșite purulente: soluție de Furacilină 0,02%, soluție de NaHCO_3 , soluție de Polimixină B (100000 UA în 3-5ml soluție izotonică de NaCl). Dacă lipsește expectorația se administrează soluție de Acetilcisteină 10%, Fluimucil.

8. Fizioterapia este obligatorie în tratamentul P.C. În perioada de acutizare se administrează frecvențele ultrainalte (3-4 proceduri) urmată de terapia cu unde ultracurte, electroforeza, inductotermia sau tratament cu ultrasunet. Se mai folosește iradierea ultravioletă a cutiei toracice, electrosomnul, aplicații de parafină și ozocherită.

9. Cultura fizică curativă se efectuează pe tot parcursul bolii (drenaj postural, masaj de vibrație).

10. Sanarea focarelor cronice de infecție.

11. Pentru stimularea proceselor de apărare ale organismului în perioada de remisiune a bolii se administrează Nucleinat de Na, Pentoxil, Metacil, Dibazol, Eleuterococ, Jen-șen, Apilac etc.

12. Vitaminoterapia (A, B₁, B₂, B₆, B₁₅, C) se efectuează pentru normalizarea proceselor metabolice, utilizarea mai amplă a oxigenului de către țesuturi, sporirea eficacității terapiei antibacteriene.

13. Fitoterapia.

14. Indicații pentru terapia chirurgicală sunt procesele purulente localizate, ce nu se supun tratamentului conservator și în cadrul cărora nu au loc concreșteri pleurale masive, dereglări considerabile ale funcției respirației externe, ficatului, rinichilor.

Evoluția și prognosticul bolii depind de stadiul bolii, eficacitatea tratamentului, stările și afecțiunile intercurrente.

Dispensarizarea. Se efectuează de către medicul pediatru și pulmonolog de două ori pe an în lipsa deformării bronhiilor și de patru ori pe an - în prezența lor.

Timp de o lună copiii primesc:

- tratament stimulator;
- fizioterapie;
- vitamine;
- cure de gimnastică curativă;
- tratament sanatorial;
- sanarea focarelor cronice de infecții.

Bibliografie

1. E. Ciofu, C. Ciofu. Esențialul în pediatrie. București, 1999.
2. M. Geormăneanu. Pediatrie. București, 1996.
3. Patologia aparatului respirator la copil. Sub redacția V. Popescu. București, 1999.
4. V. Popescu, C. Arion, D. Dragomir. Pneumologie pediatrică. București, 1993.
5. Болезни органов дыхания у детей. Руководство для врачей/ Под редакцией Рачинского С. В., Таточенко В. К. Москва, Медицина, 1987.
6. Острые пневмонии у детей/ Под редакцией Каганова С. Ю., Москва, 1987.
7. Врождённые и наследственные заболевания лёгких у детей/ Под редакцией Каганова С. Ю., Таля В. М., 1986.
8. Шабалов Н. П. Детские болезни. Санкт-Петербург, Москва, Харьков, Минск. 1999.
9. Хронические неспецифические заболевания лёгких у детей. Ленинград, Медицина, 1979.
10. Классификация клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей. Рос. Вест. Перин., Медицина, 1996, №2, т. 41. (Симпозиум по совершенствованию классификации неспецифических болезней лёгких у детей).

Com. 583

Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală",

MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1

tel. 49-55-32, 49-31-46, 49-50-48

Departamentul Activități Editoriale, Poligrafie și Aprovizionare cu Cărți