

MARKERII BIOCHIMICI LA COPIII CU DEREGLĂRI NEUROVEGETATIVE

Dr. Gheorghe Railean

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (director – dr. hab. șt. med., prof. universitar, Ion Ilciuc), Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

În lucrare sunt prezentate rezultatele examenului biochimic (starea sistemului antioxidant, metabolismul proteinelor, lipidelor, statusul fermentativ și ionograma) la 380 copii cu dereglări neurovegetative, clinic manifestate prin persistența fenomenului algic (cefalee, cardialgii, abdominalgii), debut paroxistic (crize vegetative, sindrom sincopal și atac de panică) și predominarea fenomenului motor (balbism, ticuri tranzitorii, sindrom hiperchinet rezidual și manifestări obsesiv-compulsive).

Cuvinte cheie: dereglări neurovegetative, fenomenul algic, copil

INTRODUCERE

Progresele biologiei moleculare au facilitat diagnosticul și prevenirea bolilor genetice și au pus bazele terapiei genice (1,3,7). Dereglările biochimice în patologia neurovegetativă reprezintă o categorie importantă de simptome în practica neurologiei pediatrie (2,6,9). Pentru un tratament inițiat oportun și bine argumentat se impune evaluarea acestor distorbanțe metabolice care integrează informații complexe legate de dinamica modificărilor clinice, probelor vegetative, electrofiziologice și neuroimagingice, asociate bolilor pediatrie, în procesul terapeutic și profilactic modern pentru această categorie de bolnavi (4,5,8).

MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Testele biochimice aplicate pentru evaluarea echilibrului metabolic la copiii ce comportă factori de risc lezant:

- Starea sistemului antioxidant (SAO)
 - în ser – catalaza, OPL, DAM, CP;
 - în eritrocite – Gr, Gp, SOD, OPL, catalaza, Hb.
- Metabolismul proteinelor
 - proteina generală; albumina, fracțiuni proteice.
- Metabolismul lipidelor

- lipidele generale, colesterolul, β -lipoproteidele, α -colesterol, fosfolipidele.

d) Statusul fermentativ

- ALT, AST, LDH total, LDH1, CFC.

e) Ionograma

- Ca, Mg și Po.

Cele mai relevante manifestări clinice ale patologiei neurovegetative sunt prezentate rezumativ în tabelul 1.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Starea antioxidantă a sângelui la copiii cu patologia neurovegetativă am caracterizat-o prin doi indici integrali, în special indicele integral al sistemului antioxidant (IISAO) și factorul sistemului antioxidant (FSA). IISAO este în continuă scădere în lotul copiilor cu dereglări neurovegetative algice ($1101,78 \pm 54,55$, $p < 0,001$), paroxistice ($978, 50 \pm 15,73$, $p < 0,001$) și motorii ($843,40 \pm 32,69$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși ($1243,00 \pm 94,57$, $p < 0,001$) (Fig. 1).

FSA s-a caracterizat prin indici sporțiți la copiii cu tulburări neurovegetative și debut paroxistic ($921,18 \pm 9,03$, $p < 0,001$), parametri care se atestă mai diminuați la copiii cu dereglări neurovegetative gen algic ($758,43 \pm 15,84$, $p < 0,001$) și motorii ($687,20 \pm 10,92$, $p < 0,001$), inclusiv în comparație cu

Adresa de corespondență:

Dr. Gheorghe Railean, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Mamei și Copilului, Str. Burebista, Nr. 93, Chișinău, Moldova

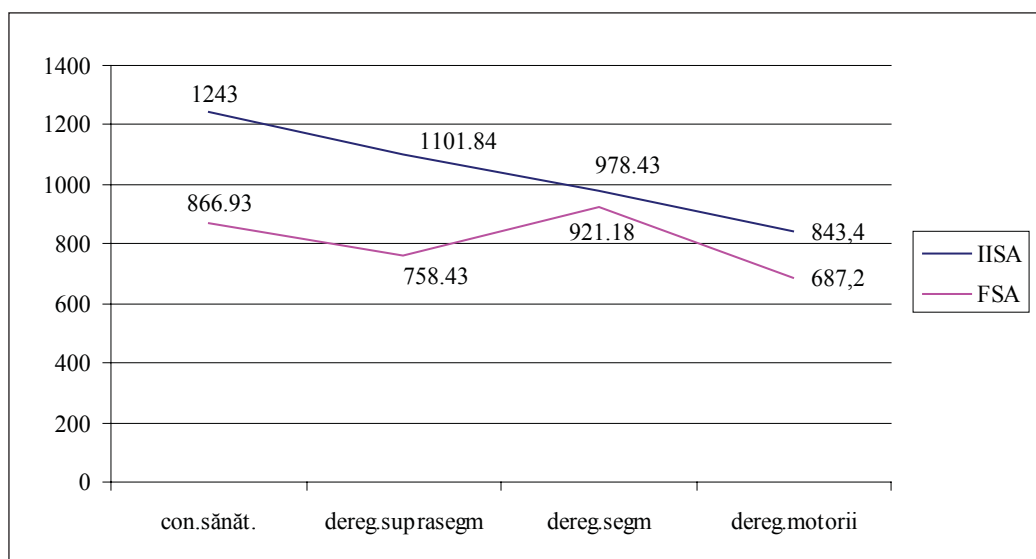


FIGURA 1. Indicele integral al sistemului antioxidant (IISAO) și factorul sistemului antioxidant (FSA) analizat la copiii cu patologie neurovegetativă

TABELUL 1. Loturile de copii cu patologie neurovegetativă incluși în studiu pentru examenul biochimic

Nr.	Materialul de examinare	Bolnavi	%
1.	I. Convențional sănătoși	15	3,95
2.	II. Dereglări neurovegetative		
	a) algice	218	57,37
	– cefalee tensională	79	36,24
	– cefalee migrenoasă	35	16,06
	– cardialgii	49	22,48
	– abdominalgii	55	25,23
	b) paroxistice	107	28,16
	– crize vegetative	50	46,73
	– sindrom sincopal	31	28,97
	– atac de panică	26	24,30
	c) motorii	40	10,52
	– balbism	11	27,50
	– tic tranzitoriu	11	27,50
	– hiperkinetic rezidual	9	22,50
	– obsesiv-compulsive	9	22,50
3.	În total	380	100

copiii convențional sănătoși ($866,93 \pm 19,90$, $p < 0,001$; tabelul 1).

Concomitent cu variațiile indicilor FSA observăm diminuarea valorilor activității catalazei eritrocitare: la copiii cu dereglări neurovegetative paroxistice – până la $171,50 \pm 20,25$, comparativ cu rezultatele apreciate în grupul de copii convențional sănătoși ($232,43 \pm 2,73$, $p < 0,001$). Enzima se atestă, însă, sporită pe fundalul dereglărilor neurovegetative cu manifestări motorii ($291,20 \pm 15,09$, $p < 0,001$) și, în special, în lotul celor cu manifestări neurovegetative algice ($304,63 \pm 20,83$, $p < 0,001$).

Variațiile IISAO și FSA se reflectă asupra proceselor de peroxidare lipidică (DAM), care răspund cu sporirea lor compensatoare la copiii cu fenomene

algice ($9,70 \pm 0,51$, $p < 0,001$), cu dereglări motorii ($9,38 \pm 0,54$, $p < 0,001$) și cu diminuarea DAM la copiii cu dereglări neurovegetative tip paroxistic ($7,69 \pm 0,23$, $p < 0,001$), comparativ cu indicii similari ai copiilor convențional sănătoși ($8,73 \pm 0,32$, mmol/g-1 , $p < 0,001$).

Parametrii unui alt marker – glutatinoxidază (GP) se exaltează la toți copiii cu patologie neurovegetativă, de la $408,00 \pm 34,62$ – în dereglările paroxistice, până la $521,88 \pm 41,75$ – în manifestările algice și $566,60 \pm 25,93$ – în contextul dereglărilor motorii. Sunt niște valori net diferite de cele copiilor convențional sănătoși – $376,80 \pm 14,61$, mmol/g-1 ($p < 0,001$).

La copiii cu dereglări neurovegetative sporesc în mod compensator indicii activității superoxidismutazei (SOD), care în cazurile ce se specifică de fenomene algice atinge $38,75 \pm 1,93$ ($p < 0,001$), în cele de tip motor – $41,60 \pm 1,03$ ($p < 0,001$), atât comparativ cu valorile ei în manifestările paroxistice ($29,25 \pm 3,06$, $p < 0,001$), cât și cu a copiilor convențional sănătoși ($31,00 \pm 0,53$, IU/mg Hb , $p < 0,001$).

În situația acestor modificări s-au remarcat evoluțiile indicilor ce specifică sistemul antioxidant al sângelui (IISAO), care scad în contextul dereglărilor neurovegetative, inclusiv la copiii convențional sănătoși ($17,01 \pm 4,7\%$, $p < 0,01$), la cei cu dereglări vegetative algice ($14,86 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$), cu dereglări motorii ($8,67 \pm 4,9\%$, $p > 0,05$) și, în special, la copiii cu debut paroxistic ($3,94 \pm 5,0\%$, $p > 0,05$; tabelul 2).

Astfel, modificarea activității fermenților de bază ai sistemului antioxidant în patologia neurovegetativă se developează concomitent cu intensificarea

TABELUL 2. Indicii sistemului antioxidant al sângelui la copiii convențional sănătoși și cu dereglări neurovegetative

Diagnoza	IISAO eritroc	FSA	Catalaza eritroc UI/mgHb	DAM mmol/g-l	GP	SOD IU/mgHb	Cv al IISAO în %
Dereglări paroxistice	978,50±15,73	921,18±9,03	171,50±20,25	7,69±0,23	408,00±34,62	29,25±3,06	3,94
Convențional sănătoși	1243,00±94,57	866,93±19,90	232,43±2,73	8,73±0,32	376,80±14,61	31,00±0,53	17,01
Dereglări algice	1101,78±54,55	758,43±15,84	304,63±20,83	9,70±0,51	521,88±41,75	38,75±1,93	14,86
Dereglări motorii	843,40±32,69	687,20±10,92	291,20±15,09	9,38±0,54	566,60±25,93	41,60±1,03	8,67

Notă: I – factorul sistemului antioxidant (FSA), care reflectă activitatea fermenților specifici, referitor la reacția de oxidare precoce în lanț și nivelul radicalilor liberi de lipide peroxidate;

II – indicele integral a sistemului antioxidant (IISAO), care include informația cantitativă despre limitarea ramificării procesului în lanț.

peroxidării lipidelor din membrana eritrocitară (POL) – concentrația dialdehidei malonice (DAM) sporește până la 9,70 mmol/g-l. Aceasta se explică prin faptul, că manifestările paroxistice sporesc două căi de reglare a peroxidării lipidice din membrana eritrocitară (POL): a) la nivelul formării radicalilor liberi (la inițierea procesului) și b) la nivelul întreruperii lanțului, din contul reacției de formare a radicalilor liberi cu antioxidanții.

Așadar, crizele paroxistice neurovegetative sporesc tensiunea în sistemul antioxidant și prognoza acestor sindroame depinde de fondul rezidual-organic al SNC al copilului și rezerva sistemului lui antioxidant.

Metabolismul proteinelor. Studiul comparativ al cantității proteinei generale urmărește nivelurile serice constante la copiii cu dereglări neurovegetative algice (71,66±0,60, p<0,001) și paroxistice (70,03 ±0,55, p<0,001), la copiii convențional sănătoși (71,53±1,33, p<0,001), evidențiind o diminuare a concentrațiilor proteinei generale doar în cazul patologiei neurovegetative cu dereglări motorii (64,35±1,07, p<0,001) (Fig. 2).

Astfel, indicii cantitativi ai proteinei generale la copiii cu patologie neurovegetativă se caracterizează prin valori constante în dereglările algice și paroxistice, comparativ cu ale copiilor convențional sănătoși și minime în contextul dereglărilor neurovegetative cu manifestări motorii. Concomitent sporește concentrația albuminei de la 42,11±0,51, p<0,001 în dereglările paroxistice, la 43,63±0,81, p<0,001 – în manifestările algice și 45,26±1,45, p<0,001 – în cele de gen motor, comparativ cu valorile indicilor copiilor convențional sănătoși 40,53 ±1,26, p<0,001.

Se produce majorarea cantității relative a fracțiilor α1-, α2-, la copiii cu dereglări neurovegetative algice (6,41±0,17, p<0,001 și 9,95±0,16, p<0,001), paroxistice (6,56±0,08, p<0,001 și 10,28 ±0,15, p<0,001) și motorii (7,87±0,28, p<0,001 și 10,19±0,27, p<0,001), comparativ cu copiii convențional sănătoși (5,54±0,18, p<0,001 și 8,6±0,17, p<0,001 corespunzător). Concomitent se atestă sporite și fracțiile β- și γ-globulinei în dereglări neurovegetative algice (13,28±0,33, p< 0,001 și 19,04±0,33, p<0,001), paroxistice (14,18± 0,27,

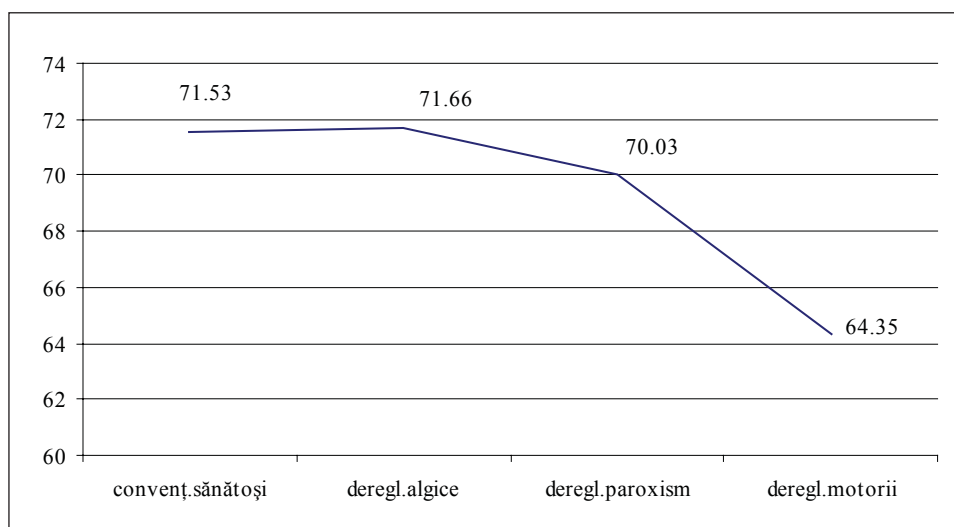


FIGURA 2. Limitele devierilor cantitative ale proteinei generale în loturile de copiii cu dereglări neurovegetative

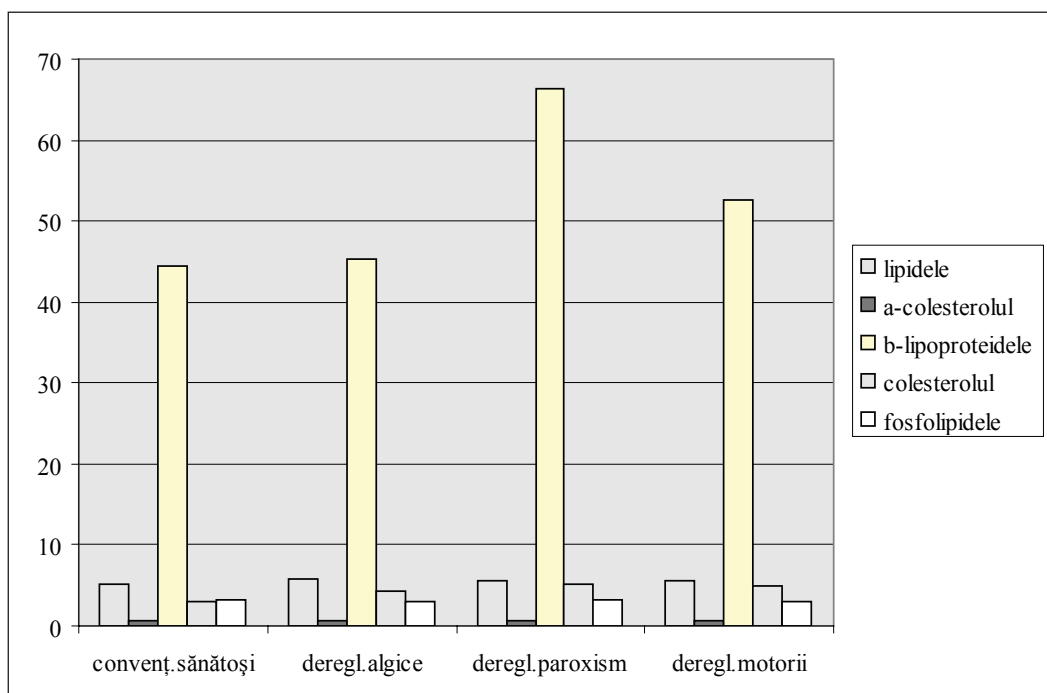


FIGURA 3. Limitele devierii indicilor metabolismului lipidelor la copiii cu dereglări neurovegetative

$p < 0,001$ și $16,93 \pm 0,41$, $p < 0,001$) și dereglări motorii ($14,30 \pm 0,44$, $p < 0,001$ și $17,60 \pm 0,65$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși ($11,64 \pm 0,33$, $p < 0,001$ și $17,33 \pm 0,56$, $p < 0,001$).

METABOLISMUL LIPIDELOR

Metabolismul lipidelor în patologia neurovegetativă la copii s-a evidențiat prin sporirea indicilor β -lipoproteinelor, în special la copiii cu manifestări algice ($45,39 \pm 0,90$, $p < 0,001$), paroxistice ($66,29 \pm 1,00$, $p < 0,001$) și în dereglările motorii ($52,54 \pm 2,07$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși ($44,53 \pm 1,71$, $p < 0,001$) (Fig. 3).

Indicii care specifică metabolismul lipidic ai copiilor cu manifestări algice (cantitatea lipidelor generale – $5,76 \pm 0,10$, α -colesterolul – $0,73 \pm 0,01$ și colesterolul $4,35 \pm 0,10$, $p < 0,001$), paroxistice ($5,56 \pm 0,08$, $0,72 \pm 0,01$ și, respectiv, $5,23 \pm 0,10$ – $p < 0,001$) și în dereglările motorii ($5,65 \pm 0,15$, $0,75 \pm 0,01$ și, respectiv, $4,88 \pm 0,20$ – $p < 0,001$) au fost superiori indicilor apreciați la copiii convențional sănătoși, ($5,22 \pm 0,18$, $0,69 \pm 0,03$ și, respectiv, $3,30 \pm 0,14$ – $p < 0,001$).

Din cauza sporirii sintezei de acetilcolină în organism, în aceste stări patologice are loc, probabil, inhibarea biosintezei acestor trei fosfolipide de bază a membranelor neuronale, inclusiv a pompei ionice și neuroreceptorilor. La rândul lor, aceste mecanisme provoacă stimularea activismului fosfolipazelor, sporește concentrația acizilor grași și a

radicalilor liberi, concomitent cu dezechilibrul homeostazei celulare, care se traduc prin edem și hipoxie celulară, incitând mecanismele apoptozei.

STATUTUL FERMENTATIV

Studiul a inclus și examenul comparat al activității fermenților alaninaminotransferaza (ALT), aspartaminotransferaza (AST), lactatdehidrogenaza (LDH) și creatinfosfokinaza (CFC) la copiii cu dereglări neurovegetative (Fig. 4 și 5).

S-a stabilit astfel că la copiii cu dereglări vegetative algice activitatea acestor enzime crește: ALT – $0,42 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), AST – $0,38 \pm 0,01$ ($p < 0,001$) și LDH – $418,00 \pm 6,0$ ($p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși, la care s-a apreciat $0,41 \pm 0,03$; $0,36 \pm 0,03$ și, respectiv, $263,0 \pm 4,6$. CFC are tendință de diminuare de la $145,07 \pm 11,66$, la copiii convențional sănătoși, până la $137,93 \pm 6,30$, în dereglările algice și $126,33 \pm 3,8$ ($p < 0,001$) la copiii cu dereglări motorii. Excepție fac copiii cu manifestări paroxistice la care CFC avea tendința de sporire până la $170,86 \pm 2,4$, comparativ cu copiii convențional sănătoși (Fig. 5).

La copiii cu dereglări neurovegetative paroxistice activitatea fermentativă a ALT scade ($0,37 \pm 0,01$, $p < 0,001$), AST sporește ($0,39 \pm 0,01$, $p < 0,001$), iar CFC evident sporește ($170,86 \pm 2,00$, $p < 0,001$), provocând diminuarea activității LDH ($322,0 \pm 7,1$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși.

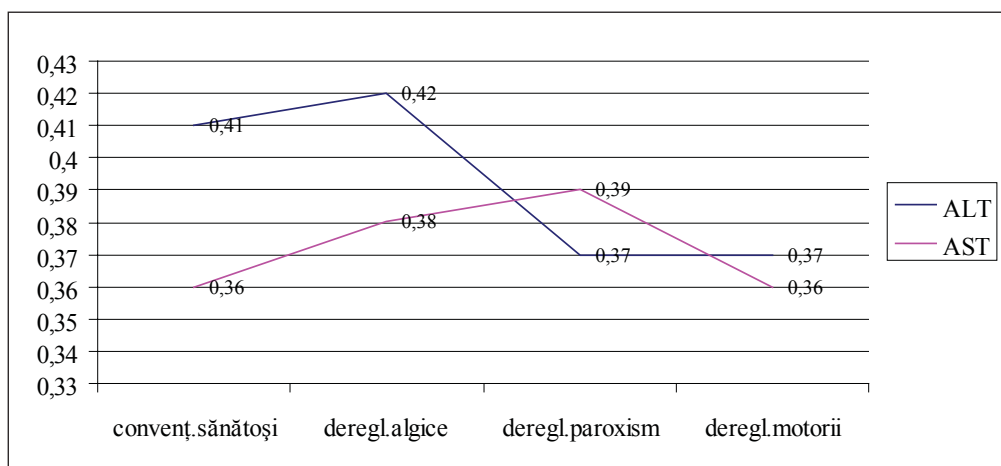


FIGURA 4. Indicii comparați ai activității ALT și AST la copiii din loturile cercetate

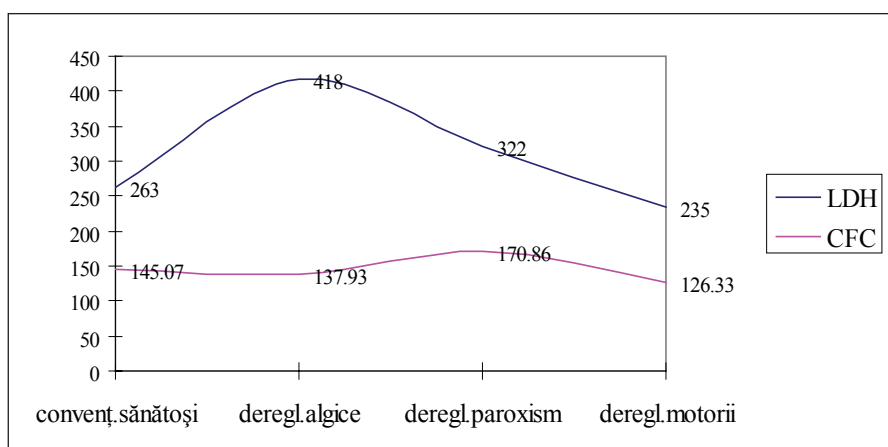


FIGURA 5. Indicii activității LDH și CFC la copiii convențional sănătoși și în diverse dereglări neurovegetative

Cele mai semnificative schimbări ale activității fermentative pentru copiii cu dereglări motorii s-au caracterizat prin diminuarea activității ALT până la $0,37 \pm 0,03$, $p < 0,001$, menținerea constantă a activității AST ($0,36 \pm 0,02$, $p < 0,001$) și diminuarea activității LDH ($235 \pm 8,7$, $p < 0,001$) și CFC până la $126,33 \pm 2,27$, $p < 0,001$.

Analizând deviațiile indicilor activității fermentative apreciate la copiii cu patologie neurovegetativă putem concluziona că spectrul modificărilor lor valorice reflectă asocierea concomitentă a perturbației circulației sanguine cerebrale de diferite grade.

IONOGRAMA

Studierea particularităților dereglărilor metabolice a vizat firesc și parametrii ionilor de natriu (Na), kaliu (K), clor (Cl), calciu (Ca), fosfor (Po), magneu (Mg) și cupru (Cu) prezenți în serul sanguin la copiii cu tulburările neurovegetative. Cele apreciate au pus în evidență faptul, că distonia

neurovegetativă, concomitent cu dereglările vasculare cerebrale, implică și dereglări ale echilibrului ionic. Obiectivizarea acestui gen de disturbanta metabolică a reușit prin evidențierea hiperexcitabilității neuromusculare (mecanice – prin simptomul „Chvostek“, „Trousseau“ și proba „Trousseau-Bonsdorff“ sau electrice – EMG), confirmate prin metode paraclinice (ECG, probele vegetative) și examenul biochimic, care a inclus determinarea serică a ionogramei (nivelului ionilor de Na, K, Cl, Ca, Po, Mg și Cu).

Analiza biochimică a serului a demonstrat că:

a) în dereglările neurovegetative algice scade concentrația serică a ionilor de K ($4,22 \pm 0,10$, $p < 0,001$), Na ($139,60 \pm 0,85$, $p < 0,001$), Cl ($108,08 \pm 0,92$, $p < 0,001$), Ca ($2,08 \pm 0,05$, $p < 0,001$) și Mg ($1,29 \pm 0,04$, $p < 0,001$), asociată de hiperfosfatemie ($1,20 \pm 0,04$, $p < 0,001$) și hipercupremie ($21,17 \pm 1,03$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși la care s-a atestat: K= $4,66 \pm 0,19$; Na= $153,46 \pm 3,33$; Cl= $111,07 \pm 2,61$; Ca= $2,24 \pm 0,02$; Mg= $1,71 \pm 0,05$; Po= $0,90 \pm 0,06$ și Cu= $20,07 \pm 0,55$ (Fig. 6).

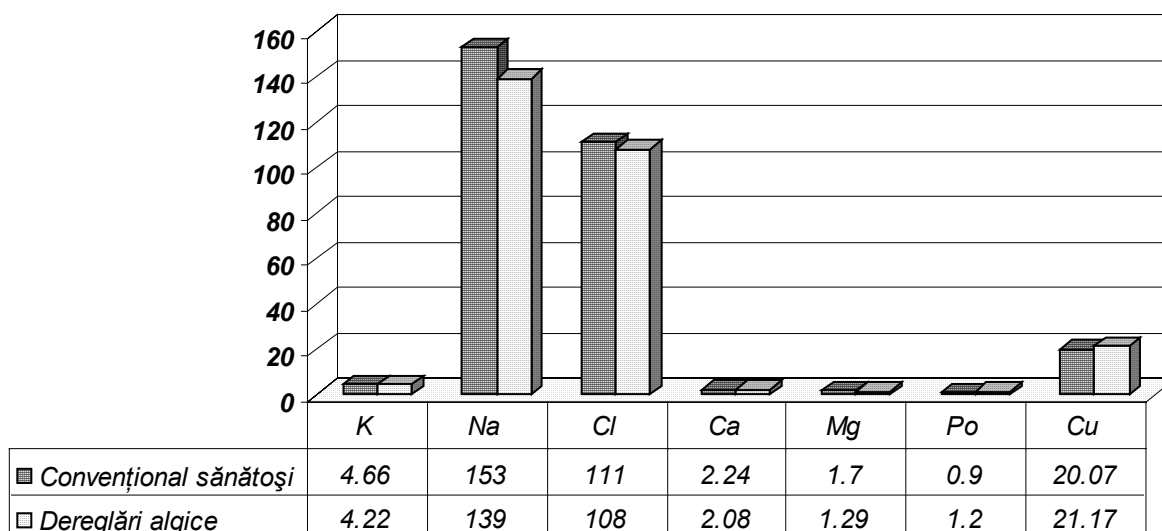


FIGURA 6. Nivelul seric al ionilor de K, Na, Cl, Ca, Mg, P și Cu pe fundalul dereglărilor neurovegetative algice

Atât la copiii cu dereglări neurovegetative algice clinic traduse prin cefalee, cardialgii, abdominalgii dereglările metabolice ale ionilor de Na, K, Cl, Ca, P, Mg și Cu provoacă numeroase erori de diagnostic, care sunt etichetate drept sechele ale afecțiunii perinatale a SNC cu sindrom de hiperexcitabilitate neuroreflectorie, hipertensiune intracranienă, și pentru care se indică tratament polipragmatic și respectiv ineficient.

Analiza a fost centrată asupra studierii corelației între manifestările clinice și tulburările electrolitice apreciate în serul sanguin, datele fiind coroborate cu paternul de respirație (Tabelul 3).

TABELUL 3. Indicii ionogramei la 218 bolnavi cu dereglări neurovegetative algice examinați la etape tardive de evoluție

Parametri urmăriți	Caracteristici informative	Copiii convențional sănătoși n=15	Copiii cu dereglări neurovegetative algice n=145
Ca	Min-max	2,0-2,5	1,8-2,2
	Med	2,24	2,08
Mg	Min-max	1,5-1,9	1,2-1,4
	Med	1,71	1,29
Po	Min-max	0,8-1,0	1,1-1,3
	Med	0,9	1,2

Astfel, aspectul clinic al dereglărilor neurovegetative algice la copii este greu de atribuit unei anumite simptomatologii specifice și de obicei se anunță cu hiperexcitabilitate neuroreflectorie, care constau în persistența labilității emoționale cu hiperexcitabilitate și chiar agitație motorie. În 82,6±3,5% de cazuri labilitatea afectivă a acestor copii era urmată sau asocia clonus al membrelor, mandibulei, țipăt și plâns. În 84,8±3,3%, p<0,001

cazuri persistă reactivitatea exagerată la excitanți auditivi ori luminoși de intensitate obișnuită, în 78,3±3,9%, p<0,001 – dereglări ale ciclului de somn-veghe, 69,6±4,7%, p<0,001 – vomă frecvente (ori regurgitație) și 39,1±6,5%, p<0,001 – veritabile crize de apnee cu cianoză.

La adolescenți, dereglările neurovegetative algice s-au evidențiat printr-o gamă de simptome clinice obiective, care indică agitație neuromusculară de diferite grade. La 25,8±4,4% dintre bolnavi s-a evidențiat simptomul „Chvostek“, la 13,2±4,8% – „Trousseau“ și „Trousseau-Bonsdorff“. Analizând răspunsul clinic al simptomului „Chvostek“ la cei 218 copii, am evidențiat patru grade de manifestare clinică: gradul I – 42,8±6,3% (p<0,001); gradul II – 28,9±6,9% (p<0,01); gradul III – 16,6±7,6% (p<0,05) și gradul IV – la 11,7±7,8% copii (p>0,05).

În perioada post-ischemică la 22,1±7,3% din copiii cu agitație neuromusculară de gradul III-IV s-a provocat ușor spasmul carpal. După 3 min de hiperpnee în 28,3±7,0% de cazuri sporește gradul de manifestare clinică a hiperexcitabilității neuromusculare ce rezultă clinic într-o criză sincopală cu spasm carpopedal, iar la un copil și cu laringospasm. La 9,7±7,9% (p>0,05) dintre bolnavi dereglările vegetative algice au fost asociate cu diverse endocrinopatii și sindrom diencefalic, exprimate clinic prin semnele sindromului adipozo-genital, prin dereglări vasomotorii (hiperhidroză, tegumente marmorate), labilitatea pulsului și tensiunii arteriale, subfebrilitate, probabil în legătură cu presiunea asupra ventriculului trei.

Expresia manifestărilor clinice la copiii ce invocă fenomenul algic variază în dependență de

caracterul tulburărilor electrolitice din serul sanguin, iar dereglările neurovegetative algice se evidențiau prin nivelurile serice scăzute ale ionilor de Ca, Mg și sporirea ionilor de Po cu labilitate marcată.

Așadar, formele clinice ale dereglărilor neurovegetative algice, manifeste sau latente, cu tulburări cardio-respiratorii și gastrointestinale, în 50% dintre cazuri se traduc prin tulburări electrolitice. La copiii cu dereglări neurovegetative paroxistice, spre deosebire de cei cu fenomene neurovegetative gen algic, s-a depistat mai pronunțată hipocaliemia ($3,82 \pm 0,30$, $p < 0,001$), hiponatriemia ($139,79 \pm 1,13$, $p < 0,001$), precum și o hipocloremie marcată ($101,06 \pm 1,74$, $p < 0,001$). Nivelul seric al calciului era mai pronunțat scăzut ($2,00 \pm 0,04$, $p < 0,001$) și asocia o hipomagneziemie evidentă ($1,23 \pm 0,12$, $p < 0,001$), însoțită de hiperfosfatemie ($1,20 \pm 0,10$, $p < 0,001$) și de valori mai exprimate ale hipercupremiei ($27,72 \pm 5,36$, $p < 0,001$; Fig. 7).

Copiii cu dereglări motorii prezintă dezechilibrul manifestat prin hipokaliemie ($4,43 \pm 0,36$, $p < 0,001$), hiponatriemie ($139,98 \pm 2,67$, $p < 0,001$), hipocloremie ($103,68 \pm 1,76$, $p < 0,001$), hipocalciemie ($2,08 \pm$

$0,06$, $p < 0,001$), hipomagneziemie ($1,13 \pm 0,09$, $p < 0,001$) și asociind hiperfosfatemie ($1,20 \pm 0,14$, $p < 0,001$), dar, spre deosebire de cei cu dereglări neurovegetative algice și paroxistice, aceștia se evidențiază prin hipocupremie ($19,60 \pm 0,77$, $p < 0,001$) (Fig. 8).

Astfel, dismetabolismul ionic prezent la copiii cu dereglări neurovegetative se caracterizează prin diminuarea concentrației ionilor de K, Na, Cl, Ca și Mg, prin sporirea concentrației ionilor de Po și prin instabilitatea nivelului seric al ionilor de Cu, comparativ cu valorile serice ale copiilor convențional sănătoși.

CONCLUZII

1. În contextul manifestărilor algice de substrat neurovegetativ la copii se atestă diminuarea activității catalazei și superoxidismutazei (SOD), activizarea procesului de peroxidare a lipidelor (DAM), care în final produc disbalanță între radicalii liberi de oxidare și protecție antioxidantă. Cu vârsta acest dezechilibru întreține evoluția cronică a patologiei neurovegetative, care la rândul

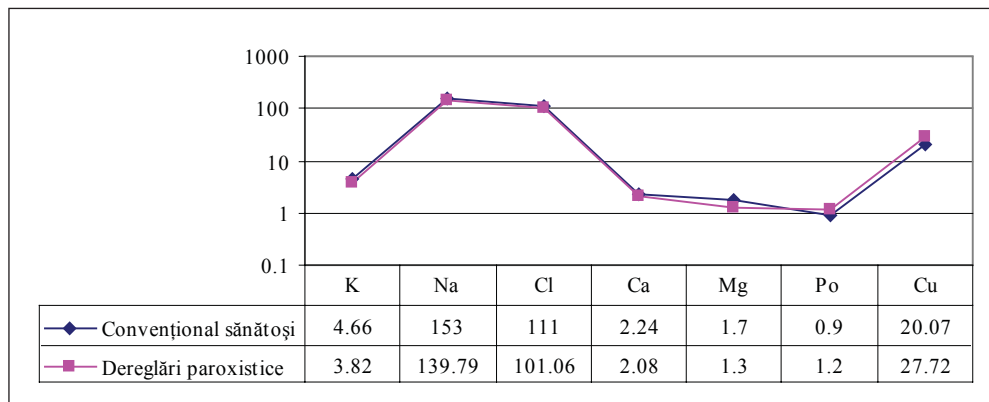


FIGURA 7. Nivelul seric al ionilor de K, Na, Cl, Ca, Mg, P și Cu observate la copiii cu dereglări neurovegetative paroxistice

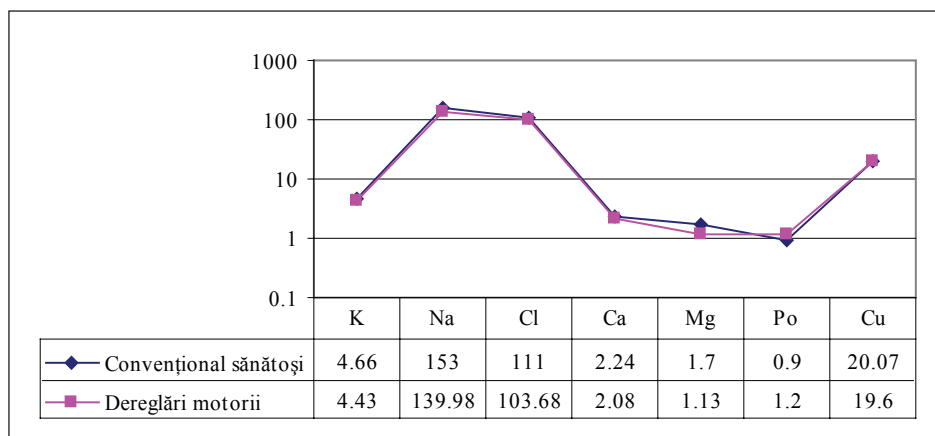


FIGURA 8. Nivelul seric al ionilor de K, Na, Cl, Ca, Mg, Po și Cu apreciate la copiii cu dereglări motorii

ei reduce depozitul de rezervă al sistemului anti-oxidant și astfel afectează potențialul de adaptare a organismului în creștere.

2. Copiii cu dereglări neurovegetative algice s-au caracterizat prin indici relevanți de hipoma-

gnemie și hiponatriemie pronunțată, comparativ cu hipokaliemia, hipocloremia ce specifică copiii cu dereglări paroxistice și cu hipocalciemia, asociată de hipomagnemie, apreciată la copiii cu dereglări motorii.

Children with biochemical markers neurovegetative disorders

Gheorghe Railean

*Scientific Research Institute in Mother and Child Care Domain Chisinau,
Moldavia Republic*

ABSTRACT

This paper presents the results of biochemical examination (antioxidant status, protein metabolism, lipid status, enzyme ionogram) of 380 children with neurovegetative disorders clinically manifested by persistence of pain phenomenon (headache, heart pain, abdominal pain) with paroxysmal onset (vegetative seizures, syncope, panic disorder) and motor dominance phenomenon (stuttering, transient tics, hyperkinetic residual syndrome, manifestations of obsessive-compulsive disorder).

Key words: neurovegetative disturbances, headache, child

INTRODUCTION

Progress in molecular biology has facilitated the diagnosis and prevention of genetic diseases which led to the establishment of gene therapy (1,3,7). Biochemical disturbances in neurovegetative pathology represent a significant category of symptoms in pediatric neurology practice (2,6,9). For timely and proper treatment it is necessary to evaluate metabolic disturbances which involve complex information related to dynamic changes in clinical manifestations, vegetative samples, electrophysiological and neuroimaging associated with pediatric diseases and in the modern therapeutic and prophylactic process for this type of patients (4,5,8).

MATERIAL AND RESEARCH METHODS

Biochemical tests used to assess the metabolic balance in children with risk of lesion factors.

a) Antioxidant System (AOS) - Serum – catalase, OPL, DAM, CP; - Erythrocytes – Gr, GP, SOD, OPL, catalase, Hb.

b) Protein metabolism – Total protein, albumin, protein fractions.

c) Lipid metabolism – General lipids, cholesterol, β -lipoprotein, α -cholesterol, phospholipids.

d) Enzyme status – ALT, AST, LDH total LDH1, CFC.

e) Ionogram – Ca, Mg, and Po.

The most relevant clinical manifestations of neurovegetative pathology are presented in summary in table 1.

RESULTS AND DISCUSSION

Blood antioxidant status in children with neurovegetative pathology was characterized by having two integral indices, especially the integral index of the antioxidant system (IISAO) and antioxidant system factor (FSA). IISAO is declining in the group of children with painful neurovegetative disorders (1101.78 ± 54.55 , $p < 0.001$), paroxysmal (978.50 ± 15.73 , $p < 0.001$) and motor (843.40 ± 32.69 , $p < 0.001$), compared with conventionally healthy children (1243.00 ± 94.57 , $p < 0.001$) (Fig. 1).

FSA was characterized by increased index in children with neurovegetative disorders and paroxysmal onset (921.18 ± 9.03 , $p < 0.001$), attesting to the diminished parameters in children with neurovegetative disorders such as pain (758.43 ± 15.84 , $p < 0.001$) and motor (687.20 ± 10.92 , $p < 0.001$), in comparison with conventionally healthy children (866.93 ± 19.90 , $p < 0.001$, Table 1). Simultaneously with the changes of FSA index we observe reduction of erythrocyte catalase activity: neurovegetative paroxysmal disorders in children – up to 171.50 ± 20.25 , compared with the results assessed in the conventionally healthy children

(232.43 ± 2.73, p < 0.001). However, evidence shows the enzyme is increased in background neurovegetative disorders with motor symptoms (291.20 ± 15.09, p <0.001) and, in particular, those from the neurovegetative pain group (304.63 ± 20.83, p < 0.001).

TABLE 1. Group of children with neurovegetative pathology enrolled for biochemical exam.

Nr.	Examination Material	patients	%
1.	I. Conventionally healthy	15	3,95
2.	II. Neurovegetative disorders		
	a) pain	218	57,37
	– tensional headache	79	36,24
	– migraine headache	35	16,06
	– heart pain	49	22,48
	– abdominal pain	55	25,23
	b) paroxysmal	107	28,16
	– vegetative crisis	50	46,73
	– syncopal syndrome	31	28,97
	– panic attack	26	24,30
	c) motors	40	10,52
	– stuttering	11	27,50
	– transient tic	11	27,50
	– hyperkinetic residual	9	22,50
	– obsessive-compulsive	9	22,50
3.	Total	380	100

FSA and IISAO variations reflect on processes of lipid peroxidation (MDA), which respond with compensatory increase in children with pain phenomena (9.70 ± 0.51, p <0.001), with motor disorders (9.38 ± 0.54, p <0.001) and decrease MDA neurovegetative disorders in children with paroxysmal type (7.69 ± 0.23, p <0.001), compared with similar indices of conventionally healthy children (8.73 ± 0.32, mmol / g-1, p <0.001).

Parameters of another marker – glutathioneperoxidase (GP) is present in all children with neurovegetative pathology, from 408.00 ± 34.62 – in paroxysmal disorders to 521.88 ± 41.75 – 566.60 ± in the pain manifestations and 25.93 – in the context of motor disorders. These are values very different from those conventionally healthy children – 376.80 ± 14.61, mmol/g-1 (p <0.001).

Neurovegetative disorders in children with compensatory increase in activity indices superoxidismutazei (SOD) in cases that meet specific pain phenomena 38.75 ± 1.93 (p <0.001), the motor type – 41.60 ± 1, 03 (p <0.001) compared with its values in paroxysmal manifestations (29.25 ± 3.06, p <0.001) in both conventional and healthy children (31.00 ± 0.53, IU / mg Hb, p <0.001).

The suite of these changes were noted indices development that specify the blood antioxidant system (IISAO), fall within the context of neurovegetative disorders, including conventionally healthy children (17.01 ± 4.7%, p <0.01), the pain patients with autonomic disorders (14.86 ± 4.7%, p <0.05), with motor disorders (8.67 ± 4.9%, p > 0.05) and, especially, in children with onset paroxysmal (3.94 ± 5.0%, p > 0.05; Table 2).

Thus, modifying the activity of basic antioxidant enzymes in neurovegetative pathology system is developed concurrently with an increase of lipid peroxidation from red blood cell membrane (POL) – the concentration of malonic dialdehyde (MDA) have increases up to 9.70 mmol/gl. This is explained by the fact that paroxysmal manifestations enhance two-way control erythrocyte membrane lipid per-

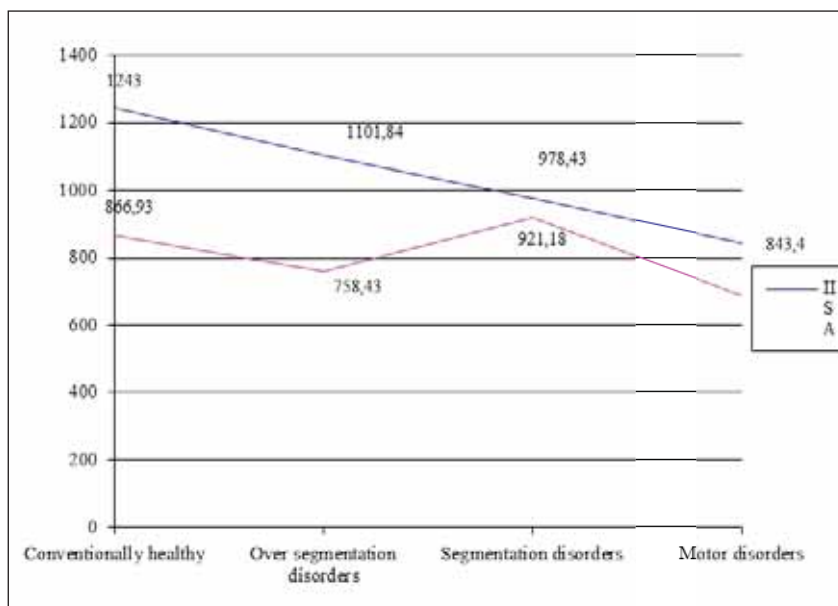


FIGURE 1. Integral index of antioxidant system (IISAO) and antioxidant system factor (FSA) in children with neurovegetative pathology

TABLE 2. Indices of blood antioxidant system in children who are conventionally healthy or have neurovegetative disorders

Diagnosis	IISAO eritroc	FSA	catalase red blood cells UI/mgHb	DAM mmol/g-l	GP	SOD IU/mgHb	Cv of IISAO in %
Paroxysmal disorders	978,50±15,73	921,18±9,03	171,50±20,25	7,69±0,23	408,00±34,62	29,25±3,06	3,94
Conventionally healthy	1243,00±94,57	866,93±19,90	232,43±2,73	8,73±0,32	376,80±14,61	31,00±0,53	17,01
Pain disorders	1101,78±54,55	758,43±15,84	304,63±20,83	9,70±0,51	521,88±41,75	38,75±1,93	14,86
Motor disorders	843,40±32,69	687,20±10,92	291,20±15,09	9,38±0,54	566,60±25,93	41,60±1,03	8,67

Note: I – Factor antioxidant system (FSA), which reflects the activity of specific enzymes, refer to early chain reaction of oxidation and free radicals and lipid peroxidation levels; II – Integral index of antioxidant (IISAO), which includes quantitative information about the limiting branching process chain.

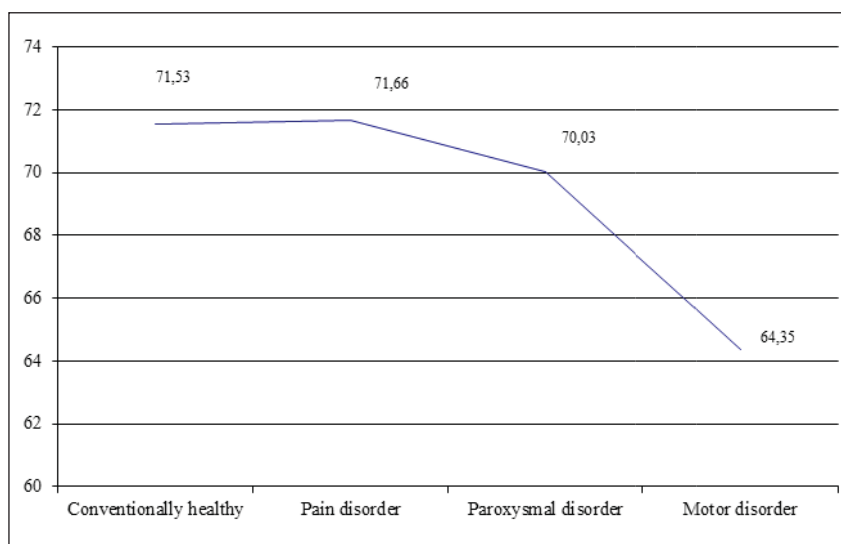
oxidation (POL): a) the formation of free radicals (the initiation) and b) breaking the chain reaction formation accounting free radicals with antioxidants. So neurovegetative paroxysmal crises increase in the blood antioxidant system and the prognosis depends on the background of residual-organic CNS in children and reserve of antioxidant system.

PROTEIN METABOLISM

The compared study of the general amount of the constant serum levels in children with pain neurovegetative disorders (71.66 ± 0.60 , $p < 0.001$) and paroxysmal (70.03 ± 0.55 , $p < 0.001$), the conventionally healthy children (71.53 ± 1.33 , $p < 0.001$), show a general decrease in protein levels only with neurovegetative pathology of motor disorders (64.35 ± 1.07 , $p < 0.001$) (Fig. 2).

Thus, quantitative indices of total protein in children with neurovegetative pathology is characterized by the constant pain and paroxysmal disor-

ders, compared with conventionally healthy children and neurovegetative disorders in the context of minimal motor manifestations. At the same time, increases in the concentration of albumin from 42.11 ± 0.51 , $p < 0.001$ in paroxysmal disorders to 43.63 ± 0.81 , $p < 0.001$ – the painful events and 45.26 ± 1.45 , $p < 0.001$ – in those with motor type, are comparable with the conventional values of healthy children 40.53 ± 1.26 , $p < 0.001$. It produces relative amount of fractions increase α_1 -, α_2 -, neurovegetative pain disorders in children (6.41 ± 0.17 , $p < 0.001$ and 9.95 ± 0.16 , $p < 0.001$), paroxysmal (6.56 ± 0.08 , $p < 0.001$ and 10.28 ± 0.15 , $p < 0.001$) and motor (7.87 ± 0.28 , $p < 0.001$ and 10.19 ± 0.27 , $p < 0.001$) compared conventionally healthy children (5.54 ± 0.18 , $p < 0.001$ and 8.6 ± 0.17 , $p < 0.001$ respectively). Simultaneously evidence shows the fractional increase of β - and γ -globulin in neurovegetative pain disorders (13.28 ± 0.33 , $p < 0.001$ and 19.04 ± 0.33 , $p < 0.001$), paroxysmal (14.18 ± 0.27 , $p < 0.001$ and 16.93 ± 0.41 , $p < 0.001$) and motor disorders (14.30 ± 0.44 , $p < 0.001$ and 17.60 ± 0.65 ,

**FIGURE 2.** Deviations of the quantitative limits of total protein in batches of children with neurovegetative disorders

$p < 0.001$) compared with conventionally healthy children (11.64 ± 0.33 , $p < 0.001$ and 17.33 ± 0.56 , $p < 0.001$).

LIPID METABOLISM

Lipid metabolism in children neurovegetative pathology are evidenced by increased lipoprotein indices, especially in children with pain symptoms (45.39 ± 0.90 , $p < 0.001$), paroxysmal (66.29 ± 1.00 , $p < 0.001$) and motor disorders (52.54 ± 2.07 , $p < 0.001$), compared with conventionally healthy children (44.53 ± 1.71 , $p < 0.001$) (Fig. 3). Indices which specify the lipid metabolism in children pain symptoms (general lipid amount – -cholesterol – and cholesterol 0.73 ± 0.01 4.35 ± 0.10 , $p \geq 5.76 \pm 0.10$, < 0.001), paroxysmal (5.56 ± 0.08 , 0.72 ± 0.01 , respectively, 5.23 ± 0.10 – $p < 0.001$) and motor disorders (5.65 ± 0.15 , 0.75 ± 0.01 , respectively, 4.88 ± 0.20 – $p < 0.001$) were superior to indices assessed in conventionally healthy children (5.22 ± 0.18 , 0.69 ± 0.03 and 3 respectively, 30 ± 0.14 – $p < 0.00$).

Due to increased synthesis of acetylcholine in the body pathological conditions occur probably by inhibiting the biosynthesis of these three basic phospholipids neuronal membranes, including ion pump and neuroreceptors. In turn, these mechanisms cause stimulation of phospholipid activity increasing the concentration of fatty acids and free radicals, concomitant with cellular homeostasis imbalance, which will translate into cellular edema and hypoxia inciting mechanisms of apoptosis.

FERMENTATIVE STATUS

The study included a comparative examination of the enzymes; alanine aminotransferase activity (ALT), asparataminotransferaza (AST), lactic dehydrogenase (LDH) and creatine (CFC) in children with neurovegetative disorders (Fig. 4 and 5).

It was established that vegetative pain disorders in children increase the activity of these enzymes: ALT – 0.42 ± 0.01 ($p < 0.001$), AST – 0.38 ± 0.01 ($p < 0.001$) and LDH – 418.00 ± 6.0 ($p < 0.001$), compared with conventionally healthy children, which has appreciated 0.41 ± 0.03 , 0.36 ± 0.03 , respectively, $263, 0 \pm 4.6$. CFC has a tendency to decrease from 145.07 ± 11.66 for the conventionally healthy children, up to 137.93 ± 6.30 in pain disorders and 126.33 ± 3.8 ($p < 0.001$) in children with disorders motor. Exceptions are children with paroxysmal events which tend to increase CFC to 170.86 ± 2.4 , compared with conventionally healthy children (Fig. 5).

Neurovegetative disorders in children with paroxysmal fermentative activity of ALT decreased (0.37 ± 0.01 , $p < 0.001$), AST increases (0.39 ± 0.01 , $p < 0.001$), and clearly enhances CFC (170.86 ± 2.00 , $p < 0.001$), causing reduction of LDH activity (322.0 ± 7.1 , $p < 0.001$), compared with conventionally healthy children; The most significant changes in fermentative activity for children with motor disorders were characterized by reducing ALT activity up to 0.37 ± 0.03 , $p < 0.001$, a constant activity of AST (0.36 ± 0.02 , $p < 0.001$), and lower LDH activity (235 ± 8.7 , $p < 0.001$) and CFC to

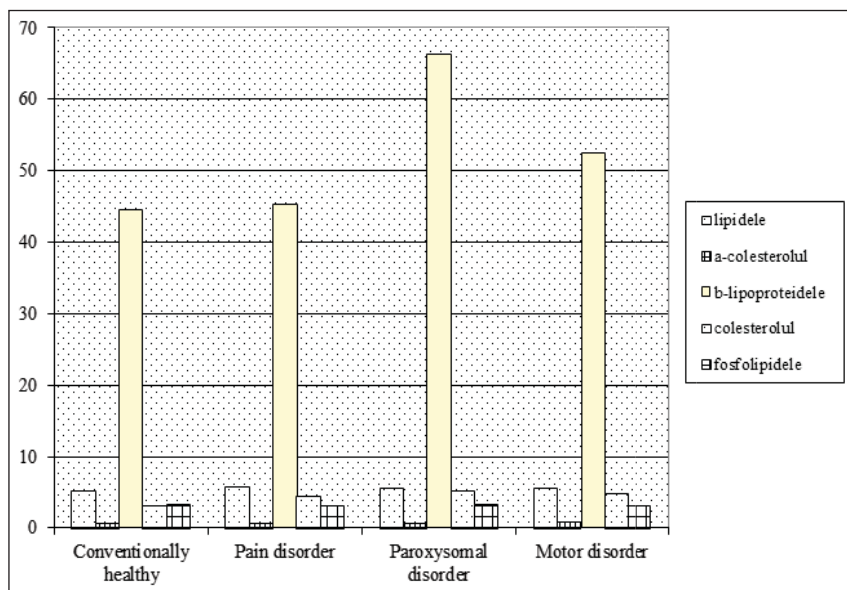


FIGURE 3. Deviation limits of lipid metabolism indices in children with neurovegetative disorders

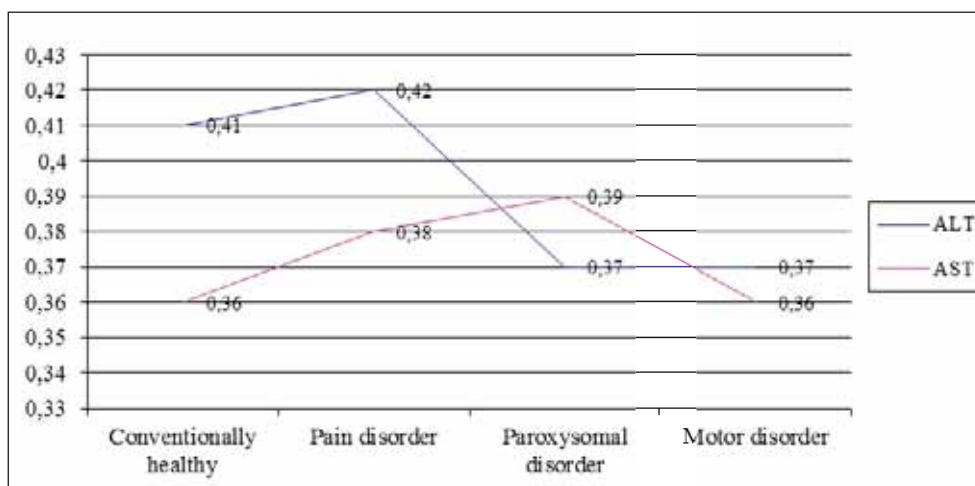


FIGURE 4. Comparative indices of ALT and AST activity in the studied group of children

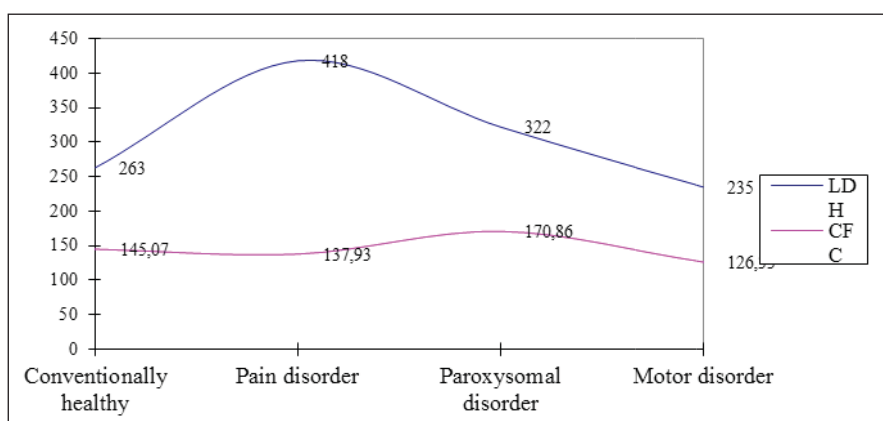


FIGURE 5. LDH activity indices and conventional CFC in healthy children and in various neurovegetative disorders

126.33 ± 2.27 , $p < 0.001$. Analyzing deviations appreciated fermentative activity indices in children with neurovegetative pathology we can conclude that their values reflect changes in spectrum association with concomitant disturbance of various degrees of brain blood flow.

IONOGRAM

The study focused on metabolic disturbances, natural features and parameters of sodium ions (Na), potassium (K), chlorine (Cl), calcium (Ca), phosphorus (Po), magnesium (Mg) and copper (Cu) present in serum children with neurovegetative disorders. Estimate facts have revealed that neurovegetative dystonia in association with cerebral vascular disorders involves ion balance. Metabolic disturbances of this kind of objectification succeed by emphasizing neuromuscular hyperexcitability (mechanical – by “Chvostek” symptoms, “Trousseau Trousseau” and “electric-Bonsdorff – EMG” test), confirmed by laboratory methods (ECG, vegetative samples) and biochemical examination

which included determination of serum ionograms (Ion levels: Na, K, Cl, Ca, Po, Mg and Cu). Serum biochemical analysis showed that: Neurovegetative pain disorders decreases the serum concentration of K ions (4.22 ± 0.10 , $p < 0.001$), Na (139.60 ± 0.85 , $p < 0.001$), Cl (108.08 ± 0.92 , $p < 0.001$), Ca (2.08 ± 0.05 , $p < 0.001$) and Mg (1.29 ± 0.04 , $p < 0.001$), associated hyperphosphataemia (1.20 ± 0.04 , $p < 0.001$) and hypercupremia (21.17 ± 1.03 , $p < 0.001$) compared with healthy children to conventional certificate: K = 4.66 ± 0.19 , Na = 153.46 ± 3.33 , Cl = 111.07 ± 2.61 , Ca = 2.24 ± 0.02 , Mg = 1.71 ± 0.05 , Po = 0.90 ± 0.06 and 20.07 ± 0.55 Cu (Fig. 6).

The neurovegetative disorders in children with clinical pain translated by headache, heart pain, abdominal pain and ions metabolic disorders Na, K, Cl, Ca, P, Mg and Cu cause many diagnostic errors, which are labeled as sequelae of perinatal CNS disease etching neuroreflective hyperexcitability syndrome, intracranial hypertension and an indication that polipragmatic treatment are inefficient.

The analysis was centered on the correlation study between clinical and electrolyte disorders

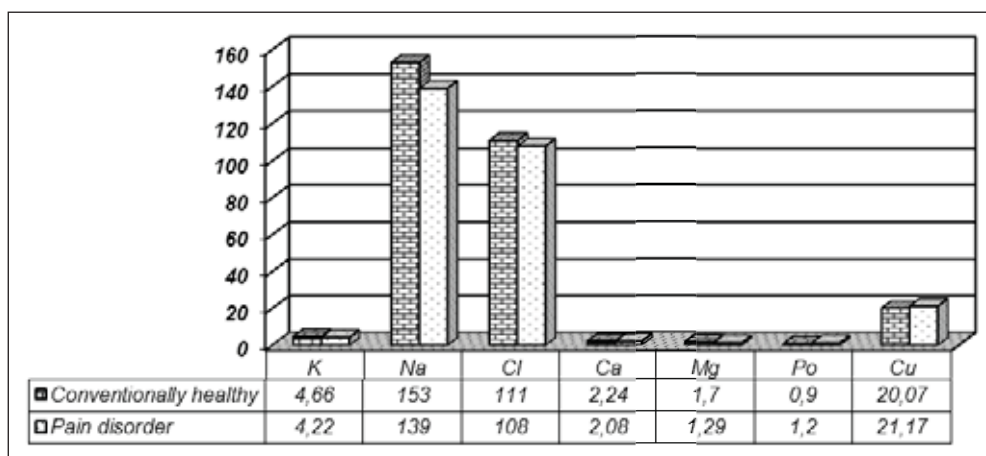


FIGURE 6. Serum levels of ions K, Na, Cl, Ca, Mg, P in conventionally healthy and pain neurovegetative disorders

TABLE 3. Ionogram indices from 218 patients with painful neurovegetative disorders examined in the late stages of evolution

Parameters	Informative Features	Conventionally healthy children	Children with painful neurovegetative disorders
		n=15	n=145
Ca	Min-max	2.0-2.5	1.8-2.2
	Med	2.24	2.08
Mg	Min-max	1.5-1.9	1.2-1.4
	Med	1.71	1.29
Po	Min-max	0.8-1.0	1.1-1.3
	Med	0.9	1.2

assessed in the blood. The data are combined with breathing patterns (Table 3).

Thus, the clinical appearance of painful neurovegetative disorders in children is difficult to attribute specific to a particular symptom and usually suggest neuroreflectorie hyperexcitability, which consist of emotional lability with persistence of hyperexcitability and even motor agitation. In 82.6 ± 3.5% cases of emotional lability or groups of these children was followed by clonus of the limbs, jaw, screaming and crying and in 84.8 ± 3.3%, p <0.001 cases persistent exaggerated reactivity to excitatory auditory intensity light or current, 78.3 ± 3.9%, p <0.001 – disorders of sleep-wake cycle, 69.6 ± 4.7%, p <0.001 – frequent vomiting (or regurgitation) and 39.1 ± 6.5%, p <0.001 – genuine crisis of apnea with cyanosis. Neurovegetative pain disorders in adolescents have shown a range of objective clinical symptoms, indicating the different degree of neuromuscular agitation. 25.8 ± 4.4% of patients showed symptoms to “Chvostek”, to 13.2 ± 4.8% -“Trousseau” and “Trousseau-Bonsdorff.” Analyzing clinical symptom response to the “Chvostek” 218 children have shown four levels of clinical manifestation: degree I – 42.8 ± 6.3% (p <0.001), grade II – 28.9 ± 6.9 % (p <0.01), grade III – 16.6 ± 7.6% (p <0.05) and grade IV – 11.7 ± 7.8% of chil-

dren (p> 0.05). In post-ischemic period to 22.1 ± 7.3% of children with neuromuscular agitation of grade III-IV had easily caused carpal spasm. After 3 min of hyperpnea, 28.3 ± 7.0% in cases enhances the clinical manifestation of neuromuscular hyperexcitability resulting clinically in a syncopal crisis with carpopedal spasm and with laryngospasm in a child. At 9.7 ± 7.9% (p> 0.05) in vegetative patients pain disorders have been associated with various endocrinopathies and diencephalic syndrome, clinically expressed by signs of adipozo-genital syndrome by vasomotor disturbances (sweating, flushed marbled) pulse and blood pressure lability, feverish, perhaps in connection with three ventricular pressure. The expression of clinical manifestations in children phenomenon involving pain varies depending on the character of blood serum electrolyte disturbances, neurovegetative disorders and pain were distinguished by low serum levels of Ca ions, Mg ions and increasing Po with marked lability. Therefore, the clinical forms of neurovegetative pain disorders, manifest or latent, with cardio-respiratory and gastrointestinal disorders in 50% of cases are reflected by abnormal electrolyte. Neurovegetative paroxysmal disorders in children, unlike those with neurovegetative phenomena like pain, was found more pronounced hypocalcemia (3.82 ± 0.30, p <0.001), hyponatremia (139.79 ±

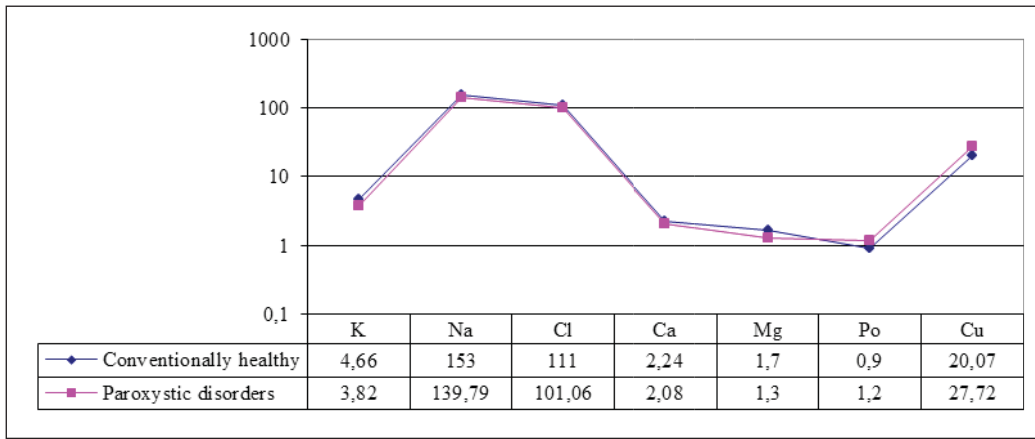


FIGURE 7. Serum levels of ions K, Na, Cl, Ca, Mg, P and Cu seen in children with paroxysmal neurovegetative disorders

1.13, $p < 0.001$) and a marked hypochloraemia (101.06 ± 1.74 , $p < 0.001$). Serum calcium level was more pronounced in low values (2.00 ± 0.04 , $p < 0.001$) and assign a clear hypomagnemia (1.23 ± 0.12 , $p < 0.001$), accompanied by hyperphosphataemia (1.20 ± 0.10 , $p < 0.001$) and values expressed in hypercupremia (27.72 ± 5.36 , $p < 0.001$, Fig. 7).

Children with motor disorders present imbalance manifested by hypokalemia (4.43 ± 0.36 , $p < 0.001$), hyponatremia (139.98 ± 2.67 , $p < 0.001$), hypochloraemia (103.68 ± 1.76 , $p < 0.001$), hypocalcaemia (2.08 ± 0.06 , $p < 0.001$), hypomagnesemia (1.13 ± 0.09 , $p < 0.001$) and associated hyperphosphataemia (1.20 ± 0.14 , $p < 0.001$), but unlike those with neurovegetative disorders and paroxysmal pain, they are characterized by hypocupremia (19.60 ± 0.77 , $p < 0.001$) (Fig. 8).

Thus, the present ion dysmetabolism neurovegetative disorders in children is characterized by decreasing ion concentration of K, Na, Cl, Ca and Mg and by increasing Po along with instable serum levels of copper ions compared with conventional serum levels of healthy children.

CONCLUSION

1. In the context of substantive events neurovegetative pain in children is evidence of catalase activity and decrease superoxidismutazei (SOD), the activation process of lipid peroxidation (MDA), which ultimately produce an imbalanced between free radicals and antioxidative protection, oxidation. With age these imbalances maintain neurovegetative pathology of chronic evolution, which in turn reduces backup storage of the antioxidant system and thus affect the potential for adaptation of the growing organism.

2. Children with painful neurovegetative disorders were characterized by relevant indicators of hyponatremia and hypomagnemia pronounced compared with hypokalemia, specifying hypochloaemic children with paroxysmal disorders and with hypocalcaemia, associated with hypomagnemia, assessed in children with motor disorders.

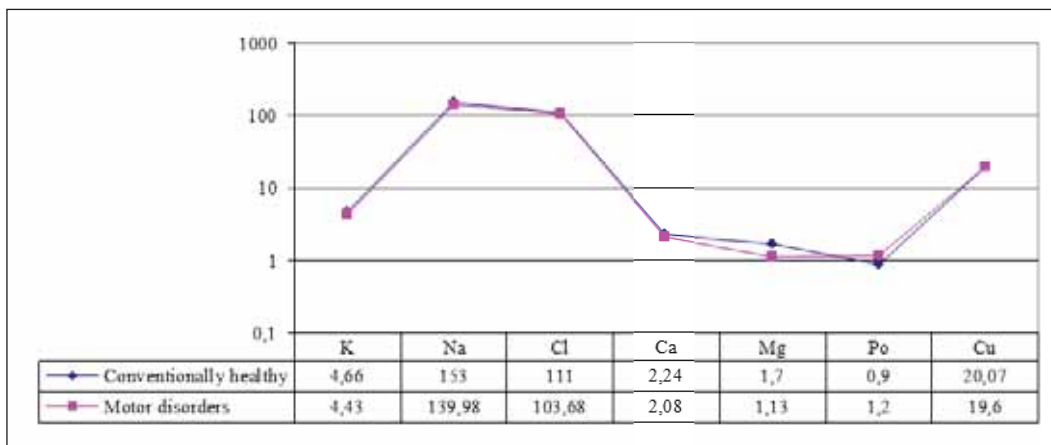


FIGURE 8. Serum levels of ions K, Na, Cl, Ca, Mg and Po assessed in conventionally healthy children and children with motor disorders

REFERENCES

1. **Gherman D., I. Moldovanu, Gr. Zapuhlâh.** Curs de neurologie și neurochirurgie, Chișinău, 2003
2. **Pendefunda Liviu.** Curs de neurologie. Editura U.M.F. Iași, 1996
3. **Kazak A. et al.** An Integrative Model of Pediatric Medical Traumatic Stress. // *Pediatr. Psychol.*, 2006, 31: 343–55
4. Youssef N. N. et al. Quality of Life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients and parents' perception. *Pediatrics*, 2006, 117(7): 54–59
5. **Patric J. McGrath and G. Allen Finley, editors.** Chronic and recurrent pain in children and adolescents. IASP Press, 1999, p. 115 – 140
6. **Patten John,** Neurological Differential Diagnosis, second edition, Springer, 2000
7. **Hufschmidt A., Lucking C.H.** Neurologie Integrală (de la simptom la tratament). Editura Polirom. București, 2002
8. **Аверкина Н.А., Вейн А.М., Филатова Е.Г.** Болевые феномены при панических расстройствах. // Журнал неврологии и психиатрии. 1999, 11: 4 – 9
9. **Скоромец А.** Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Санкт-Петербург, 2002.