

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Andrei Usatii** Ministru al Sănătății, doctor în medicină
Ion Ababii Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Gheorghe Ghidirim Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Anatol Calistru Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Ahtemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauți, Ucraina)
Anestiadi Zinaida, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Bour Alin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Butorov Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Cernețchi Olga, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Chicu Valeriu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Ciobanu Gheorghe, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Coricmaru Ion, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Ețco Constantin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Friptu Valentin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Galandiuk Susan, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
Ghicavâi Victor, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gladun Nicolae, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Goncear Veaceslav, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gornea Filip, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gropa Stanislav, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Grosu Aurel, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gudumac Eva, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Gudumac Valentin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Hisashi Iwata, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
Horch Raymund E., dr. h., profesor (München, Germania)
Hotineanu Vladimir, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lisnic Vitalie, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lupan Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lutan Vasile, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Matcovschi Sergiu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Moldovanu Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Moroz Petru, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Nikolaev Anatol V., dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
Opopol Nicolae, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Pântea Victor, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Polk Hiram, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
Popescu Irinel, dr., profesor (București, România)
Popovici Mihai, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Prisacari Viorel, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Reenco Mircea, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Rhoten William, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
Rudic Valeriu, dr. h., profesor, academician (Chișinău, RM)
Serano Sergio, dr. h., profesor (Milan, Italia)
Spinei Larisa, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Tănase Adrian, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Târcoveanu Eugen, dr., profesor (Iași, România)
Țăbărnă Gheorghe, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Zaporojan Valeriu N., dr. h., profesor, academician AȘU (Odesa, Ucraina)
Zota Ieremia, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Editorial assistant. Tel.: 222715
Ludmila Covalschi Romanian consultant
Steve Worful English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain English copy editor, Boulder, CO, USA

Curierul medical

MEDICAL COURIER *** МЕДИЦИНСКИЙ КУРЬЕР

Ministerul Sănătății din Republica Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Ministry of Health
of the Republic of Moldova,
Nicolae Testemițanu State Medical
and Pharmaceutical University



Министерство здравоохранения
Республики Молдова,
Государственный Университет Медицины и
Фармации им. Н. А. Тестемитану

№. 6 (324)
2011

The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal. The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

Revista *Curierul medical*

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografii, manuale, compendii.

Журнал *Медицинский курьер*

Это аккредитованное Национальным Советом по аккредитации и аттестации (свидетельство о гос. регистрации № 1020394 от 12.03.1993) научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, корреспонденция и др.

Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

CLINICAL RESEARCH STUDIES • STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

T. R. Alieva	3
Comparative analysis of changes of the level of circulating immune complexes in blood and lymph of animals with the experimental anaphylactic shock and Overy phenomenon Сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов E, G и концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови и лимфе при анафилактическом шоке и феномене Овери	
N. Bacinschi, V. Ghicavii, V. T. Dumbrava, I. Pogonea	6
The entomological drugs in the treatment complex with chronic viral hepatitis Preparatele entomologice în tratamentul complex al hepatitei virale cronice	
V. Gavriluța, V. V. Ghicavii, L. Cotoneț	11
Aspects of antioxidant and cytoprotective action of vegetable product Dovisan Aspecte ale acțiunii antioxidante și citoprotectoare ale produsului vegetal Dovisan	
I. Butorov, L. Podgurschi, S. Butorov, V. Remiș, Gh. Necula, A. Durnea	15
Local drug Biozar – an efficient remedy in the treatment of steatohepatitis Preparatul autohton Biozar – medicament eficient în tratamentul steatohepatitei	
O. Cîrstea	20
Association of the TNF- α gene polymorphism with different asthma phenotypes in moldavian children population Polimorfismul genei TNF- α în diferite forme evolutive ale astmului bronșic la copiii din Republica Moldova	
T. Gutul, N. Matraguna, M. Rainova, S. Cojuchari	24
Risc factors of intrauterine infecting of the foetus and their influence on the course of the postnatal icterus Факторы риска внутриутробного инфицирования плода и влияние на течение постнатальной желтухи у детей	
P. F. Pechalova, A. D. Zheleva, N. V. Pavlov	28
Odontogenic Abscesses in the Maxillo-Facial area in Children from Less than 3 Years of Age: a Clinical Study on 20 Cases in Bulgaria Одонтогенные абсцессы в челюстно-лицевой области у детей до 3-х летнего возраста: клиническое изучение воспалительных процессов одонтогенного происхождения 20 случаев в Болгарии	
O. Tagadiuc	31
Ontogenetic changes in bone tissue glycoproteins in physiological conditions, experimental osteopathy and after correction with local remedies Modificările ontogenetice ale glicoproteinelor țesutului osos în condiții fiziologice, osteopatia experimentală și la remedierea cu substanțe autohtone	
L. Bocearova, T. Gutul, T. Rotaru	41
Hemolitic-uremic syndrome of infants Синдромul hemolitic-uremic la sugari	
Gh. Placinta	46
The Clinical Efficiency by Immune Modelling with Citomix and Interleukin-5 in the Patients with Drug – Resistant Toxocarosis Eficiența clinică prin modelarea imună cu citomix și interleuchină-5 la pacienții cu forme rebele de toxocaroză	
Ie. Zota, E. Foca, E. Melnic	49
Modern aspects in atherogenesis Aspecte contemporane în aterogeneză	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

I. Palii	54
Efficacy of the phosphodiesterase type 5 inhibitor – Sildenafil in pulmonary arterial hypertension secondary congenital shunts and heart failure Eficacitatea inhibitorului fosfodiesterazei tip 5 – sildenafil în hipertensiunea pulmonară arterială secundară șunturilor congenitale cu insuficiență cardiacă	
L. Moraru	63
Patient education in a perception of the quality of health services Educația pacienților în percepția calității asistenței medicale	
N. Mătrăgună, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, O. Culicova, L. Suveica	68
The major risc factors of arterial hypertension in children and adolescents Factorii de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți	
T. Tăzlăvan	72
Delirium in intensive care Delirul în terapia intensivă	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Ion Marin la 80 de ani	75
Ludmila Chiroșca la 75 de ani	77

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	78
--	----

Сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов E, G и концентрации циркулирующих иммунокомплексов в крови и лимфе при анафилактическом шоке и феномене Овери

Т. Р. Алиева

Azerbaijan Medical University, Department of Pathological Physiology
23, Bakihanov Street, Baku 1022, Azerbaijan

Corresponding author: (055)6365142, 0124954005. E-mail: lincoln_10@mail.ru
Manuscript received October 03, 2011; revised December 05, 2011

T. R. Alieva

Comparative analysis of changes of the level of circulating immune complexes in blood and lymph of animals with the experimental anaphylactic shock and Overy phenomenon

The aim of investigation was a comparative study of changes in the levels of circulating immune complexes, IgE and IgG in the blood and lymph of animals with anaphylactic shock and Ovary phenomenon. Experiments were conducted in three series. The study measured the levels of circulated immune complexes IgE and IgG in blood and lymph of a control group of intact animals. Concentration of immunocomplexes circulating in blood and lymph was investigated by the sedimentation of proteins in 3,5% poliethylenglucolum. The investigation was carried out by test system of the "Pharmingen" and the "Stat-Fax" analyzer. The study showed that anaphylactic shock increases the level of circulated immune complexes and IgE in blood and lymph but decreases the level of IgG. Changes in the level of circulated immune complexes in animals with the anaphylactic shock were more pronounced than in the Ovary phenomenon.

Key words: immunoglobulins, atopical reactions, circulating immune complexes, anaphylactic shock, Overy phenomenon.

Проведен сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов (Ig) E, G и концентрации циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК) в крови и лимфе при анафилактическом шоке, феномене Овери. Как при atopических, так и при кожно-анафилактических реакциях уровень IgE в крови и лимфе повышается, а IgG снижается. В обеих реакциях концентрация ЦИК повышается, наиболее выраженным это повышение было при atopической реакции.

Ключевые слова: иммуноглобулины, atopические реакции, циркулирующие иммунные комплексы, анафилактический шок, феномен Овери.

В настоящее время имеется большой экспериментальный материал, подтверждающий патогенетическую роль иммунных комплексов, в ряде так называемых «иммунокомплексных» болезней. Судьба циркулирующих ИК существенно зависит от физико-химических свойств входящих в них антигена и антител. Длительная циркуляция ИК в кровотоке, их способность откладываться в стенках сосудов и тканях во многом определяются размером ИК и тем, что они могут фиксировать комплемент [1, 2]. Фиксация ИК на рецепторах эндотелиальных клеток вызывает повреждение и десквамацию последних. Активация лаброцитов и базофилов вызывает дегрануляцию и выделение гистамина, серотонина и других биологических веществ. С действием биологически активных веществ связано нарушение тонуса сосудов микроциркуляторного русла с последствием дистрофических и некротических процессов в сосудистой стенке [3].

Иммунные комплексы различают по классу входящих в них иммуноглобулинов, величине растворимости, наличию в их составе комплемента, аффинности к антигену и др. Повреждающее действие иммунных комплексов зависит от входящих в его состав антител [4]. При образовании ИК в молекуле ИгЖ или ИгМ активизируется

участок, к которому может присоединиться С₃ компонент комплемента. Патогенный эффект, обусловленный ИК, становится еще интенсивнее, если в образовании ИК принимает участие С₃ компонент и система комплемента активируется по классическому пути. Важным следствием образования ИК является нарушение свертывания крови. Фактор Хагемана является активатором, как свертывающей системы, так и системы комплемента. В последние годы появились данные о том, что у больных atopическими заболеваниями, как правило, отмечается гиперактивация В – системы иммунитета, нарастании числа плазматических клеток и уровня секретируемых антител (IgM, G, E, G₄) повышении количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Некоторые авторы отмечают корреляционную связь между содержанием в крови ЦИК, системой комплемента и тяжестью течения atopических заболеваний [5].

Исследования показали, что при адаптивной иммунной ответной реакции синтезируются несколько изотипных антител, большую часть которых составляет иммуноглобулин G. Только при atopических заболеваниях и паразитарных инфекциях увеличивается синтез IgE. Причина этого связана с заменой синтеза IgG на

IgE при этих реакциях [6, 7]. Также стало известно, что уровень антитела IgG непосредственно зависит от дозы антигена, поступающего в организм, а максимальная концентрация IgE получается от средних доз антигена, введенного в организм [8]. Учитывая вышеуказанное, нами исследовано изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в зависимости от уровней IgE и IgG при экспериментальном анафилактическом шоке и феномене Овери.

Материал и методы

Эксперименты проводились в 3 сериях: в I серии опытов эти показатели определены у 9 кроликов, с воспроизведенным анафилактическим шоком, во II серии – с феноменом Овери. Контролем служили исследуемые показатели ЦИК и иммуноглобулинов E и G в крови и лимфе интактных кроликов. Для воспроизведения анафилактического шока, животных сенсibilизировали подкожным введением 0,1 мл лошадиной сыворотки, разрешающая доза в объеме 1 мл вводилась в полость сердца. Для воспроизведения феномена Овери сенсibilизированному животному введена подкожно разрешающая доза лошадиной сыворотки, а в ушную вену – синька Эванса. При этом область инъекции окрашена в синий цвет.

Необходимая для опыта кровь взята из краевой вены ушной раковины кролика, а лимфа – из грудного лимфатического протока по методу А. А. Корниенко в модификации М. Х. Алиева и В. М. Мамедова [9]. Определение концентрации ЦИК произведена по методу Гриневича Ю. А. и Алферова А. Н. [10]. Метод основан на преципитации комплексов антиген-антитела 3,75% раствором полиэтиленгликоля с последующим фотометрическим определением оптической плотности преципитата на спектрофотометре 450 нм длины волны (Спекол, Германия) и указано в условных единицах.

Для определения уровня IgE и IgG в крови и лимфе применен метод твердого иммуноферментного исследования (ИФА). Эти иммуноглобулины определены с помощью комплекта тест-системы американской фирмы «Farmingen» и полуавтоматического анализатора STAT-FAX-2000(USA).

При статистической обработке полученных данных применены методы описательной статистики, ранговый критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Среднее значение полученных выборок применен в формате $M \pm m$ (min-max) [11].

Результаты и обсуждения

В результате исследования установлено, что как в стадии сенсibilизации, так и в решающей стадии анафилактического шока и феномена Овери уровень IgE повышается, а IgG снижается. А концентрация циркулирующих иммунных комплексов, как при анафилактическом шоке, также и феномена Овери повышается, но повышение это у животных с воспроизведенным анафилактическим шоком было более выразительно.

Так, если на стадии сенсibilизации анафилактического шока (7-й день) уровень IgE, повышаясь по сравнению с интактными животными, на 3,5 раза равнялся 35,6 мЕ/л, то уровень IgG в этом периоде повышался на 1,49 раза. На стадии анафилактического шока уровень IgE, повышаясь в 14,7 раза по сравнению с интактными животными, составил 151,2 мЕ/л. Концентрация IgG, по сравнению с показателем у сенсibilизированных животных понижаясь составила 8,5 г/л. Концентрация ЦИК в крови в сравнении с контрольными цифрами повышалась на 4,2 раза ($p < 0,001$) на стадии сенсibilизации (7-й день), а в стадии анафилактического шока (21-й день) наблюдалось повышение концентрации ЦИК до 6,5 раза ($p < 0,001$) больше чем у интактных. Так, его уровень в крови по сравнению с интактными животными повышался в 3 раза. После перенесенного анафилактического шока 3 животных погибли, и мы смогли взять кровь для определения уровня IgE, IgG и ЦИК у 6 животных. В период сенсibilизации феномена Овери уровень IgE, повышаясь в 1,2 раза, по сравнению с интактными животными, равнялся 12,6 мЕ/л, а уровень IgG повышался незначительно (6,9 г/л.), а концентрация циркулирующих иммунных комплексов повышалась в 1,2 раза. Если у животных с воспроизведенным феноменом Овери уровень IgE, повышаясь в 1,6 раза по сравнению с интактными животными, равнялся 16,90 мЕ/л, то уровень IgG повышался на 1,7 г/л ($p < 0,001$), а уровень ЦИК в этот период повышался в 1,2 раза (таб. 1).

Таблица 1

Уровень IgE, IgG и ЦИК интактных животных в крови

Количество животных	Интактные животные		
	IgE	IgG	ЦИК
$M \pm m$	10,26±0,40	5,39±0,53	3,22±0,14
min	8	3	2,5
max	12	8	3,8

В период сенсibilизации феномена Овери уровень IgE повышаясь в 1,2 раза, по сравнению с интактными животными, равнялся 12,6 мЕ/л, а уровень IgG в период сенсibilизации по сравнению с соответствующим показателем у интактных животных повышался до 6,76 г/л ($p < 0,05$). Если у животных с воспроизведенным феноменом Овери уровень IgE, повышаясь в 1,6 раза по сравнению с интактными животными, равнялся 16,90 мЕ/л, то при феномене Овери эта цифра равнялась 9,7 г/л ($p < 0,001$). А концентрация ЦИК в период сенсibilизации феномена Овери повышается в сравнении с интактными животными в 1,9 ($p < 0,001$) раза, а у животных с воспроизведенным феноменом Овери в 4,8 раза ($p < 0,001$).

Изменения этих показателей в лимфе были несколько слабые по сравнению с кровью. Так, в период анафилактического шока уровень IgE и IgG в лимфе были в 11,2 и 1,3 раза выше чем у интактных животных и составили соответственно 50,17 мЕ/л и 4,03 г/л ($p < 0,01$). Концентрация ЦИК в лимфе в сравнении с контрольными цифрами повышалась в 2,2 раза ($p < 0,001$) на стадии

Таблица 2

Уровень IgE, IgG и ЦИК в крови при анафилактическом шоке, феномене Овери

Количество животных n=9	Анафилактический шок					
	7-й день сенсibilизации IgE	Период шока (21-й день сенсibilизации) IgE	7-й день сенсibilизации IgG	Период шока 21-й день сенсibilизации Ig G	7-й день сенсibilизации концентрация ЦИК	Период шока концентрация ЦИК
M±m	35,61±0,85	151,17±1,08	8,06±0,39	6±0,17	14,03±0,43	23,01±0,46
Min	32	148	6	5,2	11,2	20
Max	39	155	10	6,8	15,9	24,8
p <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Количество животных n=9	Феномен Овери					
	День сенсibilизации IgE	Феномен Овери IgE	День сенсibilизации IgG	Феномен Овери IgG	День сенсibilизации концентрация ЦИК	Феномен Овери концентрация ЦИК
M±m	12,56±0,63	16,09±0,41	6,86±0,29	9,69±0,92	6,16±0,14	15,37±0,33
Min	10	15,6	4,9	6,6	5,5	13,2
Max	16	19	7,8	13,8	7	16,3
p <	0,001	0,001	0,05	0,001	0,001	0,001

Примечание: p – достоверный интервал по сравнению с интактной группой.

Таблица 3

Уровень иммуноглобулинов IgE и IgG и ЦИК в лимфе

Количество животных n=9	Анафилактический шок					
	7-й день сенсibilизации IgE	Период шока (21-й день сенсibilизации) IgE	7-й день сенсibilизации IgG	Период шока 21-й день сенсibilизации Ig G	7-й день сенсibilизации концентрация ЦИК	Период шока концентрация ЦИК
M±m	15,31±0,61	50,17±0,8	7,65 ±0,38	4,03±0,128	5,52±0,17	15,53±0,30
Min	13	48	6,3	3,2	4,8	14,1
Max	17	53	9	5	6,1	16,9
p <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Количество животных n=18	Феномен Овери					
	День сенсibilизации IgE, МЕ/л	Феномен Овери IgE МЕ/л	День сенсibilизации IgG, г/л	Феномен Овери IgG	День сенсibilизации уровень ЦИК, моль/л	Феномен Овери Уровень ЦИК
M±m	5,54±0,32	8,5±0,36	5,42±0,23	9,69±0,92	4,8±0,017	10,07±0,21
Min	4,7	7	4,8	6,6	3,6	9,2
Max	7,2	10	6	13,8	5,3	10,9
p <	0,05	0,001	0,05	0,001	0,001	0,001

Таблица 4

Уровень иммуноглобулинов IgE и IgG и ЦИК в лимфе интактных животных

Количество животных, n=9	Интактные животные		
	IgE	IgG	ЦИК
M±m	4,48±0,35	2,92±0,13	2,51±0,17
Min	3	2,3	1,8
Max	6	3,5	3,2

сенсibilизации (7-й день), а в стадии анафилактического шока (21-й день) наблюдалось повышение концентрации ЦИК до 6,2 раза (p < 0,001) больше, чем у интактных.

Если при феномене Овери в лимфе уровни IgE и IgG, повышаясь по сравнению с показателями у интактных животных, составили соответственно 8,5 мЕ/л (p < 0,01) и 4,6 г/л (p < 0,001), то концентрация ЦИК в лимфе составила 10,07 ммол/л, что на 4 раза выше чем у интактных (таб. 2).

Обсуждение

Как показали исследования для атопического течения аллергического заболевания характерны низкие показатели ЦИК, которые коррелировали с высоким титром C₄ компонента комплемента и повышенной концентрацией IgE в сыворотке крови [12]. Тем временем, при других исследованиях, в анафилактическом шоке концентрация

ЦИК повышается, как на стадии сенсibilизации, так и на стадии шока [13]. В наших исследованиях уровень ЦИК повышается умеренно при экспериментальном анафилактическом шоке и феномене Овери.

Таким образом, наши исследования показали, что:

1. При atopических реакциях уровень IgE в крови и лимфе повышается, уровень IgG снижается.

2. В обеих аллергических реакциях концентрация ЦИК повышается, но при анафилактическом шоке это повышение больше выражено.

Литература

1. Лаврентьев ВВ, Константинова НА, Туманова ИА. Комплемент-связывающая активность миеломных и нормальных иммунных комплексов. *Микробиология и иммунология*. 1989;2:183-184.
2. Swierzko A, Sedzynski M, Kirikae T, et al. Role of the complement-lectin pathway in anaphylactoid reaction induced with lipopolysaccharide in mice. *Eur J. Immunol.* 2003;33:2842-2852.
3. Бельченко ДИ. Миелокарициты и лейкоциты циркулирующей крови и элиминации иммунных комплексов и ксеногенных антигенов, транспортируемых эритроцитами. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010;2:35-38.
4. Промада НЕ. Функциональная активность системы комплемента и

- циркулирующие иммунные комплексы при аллергическом диатезе у детей: Автореф.дис. ... канд. мед. Наук. Свердловск, 1985.
5. Виноградова ЮЕ, Цветаева НВ, Леках ИВ, и др. Свободно циркулирующие и скрытые аутоантитела в сыворотке больных аутоиммунными цитопениями. *Иммунология*. 2008;3:163-166.
 6. Свищевская ЕВ, Алексеева ЛГ, Марченко АН, и др. Снижение продукции IgE рекомбинантными пептидами из основных белков аллергенов. *Иммунология*. 2006;2:91-97.
 7. Хаитов РМ, Игнатъева ГА, Сидорович ИГ. *Иммунология*. 2000;430.
 8. Свищевская ЕВ, Шевченко МА, Алексеева ЛГ, и др. Продукция IgG и цитокинов у больных atopическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;1:40-45.
 9. Корниенко АА, Куликовский НН, Сорокатый АЕ. Катетеризация грудного протока в эксперименте. In: Актуальные вопросы топографической анатомии и оперативной хирургии. М., 1977;1:22-26.
 10. Додж М, Кината К, Стинсон К. The Cobb Group. Эффективная работа с Excel / Пер. с. англ., СПб: Питер, 2000;1067.
 11. Гриневиц ЮА, Альферов АН. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. *Лабораторное дело*. 1981;8:493-495.
 12. Костинов МП, Гервасиева ВВ, Балаболкин ИИ. Циркулирующие иммунные комплексы при коревом вакцинальном процессе у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрия*. 1993;36-38.
 13. Алиев СД, Ахундов ИА. Изменения иммунных нарушений при анафилактических реакциях и их коррекция микроэлементами. *Одлар Йурду Университетинин елми вя педагоџи хябярляри*. 2005;14:86-91.

Preparatele entomologice în tratamentul complex al hepatitei virale cronice

¹N. Bacinschi*, ¹V. Ghicavii, ²V. T. Dumbrava, ¹I. Pogonea

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ²Department of Internal Medicine Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
165, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova
27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205414, 205414. E-mail: pharmclin@yahoo.com

Manuscript received November 25, 2011; revised december 05, 2011

The entomological drugs in the treatment complex with chronic viral hepatitis

Entomologic treatment complex preparation in patients with chronic viral hepatitis contributed to the more reduction of asteno-vegetativ, algic and dispeptic syndromes and a semnificative decrease of transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase activities and the total bilirubine level. The reduction of the intensity of lipid-peroxide processes increases synthetic hepatic function and the modulation of immune status.

Key words: entomologic drugs, entoheptin, imuheptin, imupurin, chronic viral hepatitis.

Энтомологические препараты в комплексном лечении хронического вирусного гепатита

Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом способствовало более эффективному устранению астено-вегетативного, болевого и диспептического синдрома, значительному уменьшению активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня общего билирубина. Также отмечалось снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, повышение синтетической функции печени и модуляция иммунного статуса.

Ключевые слова: энтомологические препараты, энтогептин, имугептин, имупурин, хронический вирусный гепатит.

Introducere

Modul actual de viață (stresul, obezitatea, alimentația incorectă, hipodinamia, alcoolul, fumatul, etc.) și starea mediului ambiant pot fi unii dintre factorii de risc, responsabili de dezvoltarea multiplelor maladii ale organelor interne, inclusiv a bolilor hepatice cronice. Conform datelor OMS în ultimele decenii se constată o creștere considerabilă a maladiilor cronice ale ficatului de diferită genă (alcoolică, virală, metabolică, toxică, medicamentoasă, etc.) cu un număr de peste 2 mlrd de bolnavi [1, 2].

Hepatitele virale cronice (B și C, ș. a.) constituie cauza cea mai frecventă a patologiei hepatice în ultimele decenii. Conform datelor OMS, peste 400 mln persoane suferă de hepatita virală B (HVB) și peste 170 mln – de hepatita virală C (HVC). Acestea sunt responsabile de dezvoltarea cirozei și a carcinomului hepatic [2].

Tratamentul și profilaxia maladiilor hepatice este una dintre problemele actuale ale medicinei. Etiologia afecțiunilor hepatice poate fi determinată de factori diverși printre care virusurile, dereglările metabolice și hormonale, acțiunea toxică a diferitor compuși chimici: amine aromatice, solvenți organici, alcool, medicamente (antituberculoase, analgezice, antiinflamatoare nesteroidice, antiepileptice, citostatice, antibiotice, chimioterapice sintetice, amiodarona, antiretrovirale etc.). Tratamentul complex al maladiilor hepatice în conformitate cu concepțiile contemporane include două direcții: terapia etiotropă și patogenetică [1, 3]. Terapia etiotropă prevede utilizarea preparatelor antivirale (interferonilor și preparatelor sintetice) pentru inhibarea replicării agentului patogen și accelerarea eliminării lui. Terapia patogenetică are drept scop corecția farmacologică a verigilor patogenetice universale ale patologiei hepatice cu folosirea grupelor diverse de medicamente, printre care hepatoprotectoarele le revine rolul principal, datorită acțiunii selective asupra ficatului. Hepatoprotectoarele se consideră preparatele capabile să majoreze rezistența hepatocitelor la acțiunea factorilor agresivi, să amplifice funcția antitoxică și să contribuie la restabilirea funcțiilor dereglate ale ficatului. Actualmente în acest aspect sunt studiate un număr impunător de compuși de diferită origine, care pretind să fie incluși în grupa hepatoprotectoarelor [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Astăzi, tot mai variate devin sursele de obținere a unor medicamente noi de o eficacitate mai înaltă și o inofensivitate mai redusă, capabile să influențeze asupra factorilor etiologici și mecanismelor patogenetice cheie ale maladiilor și stărilor patologice. Aceasta se poate realiza prin elucidarea mecanismelor fiziologice și patofiziologice, care permit de a acționa țintit și selectiv asupra verigilor patogenetice sau a potența mecanismele endogene de protecție a organismului. În acest context produsele entomologice reprezintă o direcție absolut nouă a industriei farmaceutice, un domeniu important de studiu experimental și clinic pentru obținerea și implementarea în medicină a preparatelor de această proveniență [9, 10, 11, 12, 13]. Interesul față de insecte și produsele obținute din diferite țesuturi, la diferite etape de dezvoltare a lor, se datorează unei game importante de efecte ce li se atribuie:

antimicrobian, antimicotic, antiviral, antioxidant, hepatoprotector, imunomodulator, antiinflamator, antitumoral, etc. [11, 12, 13, 14, 15].

Scopul studiului constă în determinarea eficacității preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice.

Material și metode

În studiu au fost incluși 80 de pacienți cu hepatite virale cronice B și C. Pacienții au fost investigați conform programului unic, până la tratament și după (3 luni), prin următoarele metode de cercetare: examen clinic general; examen paraclinic (analiza generală a sângelui și trombocitelor; proba cu timol; AlAT, AsAT; bilirubina; protrombina; fosfataza alcalină; glucoza sângelui; imunograma; proteinograma). Pacienții au fost subdivizați în patru loturi: I – martor, care urma tratamentul standard; II - care suplimentau la tratamentul standard entoheptin, câte 1 capsulă de 150 mg de 2 ori/zi, până la mese, timp de 3 luni; III – care utilizau, de rând cu tratamentul standard, imuheptin - câte 2 capsule de 150 mg o dată pe zi, la 2–3 ore după cină, timp de 3 luni; IV – care administrau, în afară de tratamentul standard, imupurin - câte 2 capsule de 150 mg, o dată pe zi, la 2–3 ore după cină, timp de 3 luni. Loturile pacienților examinați au fost comparabile după vârstă (ani), sex și durata maladiei.

Rezultate și discuții

Examinarea clinică a pacienților din lotul martor la începutul tratamentului a relevat prezența sindromului asteno-vegetativ (fatigabilitate, amețeli, labilitate emoțională, tulburări ale somnului) la 12 bolnavi, algic (dureri sub rebordul costal drept) la 20 de pacienți și dispeptic (inapetență, meteorism, grețuri) - la 11 bolnavi. Manifestarea sindroamelor nominalizate la pacienții din loturile II, III și IV era, în general, similară cu cel de control (tab.1). Monitorizarea tabloului clinic după 3 luni de tratament complex cu preparate entomologice a demonstrat o evoluție mai benefică în loturile, în care tratamentul complex s-a suplimentat cu preparate entomologice. Astfel, farmacoterapia complexă cu entoheptin a determinat dispariția sindromului asteno-vegetativ la 75%, algic – la 71,4% și dispeptic la 66,6%, cu imuheptin, respectiv, la 71,7%, 72,7% și 80%, iar cu imupurin, respectiv, la 64,7%, 68,2% și 53,3% (tab.1).

La toți pacienții din lotul martor s-a depistat hepatomegalia, urmând ca după tratament să revină la normă la 4 (20%) dintre ei, iar la 12 (60%) dimensiunile ficatului să se micșoreze. Tratamentul complex cu entoheptin a contribuit la regresia hepatomegaliei, dar fără a atinge dimensiuni normale. În lotul cu imuheptin hepatomegalia s-a constatat la 17 (85%) bolnavi, iar farmacoterapia a determinat revenirea la normă a ficatului la 4 (23,5%) pacienți, în timp ce la restul (76,5%) s-a depistat diminuarea dimensiunilor ficatului. Examinarea clinică a bolnavilor din lotul, care urma să efectueze tratamentul cu imupurin, a relevat prezența hepatomegaliei la 18 (90%) dintre aceștia, urmând ca la finele tratamentului dimensiunile ficatului să revină la normă la 3 (16,6%), iar la restul să se micșoreze.

Tabelul 1

Eficacitatea clinică a entoheptinului, imuheptinului și imupurinelui în tratamentul complex al pacienților cu hepatite cronice virale (n = 20)

Loturile de pacienți	Sindromul asteno-vegetativ		Sindromul algic		Sindromul dispeptic	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Lotul I – tratament standard	12	6 (50%)	20	12 (60%)	11	5 (45,5%)
Lotul II – tratament standard + entoheptin	15	11 (75%)	14	10 (71,4)	12	8 (66,6%)
Lotul III – tratament standard + imuheptin	14	10 (71,4%)	11	8 (72,7%)	15	12 (80%)
Lotul IV – tratament standard + imupurin	17	11 (64,7%)	13	9 (69,2%)	15	8 (53,3%)

Tabelul 2

Influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinelui asupra activității ALAT, AsAT și indicelui De Ritis la pacienții cu hepatite virale cronice (n = 20)

Loturile de pacienți	ALAT (mmol/hl)		AsAT (mmol/hl)		Coeficientul De Ritis	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Lotul I – tratament standard	1,63 ± 0,09	1,26 ± 0,13 p > 0,05	1,08 ± 0,24	0,86 ± 0,12 p > 0,05	0,66	0,68
Lotul II – tratament standard + entoheptin	2,4 ± 0,55	1,03 ± 0,22 p < 0,05	1,2 ± 0,27	0,8 ± 0,25 p < 0,05	0,5	0,78
Lotul III – tratament standard + imuheptin	2,11 ± 0,46	0,8 ± 0,24 p < 0,05	1,15 ± 0,22	0,63 ± 0,1 p < 0,05	0,54	0,79
Lotul IV – tratament standard + imupurin	1,92 ± 0,16	0,89 ± 0,18 p < 0,05	1,48 ± 0,26	0,71 ± 0,17 p < 0,05	0,77	0,8

Analiza rezultatelor obținute relevă faptul că imuheptinul a manifestat cea mai înaltă eficacitate, urmat fiind de entoheptin și, respectiv, imupurin. În aceste condiții toate preparatele entomologice au contribuit la o ameliorare a tabloului clinic, comparativ cu pacienții din lotul I.

Studiul activității transaminazelor la pacienții, care au administrat tratamentul standard a demonstrat o diminuare celei a ALAT de la 1,63 ± 0,09 la 1,26 ± 0,13 mmol/hl (p > 0,05) și AsAT de la 1,08 ± 0,24 la 0,86 ± 0,12 mmol/hl (p > 0,05). În aceste condiții indicele De Ritis n-a suferit modificări – 0,66 până la tratamentul versus 0,68 după (tab. 2). Tratamentul complex cu entoheptin a contribuit la reducerea activității ALAT de 2,3 ori (de la 2,4 ± 0,55 la 1,03 ± 0,22 mmol/hl, p < 0,05), iar a AsAT – de 1,5 ori (de la 1,2 ± 0,27 la 0,8 ± 0,25 mmol/hl, p < 0,05), fapt ce a determinat majorarea indicelui De Ritis de la 0,5 la 0,78. Efecte similare s-au constatat și la pacienții ce au suplimentat la tratamentul standard imuheptin. În acest caz activitatea ALAT s-a redus de 2,6 ori (de la 2,11 ± 0,46 la 0,8 ± 0,24 mmol/hl, p < 0,05), iar a AsAT – de 1,8 ori (de la 1,15 ± 0,22 la 0,63 ± 0,1 mmol/hl, p < 0,05), ceea ce a contribuit la majorarea coeficientului De Ritis de la 0,54 la 0,79. La pacienții, care au urmat tratamentul cu imupurin, s-a relevat o diminuare a activității ALAT de 2,1 ori (de la 1,92 ± 0,16 la 0,89 ± 0,18 mmol/hl, p < 0,05), AsAT - de 2 ori (de la 1,49 ± 0,26 la 0,71 ± 0,17 mmol/hl, p < 0,05), fără modificări esențiale ale indicelui De Ritis (0,77 versus 0,8). Conform datelor obținute putem constata, că preparatele entomologice au influențat benefic asupra sindromului de

citolică cu micșorarea mai accentuată a activității ALAT și majorarea indicelui De Ritis.

Examinarea pacienților din grupurile, incluse în studiu, a relevat un sindrom ușor de colestază. Tratamentul standard timp de 3 luni a contribuit la micșorarea nivelului bilirubinei totale de la 18,48 ± 1,6 până la 14,6 ± 1,45 mcmol/l (p > 0,05), a activității fosfatazei alcaline de la 2900 ± 192 până la 2650 ± 185 mmol/s-l (p > 0,05) și a GGTP – de la 2,68 ± 1,3 până la 2,2 ± 1,22 mmol/s-l (p > 0,05). Incluzerea entoheptinului în tratamentul complex timp de 3 luni a determinat o diminuare a conținutului bilirubinei totale de la 27,8 ± 6,8 până la 22,7 ± 7,5 mmol/s-l (p > 0,05) și o reducere a activității FAL de la 2384 ± 137 până la 2180 ± 167 mmol/s-l (p > 0,05) și a GGTP – de la 1,77 ± 0,35 până la 1,3 ± 0,19 mmol/s-l (p > 0,05). Farmacoterapia complexă cu imuheptin și imupurin a determinat o normalizare a concentrației bilirubinei totale cu o micșorare nesemnificativă a acitivității FAL și GGTP (tab.3).

Pentru aprecierea funcției sintetice a ficatului, importantă pentru evoluția afecțiunilor hepatice cronice, s-a determinat modificarea nivelului proteinelor totale și a protrombinei, care la pacienții examinați s-au dovedit a fi la limitele de jos ale normei. Astfel, după tratamentul complex timp de 3 luni, conținutul proteinelor totale s-a majorat în cazul entoheptinului de la 75,1 ± 2,5 până la 80,0 ± 1,15 g/l, al imuheptinului de la 71,13 ± 2,3 până la 79,6 ± 2,6 g/l și al imupurinelui de la 70,6 ± 2,7 până la 74,8 ± 1,9 g/l. În același timp nivelul protrombinei a crescut după administrarea entoheptinului de la 80,36 ± 4,02 până la 84,0 ± 2,6%, al imuheptinului de la 86,9 ± 4,6 până la 90,3 ± 3,84% și al imupurinelui de la 70,6 ± 2,7 până la 74,8

Tabelul 3

Influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului asupra activității fosfatazei alcaline, gama-glutamyltranspeptidazei și nivelului bilirubinei totale la pacienții cu hepatite virale cronice (n = 20)

Loturile de pacienți	FAI (mmol/s-l)		GGTP (mmol/s-l)		Bilirubina totală (mcmol/l)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Lotul I – tratament standard	2900 ± 192	2650 ± 185 p > 0,05	2,68 ± 1,3	2,2 ± 1,22 p > 0,05	18,48 ± 1,6	14,6 ± 1,45 p > 0,05
Lotul II – tratament standard + entoheptin	2384 ± 137	2180 ± 167 p > 0,05	1,77 ± 0,35	1,3 ± 0,19 p > 0,05	27,8 ± 6,8	22,7 ± 7,5 p > 0,05
Lotul III – tratament standard + imuheptin	2841 ± 258	2200 ± 173 p > 0,05	2,43 ± 0,44	1,54 ± 0,19 p > 0,05	22,94 ± 2,31	18,2 ± 1,45 p < 0,05
Lotul IV –tratament standard + imupurin	3010 ± 269	2640 ± 198 p > 0,05	2,5 ± 0,39	1,9 ± 0,2 p > 0,05	24,1 ± 1,9	19,5 ± 1,6 p < 0,05

± 1,9%. Rezultatele obținute denotă o ameliorare a funcției sintetice a ficatului de rând cu diminuarea sindromului de citoliză și colestatic.

Tratamentul standard timp de 3 luni a determinat o diminuare a nivelului DAM de la 7,2 ± 0,1 până la 6,9 ± 0,13 nmol/l (p > 0,05). În același timp farmacoterapia complexă a pacienților cu hepatite virale cronice, prin suplimentarea preparatelor entomologice, s-a soldat cu o micșorare veridică a conținutului DAM în cazul entoheptinului de la 6,67 ± 0,19 până la 5,97 ± 0,1 nmol/l (p < 0,05), imuheptinului – de la 6,47 ± 0,23 până la 5,9 ± 0,19 nmol/l (p < 0,05) și imupurinului de la 7,1 ± 0,31 până la 6,01 ± 0,19 nmol/l (p < 0,05) (tab 4). Diminuarea proceselor de

peroxidare a lipidelor, relevată prin micșorarea nivelului DAM, poate fi cauzată de antioxidanții hidrosolubili ce se conțin în preparatele entomologice, precum și prin complexul de aminoacizi ce pot contribui la sinteza unor substraturi endogene (glutacion, S-adenozil metionină etc), care vor contribui la creșterea potențialului antioxidant al hepatocitelor.

La pacienții cu hepatite virale cronice s-a cercetat nivelul complexelor imunocirculante și imunoglobulinelor (IgA, IgM, IgG), reieșind din faptul că la preparatele entomologice, îndeosebi la imupurin și imuheptin, s-au depistat proprietăți imunotrope (Pogonea I., 2009, Bacinschi N., 2010). După cura de tratament s-a constatat capacitatea imupurinului și imuheptinului de a reduce conținutul complexelor imunocirculante, respectiv, de la 198,0 ± 18,0 până la 97,0 ± 11,2 U (p < 0,05) și de la 204,8 ± 23,9 până la 137,0 ± 21,2 U (p < 0,05). Studiul concentrației IgA a relevat faptul că aceasta era în limitele normei, dar pe parcursul tratamentului cu preparate entomologice manifesta o tendință de micșorare (tab. 5). Concomitent, la examinarea inițială în loturile ce urmau să administreze imupurin și imuheptin se constata o majorare ușoară a IgG și IgM. Tratamentul timp de 3 luni cu imupurin și imuheptin a contribuit la micșorarea nivelului IgG și IgM. Astfel, imupurinul reducea conținutul IgG de la 22,1 ± 1,9 până la 19,87 ± 1,7 g/l (p > 0,05) și al IgM de la 2,5 ± 0,54 până la 2,21 ± 0,18 g/l (p > 0,05), iar imuheptinul – IgG de la 20,77 ± 2,31 până la 19,1 ± 1,5 g/l (p > 0,05) și IgM de la 2,25 ± 0,54 până la 2,1 ± 0,14 g/l (p > 0,05).

Tabelul 4

Influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului asupra nivelului DAM la pacienții cu hepatite virale cronice (n = 20)

Loturile de pacienți	DAM (nmol/l)	
	Până la tratament	După tratament
Lotul I – tratament standard	7,2 ± 0,1	6,9 ± 0,13 p > 0,05
Lotul II – tratament standard + entoheptin	6,67 ± 0,19	5,97 ± 0,1 p < 0,05
Lotul III – tratament standard + imuheptin	6,47 ± 0,23	5,9 ± 0,19 P < 0,05
Lotul IV –tratament standard + imupurin	7,1 ± 0,31	6,01 ± 0,19 p < 0,05

Tabelul 5

Influența entoheptinului, imuheptinului și imupurinului asupra nivelului complexelor imunocirculante și imunoglobulinelor la pacienții cu hepatite virale cronice (n = 20)

Parametri imunologici	Tratament standard + imuheptin		Tratament standard + imupurin	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Complexele imunocirculante (U)	204,8 ± 23,9	137,0 ± 21,2 p > 0,05	198,0 ± 18,0	97,0 ± 11,2 p < 0,05
IgA (g/l)	3,6 ± 0,11	3,1 ± 0,2 p > 0,05	3,8 ± 0,2	3,18 ± 0,3 p > 0,05
IgM (g/l)	2,25 ± 0,54	2,1 ± 0,14 p > 0,05	2,5 ± 0,54	2,21 ± 0,18 p > 0,05
IgG (g/l)	20,77 ± 2,31	19,1 ± 1,5 p > 0,05	22,1 ± 1,9	19,87 ± 1,7 p > 0,05

Concluzii

1. Includerea preparatelor entomologice în tratamentul complex al pacienților cu hepatite virale cronice a contribuit la o ameliorare marcată a tabloului clinic (sindroamele clinice au dispărut la 10-35% dintre pacienți, mai mult decât în lotul martor, dimensiunile ficatului s-au normalizat la circa 20% pacienți, iar la restul se diminuau esențial).

2. Tratamentul complex al bolnavilor cu hepatite virale cronice cu imuheptin, entoheptin și imupurin a determinat o anihilare semnificativă a sindromului citolitic moderat, dar fără normalizare definitivă, fapt care sugerează necesitatea continuării tratamentului peste 3 luni.

3. La bolnavii cu hepatite virale cronice s-a constatat un sindrom ușor de coleastăză care s-a normalizat în cazul tratamentului complex cu imuheptin și imupurin.

4. Preparatele entomologice, datorită antioxidanților hidrosolubili din componență, au manifestat o capacitate mai mare de diminuare a proceselor de peroxidare a lipidelor (reducerea DAM).

5. Farmacoterapia complexă cu entoheptin, imuheptin și imupurin a pacienților cu hepatite virale cronice a determinat o amplificare a funcției sintetice a ficatului, relevantă prin majorarea nivelului proteinelor totale și a protrombinei, posibil datorită conținutului bogat de proteine și gamei variate de aminoacizi esențiali și non-esențiali.

6. Imupurinel și imuheptinul, datorită proprietăților imunotrope, au contribuit la modularea parametrilor sistemului imun, îndeosebi prin micșorarea complexelor imunocirculante și ale imunoglobulinei G.

Bibliografie

1. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоровья Украины*. 2009;6(1):7-10.

2. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum Ucraina*. 2010;2:13-18.
3. Крамарев СА. Современные гепатопротекторы в гепатологии. *Здоровья Украины*. 2009;1:5-9.
4. Венгеровский АИ. Фармакологические подходы к регуляции функций печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002;1:25-29.
5. Новиков ВЕ, Климкина ЕИ. Возможности фармакологической протекции функций печени. *Вестник Смоленской медицинской Академии*. 2005;3:36-53.
6. Оковитый СВ, Шуленин СН. Клиническая фармакология гепатопротекторов. 2006;80.
7. Полунина ТЕ, Маев ИВ. Место гепатопротекторов в практике интерниста. *Consilium Medicum, Гастроэнтерология*. 2010;1:95-101.
8. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования (пособие для врачей). М., 2011;30.
9. Ciuhrii M, Vernescu S. Entomologia la finele secolului XX. Lucrările celui de-al II-lea Congres „Dezvoltarea în pragul mileniului III”. București, 1999;560-567.
10. Ciuhrii M. Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte. Lucrările simpozionului „Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești”, Târgoviște, 12-13 decembrie 2002;96-103.
11. Cernysh SI, Kim SI, Bekker G, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002;99(20):12628-12632.
12. Cernysh SI, Filatova NA, Cernysh NS. Cytotoxic activity of blow fly *Calliphora vicina* hemocytes. *Journal of Insect Physiology*. 2004;50:777-781.
13. Ершов ФИ. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Москва-Санкт-Петербург, 2008;91.
14. Otvos LJr. Antibacterial peptides isolated from insects. *J.Pept Sci*. 2000;6(10):497-511.
15. Ryu MJ. Activation of NF-kappaB by alloferon through down-regulation of antioxidant proteins and IkappaBalpha. *Mol. Cell, Biochem*. 2008;313(1-2):91-102.
16. Pogonea I, Ghicavii V, Dumbrava VT, ș. a. Eficacitatea tratamentului complex cu imupurin al pacienților cu hepatite cronice de diferită geneză. *Anale științifice. Vol.1 Probleme medico-biologice și farmaceutice. Zilele Universității Chișinău*, 21-23 octombrie. Ed. X-a. 2009;228-231.
17. Bacinschi N. Preparate entomologice cu proprietăți imunotrope. *Curier medical*. 2010; 318(6):3-8.



Aspecte ale acțiunii antioxidante și citoprotectoare ale produsului vegetal Dovisan

V. Gavriluța*, V. V. Ghicavii, L. Cotonet

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205414, 205414. E-mail: pharmclin@yahoo.com
Manuscript received November 11, 2011; revised December 05, 2011

Aspects of antioxidant and citoprotective action of vegetable product Dovisan

Dovisan is pumpkin seed oil produced from local raw materials, rich in tocopherol, vitamins A and C, and Zn and Cu minerals. Dovisan participates in oxidation-reduction processes and is a powerful antioxidant that reduces free radical content. It increases resistance to radiation, the deleted radionuclides, and protects the cells from toxic action.

Key words: Dovisan, pumpkin seed oil, antioxidant, radioprotector, citoprotector.

Аспекты антиоксидантного и цитопротекторного действия растительного препарата Довисан

Препарат «Dovisan» - это растительное масло из семян тыквы, полученный из местного сырья, методом холодного прессования. Благодаря содержанию токоферола, витаминов А, С, минералов цинка и меди, „Dovisan” участвует в окислительно-восстановительных процессах, это мощный антиоксидант, который снижает количество свободных радикалов. Как следствие, повышает устойчивость организма к радиации, удаляет радионуклиды, защищает клетки от их токсичности.

Ключевые слова: Довисан, масло из семян тыквы, антиоксидант, цитопротектор, радиопротектор.

Actualitatea temei

În ultimii ani, problemei terapiei antioxidante și citoprotectoare i se acordă o atenție deosebită de către savanții lumii întregi. Actualmente antioxidanții capătă tot mai multă semnificație în practica medicală, în calitate de preparate de sinestătătoare sau în combinație cu alte substanțe medicamentoase.

Acest fapt este legat de rolul crescut al stresului oxidativ în patogenia majorității afecțiunilor umane, dezvoltării formațiunilor neoplazice, proceselor de îmbătrânire, etc. În rezultatul oxidării peroxidice are loc afectarea celulelor cu formarea radicalilor liberi toxici, substratul țintă al cărora sunt membranele fosfolipidice cu dereglarea metabolismului și în celulele sănătoase ale organismului [1, 2, 3, 4].

Anume din aceste considerente savanții au atras atenție asupra antioxidanților – componenți alimentari, care ajută organismul să se protejeze de dereglările oxidative, utilizate cu scop de prevenire și tratare a afecțiunilor.

Surse de antioxidanți, capabili să blocheze oxidarea peroxidică a lipidelor, sunt un șir de vitamine (tocoferoli, retinoli, vitamina C), acizi grași vegetali, îndeosebi omega 3 și omega 6, aminoacizi, microelemente, ubichinone (coenzima Q) și, mai ales, bioflavonoizi. Majoritatea acestor principii sunt concentrate în componența uleiurilor vegetale obținute din plantele oleaginoase, cum sunt uleiurile din semințe de struguri, semințe de dovleac, miez de nucă, etc.

Datele expuse au stat la baza studiului efectuat.

Scopul studiului: aprecierea eficacității utilizării concomitente a preparatului Dovisan - ulei din semințe de dovleac,

pentru profilaxia și tratamentul complicațiilor radioterapiei la pacienții oncologici, supuși radioterapiei.

În ultimii ani frecvența utilizării radioterapiei în tratamentul bolnavilor oncologici a crescut esențial, respectiv s-a majorat și incidența complicațiilor postradiaționale. În dependență de localizarea procesului neoplazic și, respectiv, a regiunii de iradiere, complicațiile pot apărea la diverse organe și sisteme. Afectarea inflamatorie postiradiantă a porțiunii rectale (rectite) și a regiunilor inferioare a căilor urinare (cistite, uretrite) cu sindrom durabil exprimat, disurie și polachiurie nocturnă, sunt cele mai frecvente complicații ale radioterapiei la bolnavii cu cancer de prostată sau afecțiuni neoplazice ale organelor bazinului mic [5].

Factorii de bază, care contribuie la apariția acestor complicații, sunt localizarea anatomică apropiată a organelor bazinului mic, majorarea dozei de iradiere, intervale insuficiente dintre cursurile de iradiere, sensibilitatea mărită a țesuturilor față de radiația ionizantă, prezența infecțiilor concomitente ale căilor urinare inferioare [6, 7].

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe 20 de pacienți cu cancer al organelor bazinului mic (preponderent cu cancer de prostată), supuși radioterapiei. Vârsta pacienților a variat de la 37 până la 68 de ani (în mediu 51 de ani). În procesul de studiu pacienții au fost repartizați în 2 grupuri. Grupul de bază a fost constituit din 10 pacienți, la care radioterapia a fost efectuată pe fundalul utilizării preparatului Dovisan și grupul martor, format din 10 pacienți, supuși radioterapiei fără utilizarea produsului în

cauză. Dovisanul a fost administrat pe cale rectală, sub formă de microclisme în volum de 20 ml, cu o oră înainte de cura de radioterapie și peroral, câte o linguriță (5 ml) de 2 ori pe zi, cu 2 – 3 zile înainte de inițierea radioterapiei și pe tot parcursul ei.

Radioterapia a fost efectuată cu ajutorul instalației TERABALT (ca sursă a servit Cobaltul-60). Durata medie a ședințelor a fost de 1,5 minute (cu o frecvență de 80 – 90 impulsuri/ședință).

Pacienților cu cancer de prostată li s-a aplicat 30 de ședințe de radioterapie la distanță.

Pe parcursul perioadei de radioterapie, pacienții au fost supuși supravegherii zilnice cu colectarea analizei generale a sângelui și urinei (la începutul și sfârșitul radioterapiei).

Aprecierea eficacității utilizării metodei propuse a fost efectuată în dependență de gradul de manifestare a cistitelor postiradiante la pacienții, supuși radioterapiei regiunii date.

Pentru aprecierea rezultatelor au fost selectați următorii indici:

- timpul apariției simptomelor cistitei (în dependență de numărul de ședințe din cura de radioterapie);
- nivelul de exprimare a simptomelor.

Gradul de exprimare a cistitei postiradiante la pacienții cu cancer de prostată a fost apreciat conform schemei următoare:

Gradul I – dureri periodice neesențiale cu frecvența micțiunilor de până la 5 – 7 ori în 24 de ore.

Gradul II – dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența de până la 8 – 10 ori în 24 de ore.

Gradul III – dureri permanente puternice, care se intensifică în cazul micțiunilor cu frecvența de peste 10 ori în 24 de ore.

De asemenea au fost înregistrate:

- nivelul leucocitemiei și VSH-ului din analiza generală a sângelui;
- conținutul de leucocite, eritrocite, proteine și epitelii în analiza generală a urinei.

Rezultatele studiului

Utilizarea Dovisanului a demonstrat o eficacitate înaltă în profilaxia cistitei postiradiante la pacienții cu cancer de prostată, supuși tratamentului radiologic. Eficacitatea utilizării lui este adevărată prin faptul că complicațiile radioterapiei la pacienții, care au utilizat produsul Dovisan apar cu 6 – 7 zile mai târziu, comparativ cu cei din lotul martor (tab. 1).

Conform rezultatelor din tabelul 1 se constată o frecvență mărită a micțiunilor (aproximativ de 2 ori mai mare) la pacienții din grupul martor. După caracterul lor, ele au fost însoțite de dureri și prevalau în timpul nopții. Suplimentar, la pacienții din acest grup a fost semnalată prezența durerilor permanente de o intensitate înaltă. Aceste fapte denotă o iritare mai pronunțată a mucoasei vezicii urinare.

De asemenea gradul de manifestare al simptomelor cistitei sunt mai manifeste la acești pacienți, comparativ cu cei din grupul de bază (tab. 2).

Din tabelul 2 se observă că 8 pacienți din lotul de bază au prezentat un grad ușor (I) de manifestare a cistitelor, caracterizate doar prin dureri periodice neesențiale în timpul micțiunilor cu o frecvență de până la 5 – 7 ori în 24 de

Tabelul 1

Frecvența apariției complicațiilor radioterapiei la pacienți

Indici și simptome	Grupul martor (n = 10)	Grupul de bază (n = 10)
Timpul apariției simptomelor (numărul de cure de radioterapie)	8 ± 2,3	15 ± 5,24
Frecvența micțiunilor în 24 de ore	10 ± 1	5 ± 1
Nivelul de exprimare a durerilor	permanente puternice	periodice neesențiale

Tabelul 2

Gradul de manifestare al simptomelor cistitei

Gradul de exprimare a cistitei	Grupul martor (n = 10)	Grupul de bază (n = 10)
Gradul I (ușor)	2	8
Gradul II (mediu)	5	2
Gradul III (moderat)	3	0

ore. Iar alți 2 pacienți din acest grup au prezentat un grad mediu (II), caracterizat prin dureri permanente neesențiale în perioada micțiunilor cu frecvența de până la 8 – 10 ori în 24 de ore și nici un pacient nu a fost apreciat cu gradul III de manifestare a cistitei.

Comparativ cu lotul de bază, doar 2 pacienți din lotul martor au prezentat un grad ușor de manifestare a cistitelor, 5 pacienți – un grad mediu și 3 pacienți – un grad moderat de manifestare a cistitelor, caracterizat prin dureri permanente puternice, care se intensificau în timpul micțiunilor cu o frecvență de peste 10 ori în 24 de ore, care a impus stoparea curei de radioterapie pe o perioadă anumită de timp.

Conform rezultatelor obținute s-a stabilit că pacienții din lotul de bază au suportat complicațiile radioterapiei mult mai ușor și absolut toți au urmat cursul până la finele lui. Pe când 3 pacienți din lotul martor, din cauza cistitelor exprimate au fost nevoiți să suspende tratamentul pe o durată de două săptămâni.

Nivelul de leucocite și al VSH la pacienții participanți în studiu și timpul, în care nivelurile lor revin la normă după finisarea curelor de radioterapie, sunt prelucrate statistic și prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Modificările indicilor hemogramei

Nivelul leucocitelor pe μl (mm^3) de sânge	12.000 – 14.000	8.000 – 9.000
Nivelul VSH-ului	28 ± 1,2	10 ± 1,22
Timpul de normalizare a nivelului leucocitelor după administrarea antibioticoterapiei (zile)	8 ± 2,2	3 ± 0,8

Conform rezultatelor din tabelul 3 se determină o diminuare esențială a numărului de leucocite și a nivelului VSH-ului la pacienții din grupul de bază, care în perioada curei de radioterapie au utilizat preparatul Dovisan.

Normalizarea indicilor leucocitelor și VSH-ului după fini-

sarea curelor de radioterapie și utilizarea terapiei antibacteriene la pacienții din grupurile de bază a avut loc la aproximativ a 3-a zi de tratament, iar la cei din grupul martor normalizarea acestor indici a avut loc cu 5 zile mai târziu. Rezultatele analizelor generale ale urinei sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

Modificările în analiza generală a urinei

Indicii din analiza generală a urinei	Grupul martor (n = 10)	Grupul de bază (n = 10)
Numărul leucocitelor	9 ± 1,54	5 ± 1,24
Numărul eritrocitelor	4 ± 1,4	2 ± 1,2
Cantitatea de proteine și celule epiteliale	Multiple	Unice

Atât nivelurile indicilor hematologici, cât și cei urinari confirmă gradul mai ușor de afectare a vezicii urinare postiradiante la pacienții, care în perioada de radioterapie au utilizat preparatul Dovisan.

Discuții

Acțiunea citoprotectoare și antioxidantă a preparatului Dovisan este bazată pe influența principiilor active din componența lui asupra activității celulare. Acizii grași esențiali, fiind absorbiți în organism, sunt încorporați în membrana celulară a diferitelor celule ale organismului uman, respectiv acești acizi influențează funcționarea membranei celulare și chiar a întregii structuri celulare. Acizii $\omega - 3$, ajunși în organism, sunt în directă competiție cu acizii $\omega - 6$ pentru a fi încorporați în membranele celulare. De asemenea ei interferează în procesele naturale ale celulei prin substituția acidului arahidonic din membranele celulare cu diminuarea sintezei tromboxanilor, prostaglandinelor, leucotrienelor, implicate în procesele inflamatoare și alergice din organism. Respectiv, este ameliorată structura membranelor celulare și modulată activitatea unor canale ionice, precum cele voltai-ce de sodiu și calciu. Acizii grași sunt utilizați ca substrat energetic în activitatea lanțului respirator celular, respectiv, sunt majorate depozitele energetice și prevenit procesul de hipoxie celulară. Deasemenea, datorită prezenței principiilor cu proprietăți antioxidante (tocoferoli, vitamine, minerale, flavonoizi) sunt blocați radicalii liberi (formele active ale oxigenului) și diminuată acțiunea lor toxică.

Conclizii

1. Preparatul Dovisan este un produs cu un bogat conținut de principii active cu proprietăți antioxidante și citoprotectoare.
2. Preparatul Dovisan diminuează esențial gradul de manifestare a complicațiilor postiradiante precoce din partea mucoaselor și organelor regiunilor supuse radioterapiei la pacienții oncologici.
3. Dovisanul este bine tolerat de către pacienți (în timpul testărilor nu au fost înregistrate efecte adverse) și poate fi utilizat timp îndelungat.

Bibliografie

1. Halliwell B. Oxydants and human diseases: some new concepts. *Faseb J.* 1987;1:358-364.
2. Mead JF. Free radicals mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. In: Free radicals in molecular biology, aging and disease. New York, 1984;355-379.
3. Абрашитова НФ, Фархутдинов УР, Гибитова ДМ, и др. Свободно-радикальное окисление при неспецифических воспалительных заболеваниях легких и влияние на этот процесс антибиотиков и бронхолитиков. I Российский конгресс по патофизиологии: „Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы”, (17-19 октября). М., 1996;189.
4. Барабой ВА. Роль перекисного окисления липидов в механизме стресса. *Физиологический журнал.* 1989;35(5):85-97.
5. Ролик ИС. Биологические препараты в реабилитации больных раком: руководство для врачей. М.: Арнебия, 2000.
6. Видал. Лекарственные препараты в России. Изд. 15, 2009.
7. Каприн АД, Семин АВ, Костин АА. Эффективность препарата «Канефрон Н» у онкологических больных получающих лучевую терапию на органы малого таза. *Человек и лекарство.* 2007;15(5).
8. Владимиров ЮА. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский Образовательный Журнал.* 2000;6(12):13-19.
9. Зенков НК, Лапкин ВЗ, Меньщикова ЕБ. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука/Интер-периодика, 2001;343.
10. Логинов АС, Матюшин БН. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при ее патологии. *Пат. физиол. и экспер. терапия.* 1996;4:3-6.
11. Меньщикова ЕВ, Зенков НН. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. *Успехи современ. биологии.* 1993;113(4)442-453.
12. Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, Бизенкова МН. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. *Успехи современного естествознания.* 2006;7:29-36.

Cercetările au fost efectuate la catedra Farmacologie și Farmacologie clinică, Secția urologie a Spitalului Clinic Republican și în Secția radioterapie nr. 1 a Institutului de Oncologie, în baza unui proiect al programului de Stat.



Compoziția preparatului:

1 capsulă conține:
Radix Berberidis extractum - 32mg,
Gemmae Betulae extractum - 32 mg.

Proprietăți farmacologice:

- acțiune hepatoprotectoare și colagogă exprimată;
- acțiune antiinflamatoare și diuretică;
- acțiune antiseptică.
- scade nivelul colesterolului și trigliceridelor în sânge.

Indicații terapeutice:

- dischinezia căilor biliare;
- hepatită;
- hepatocolecistită;
- colelitiază necomplicată cu icter;
- glomerulonefrită, pielonefrită, uretrită.
- hipercolesterolemie.

Doze și mod de administrare:

câte 2 capsule 2-3 ori pe zi,
cu 30 de minute înaintea mesei
(timp de 1-2 luni).

BIOZAR

Radix Berberidis extractum
Gemmae Betulae extractum



Ușurează-ți viața!



HEPATOVIT

Silymarinum



Отпускается
без рецепта врача

Препарат природного
происхождения



Rezultat sigur!



Compoziția preparatului:

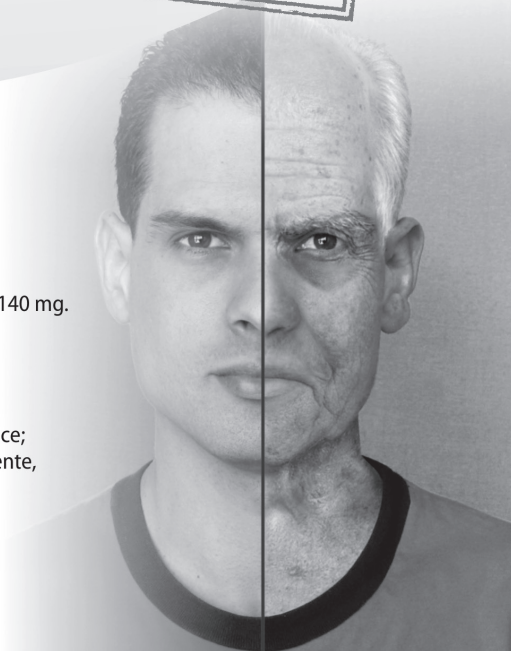
extract din Sylibium Marianum
(cu conținutul de silimarină 65%) – 140 mg.

Indicații terapeutice:

- hepatitele acute și cronice;
- steatoza și ciroza hepatică;
- distrofiile hepatice toxico-metabolice;
- afecțiunile provocate de medicamente, iradiație, toxine, alcool etc.

Doze și mod de administrare:

cîte 1 capsulă 2 ori/ zi
(cura de tratament 1-2 luni).



Compania Farmaceutică
ÎM moldo-americană "Vitapharm-Com" SRL
MD-2012, Republica Moldova,
mun. Chișinău, str. V. Micle, 1/1
tel./fax: (+373 22) 26-03-87; 26-03-88
e-mail: office@vitapharm.md

www.vitapharm.md

VitaPharm[®]com

Preparatul autohton Biozar – medicament eficient în tratamentul steatohepatitei

I. Butorov, L. Podgurschi, S. Butorov, V. Remiș, *Gh. Necula, A. Durnea

Department of Internal Medicine, Medical Clinic of Occupational Diseases
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
56, Puskin Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: 37379060102. E-mail: n_gheorghe@mail.ru
Manuscript received October 03, 2011; revised December 05, 2011

Local drug Biozar – an efficient remedy in the treatment of steatohepatitis

The local drug Biozar – an efficient remedy in the treatment of steatohepatitis 60 patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with acalculous cholecystitis were randomly grouped according to the type of treatment. The study group consisted of 35 patients who received local standard therapy and Biozar and the control group, 25 patients who received only standard therapy. In the 8-week program the complex treatment coupled with Biozar showed a positive influence on the dyspeptic and pain syndromes, each showing a severity status 1,2 times lower than the control group, clearly improved liver function and normalized the lipid components helping to reduce the atherogenicity index.

Key words: Biozar, steatohepatitis, inflammation, dyslipidemia, cytotoxic and cholestatic syndromes.

Отечественный препарат Биозар – эффективное средство в лечении стеатогепатита

В исследование были включены 60 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом ассоциированным с калькулезным холециститом. В зависимости от применяемого лечения методом случайного отбора, больные были разделены на две группы: основная – 35 пациентов, которые получали базисную терапию и Biozar; контрольная группа – 25 пациентов, которые получали только базисную терапию. Лечение продолжалось в течение 8 недель. Комплексное лечение с включением Biozar повлияло более значительно на болезненный и диспепсический синдромы (средняя степень тяжести обоих синдромов было в 1,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой), что способствовало улучшению функционального состояния печени и коррекции липидных компонентов сыворотки, что способствовало достоверному уменьшению индекса атерогенности.

Ключевые слова: Biozar, стеатогепатит, диспепсия, холецистит.

Introducere

În ultimii ani, hepatologii din lumea întreagă manifestă un interes deosebit față de steatohepatita de origine non-alcoolică (SHNA), definiție care presupune următoarele condiții: detectarea incluziunilor predominant macroveziculare grăsoase în ficat, prezența semnelor de inflamație hepatică parenchimatosa și lipsa în anamneza vieții a întrebunțării îndelungate de alcool etilic în doze toxice [1, 2, 3]. Pentru tratamentul SHNA au fost implementate preparate medicamentoase care acționează asupra diferitor verigi patogenice ale SHNA, însă terapia medicamentoasă a SHNA încă nu este stabilită. Strategia terapeutică include 2 direcții principale: măsuri terapeutice îndreptate spre reducerea masei corporale; corijarea dereglărilor metabolice: insulinorezistența, stresul oxidativ, hiperlipidemia [4, 5]. Spectrul larg de preparate cu influență asupra factorilor patogenici ai SHNA și absența unei abordări unice de tratament al patologiei date determină necesitatea studiilor ulterioare cu scopul de a evalua eficacitatea diferitor substanțe farmacologice și a perfecționa schemele actuale de tratament.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu steatohepatită non-alcoolică, asociată cu colecistită necalculoasă. Dintre ei –

femei – 38 (63,3%) și bărbați – 22 (36,7%). Vârsta bolnavilor varia între 27 și 60 de ani.

Pentru aprecierea stării funcționale a ficatului s-a examinat activitatea în serul sanguin a enzimelor hepatice alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), fosfataza alcalină (FA), gama-glutamyl-transpeptidaza (GGTP). La toți bolnavii au fost determinate cantitățile componentelor lipidici în ser: valoarea totală a lipidelor, colesterolul, trigliceridele, lipoproteinele de densitate foarte mică (VLDL), de densitate mică (LDL) și de densitate mare (HDL).

Pentru aprecierea tonusului și a motilității vezicii biliare și a sfincterelor căilor biliare extrahepatice s-a efectuat sondarea duodenală multifracționată (SDMF) după metoda clasică. Concomitent s-a stabilit volumul și timpul de eliminare a cinci porții de bilă. Mai mult ca atât, s-a calculat expulzia efectivă din vezica biliară (EEVB) și eliminarea efectivă din ficat (EEF), indicele presiunii secretorii a ficatului (IPSF). De asemenea, s-au studiat calitățile fizice ale bilei: transparența, consistența, densitatea relativă, prezența precipitatului mucos în porțiile conținutului duodenal. La examenul microscopic al probelor obținute prin SDMF s-a determinat cantitatea în câmpul de vedere al leucocitelor, eritrocitelor, celulelor epiteliale, cristalelor de colesterol, granulelor de bilirubinat de calciu și al microliților.

Conform aprecierii vizuale a funcțiilor de contracție și de rezervă ale vezicii biliare, s-a efectuat examenul ultrasonor în

dinamică a acesteia (până la ingestia hranei, după 15 și 60 de minute de la ingestia a 2 gălbenușuri de ou). După 15 minute de la ingestia a 2 gălbenușuri de ou, la persoanele condiționat sănătoase volumul vezicii biliare era de 68,0 - 72,0% din volumul inițial, adică de până la ingestia hranei (60,5 ± 2,5 ml); după 60 de minute - 54,0 - 58,0% (48,5 ± 3,0 ml). Conform acestor date s-a apreciat tipul disfuncției vezicii biliare.

De asemenea, s-a efectuat examenul ultrasonor al vezicii biliare și al ficatului.

În dependență de tipul de tratament aplicat, prin metoda de selecționare aleatorie simplă, pacienții au fost distribuiți în 2 loturi: lotul de bază - 35 de bolnavi, care au administrat terapia de bază și preparatul autohton Biozar („VitaPharma” S.R.L., Republica Moldova) câte 2 capsule de 3 ori pe zi, cu 30 de minute înaintea mesei; lotul martor - 25 de pacienți, care au administrat doar terapia de bază. Tratamentul a durat 8 săptămâni. Adițional la documentația inițială, pentru toți pacienții s-au completat fișe individuale de evidență, în care s-au înregistrat rezultatele monitorizărilor clinice, de laborator, ultrasonografice efectuate primar; după 3 zile - evaluarea criteriilor de includere/excludere; la 4 săptămâni de studiu - studierea eficacității și toleranței Biozar-ului; la 8 săptămâni - evaluarea finală a tratamentului. Eficacitatea tratamentului a fost stabilită prin consensul comun al medicului și pacientului, a uneia din 3 variante: bună (fără acuze), satisfăcătoare (acuze minore), absentă (persistă acuze primare, abandonarea tratamentului).

Rezultate și discuții

La majoritatea bolnavilor predominau simptomele dispeptice în tabloul clinic al patologiei studiate. Din acest motiv noi am studiat influența tratamentului în primul rând asupra sindromului dispeptic. În lotul de bază, manifestările sindromului dispeptic au dispărut la 24 (68,6%), au diminuat la 8 (22,8%) și s-au modificat la 3 (8,6%) pacienți. În lotul martor, aceste manifestări au dispărut la 10 (40,0%), au diminuat la 8 (32,0%) și nu s-au schimbat semnificativ la 5 (20,0%) pacienți, iar la 2 (8,0%) pacienți s-au accentuat. În ambele loturi simptomele sindromului dispeptic erau de gravitate medie.

La pacienții loturilor de bază și martor până la debutul tratamentului, exprimarea semnelor de bază ale SHNA practic a fost identică ($p > 0,1$), însă evoluția lor pe parcursul tratamentului s-a deosebit evident în lotul de bază față de lotul martor.

La finele tratamentului, simptomele clinice ale pacienților din lotul de bază au regresat semnificativ mai rapid în comparație cu aceleași simptome la pacienții lotului martor. Astfel, unele simptome, cum ar fi meteorismul și eritemul palmar, au diminuat în intensitate după 4 săptămâni de tratament de 1,8 și 2,8 ori, iar după 8 săptămâni - au dispărut complet. La pacienții care au administrat Biozar, durerea și disconfortul în hipocondrul drept după 4 săptămâni de tratament s-a micșorat de 1,8 și 2,2 ori, respectiv; după 8 săptămâni de tratament simptomele respective au dispărut la toți pacienții din lotul de bază. În lotul martor durerea și disconfortul în hipocondrul drept s-a micșorat de 1,2 și 1,4 ori, respectiv, după 4 săptămâni de tratament, iar după 8 săptămâni - de 2,6

și 3 ori, respectiv, diferențele de date inițiale fiind neveridice statistic. Slăbiciunea generală la bolnavii din lotul de bază a diminuat de la 2,5 ± 0,2 până la 1,9 ± 0,1 (de 1,3 ori, $p < 0,05$) după 4 săptămâni de tratament și până la 0,3 ± 0,01 (de 8,3 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni de tratament. În lotul martor, slăbiciunea generală a diminuat de la 2,6 ± 0,1 până la 2,0 ± 0,3 (de 1,3 ori, $p > 0,1$) după 4 săptămâni de tratament și până la 0,9 ± 0,3 (de 2,9 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni.

Analiza datelor clinice după 8 săptămâni de tratament a demonstrat că includerea Biozar-ului în tratamentul de bază a contribuit la regresia completă a simptomelor eritemului palmar și meteorismului, pe când aceste simptome au continuat să persiste la pacienții care administrau tratamentul de bază.

Analiza rezultatelor obținute la studierea simptomelor sindromului dispeptic a relevat superioritatea tratamentului de bază suplimentat cu Biozar, în comparație cu administrarea doar a tratamentului de bază.

Pe fundalul tratamentului de bază asociat cu Biozar, hepatomegalia a diminuat de la 2,5 ± 0,3 până la 1,6 ± 0,2 cm (de 1,6 ori, $p < 0,05$) și până la 0,2 ± 0,13 cm (de 12,5 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La pacienții lotului martor, care administrau doar tratamentul de bază, hepatomegalia a diminuat de la 2,4 ± 0,2 până la 1,7 ± 0,4 cm (de 1,4 ori, $p > 0,1$) și până la 1,2 ± 0,2 cm (de 2 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

La pacienții incluși în studiu am evaluat influența comparativă a tratamentului suplimentat cu Biozar și a tratamentului standard asupra parametrilor SDMF.

Până la inițierea tratamentului, la bolnavii studiați au fost mărite esențial volumul și viteza de obținere a porției A-duodenale. Modificarea statistic veridică a acestor parametri nu a fost obținută atât la aplicarea tratamentului standard, cât și la administrarea Biozar-ului, adică a avut loc doar o tendință spre micșorarea parametrilor volumului și al vitezei de eliminare a conținutului duodenal în prima fază a SDMF fără a atinge limitele normei.

Am studiat influența diferitor scheme de tratament asupra parametrilor SDMF la 42 de bolnavi cu predominarea sindromului dureros asupra celui dispeptic. Inițial, la toți pacienții s-a înregistrat diminuarea veridică a volumului și vitezei de eliminare a porției A-duodenale și majorarea perioadei de obținere a acestei porții.

Ambele scheme terapeutice aplicate au determinat creșterea timpului de obținere a primei porții în loturile respective, cât și majorarea perioadei de eliminare a acesteia. În pofida acestui fapt, la momentul externării din staționar, volumul porției A-duodenale la bolnavii, care administrau tratamentul standard, suplimentat cu Biozar, s-a majorat până la 22,5 ± 1,2 ml, viteza de eliminare a acesteia - până la 5,9 ± 0,3 ml/5 min, perioada de obținere a acesteia - până la 20,7 ± 1,3 min ($p < 0,05$ între indicii inițiali și cei de la finele tratamentului). La bolnavii din lotul martor indicatorii respectivi la sfârșitul tratamentului erau egali cu 20,8 ± 1,3 ml, 4,3 ± 0,2 ml/5 min și 23,7 ± 1,2 min, diferențele cu datele inițiale fiind statistic neveridice.

Datele obținute de noi indică la faptul că viteza de eliminare a primei porții a SDMF a fost veridic mai mare la

Tabelul 1

Dinamica parametrilor stării funcționale a ficatului sub influența tratamentului

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
AST (u/l)	75,5 ± 3,7	41,2 ± 3,9***	30,1 ± 3,8***	76,3 ± 3,6	62,4 ± 3,8	49,3 ± 3,1**
ALT (u/l)	56,6 ± 3,2	46,8 ± 4,9**	24,8 ± 3,1***	57,8 ± 3,6	45,3 ± 4,9	40,9 ± 3,8**
Bilirubina generală (mcml/l)	31,1 ± 3,8	18,2 ± 3,2**	14,8 ± 3,7***	32,4 ± 3,9	27,6 ± 3,8	23,5 ± 4,1*
FA (u/l)	271,3 ± 5,8	238,9 ± 5,7	201,8 ± 6,1*	269,8 ± 5,5	244,5 ± 5,7	228,3 ± 5,6*
GGTP (g/l)	75,2 ± 2,8	62,8 ± 2,7	46,8 ± 3,1**	75,4 ± 3,1	70,9 ± 3,0	64,3 ± 3,2
Proteina generală (g/l)	58,9 ± 1,8	62,7 ± 1,9	64,0 ± 1,5	59,7 ± 2,0	61,6 ± 2,1	61,8 ± 2,3
Albuminele (%)	42,3 ± 2,1	49,3 ± 1,7	50,8 ± 1,9*	42,8 ± 2,3	44,6 ± 2,1	45,3 ± 2,2
Globulinele (%):						
α1	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,2
α2	7,4 ± 0,6	7,6 ± 0,4	7,9 ± 0,8	7,3 ± 0,5	7,5 ± 0,4	7,6 ± 0,6
β	13,2 ± 1,5	13,8 ± 1,5	13,8 ± 1,4	13,0 ± 1,6	13,2 ± 1,5	13,4 ± 1,6
γ	35,7 ± 2,8	30,4 ± 2,1	25,1 ± 1,6*	35,1 ± 2,9	36,5 ± 2,4	32,7 ± 1,8

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

Tabelul 2

Dinamica fracțiilor lipidice ale serului sanguin sub influența schemelor terapeutice aplicate

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
Colesterolul general (mmol/l)	7,93 ± 0,31	6,81 ± 0,35*	6,41 ± 0,29***	7,41 ± 0,29	7,02 ± 0,30	6,89 ± 0,41
Trigliceridele (mmol/l)	2,98 ± 0,27	2,54 ± 0,31	1,12 ± 0,28***	2,88 ± 0,26	2,70 ± 0,27	2,57 ± 0,28
HDL (mmol/l)	0,91 ± 0,10	1,03 ± 0,12	1,16 ± 0,08*	0,94 ± 0,13	0,95 ± 0,15	0,94 ± 0,19
LDL (mmol/l)	6,12 ± 0,21	5,29 ± 0,34*	4,95 ± 0,14**	5,71 ± 0,24	5,63 ± 0,21	4,88 ± 0,15**
VLDL (mmol/l)	1,31 ± 0,09	1,28 ± 0,07	1,12 ± 0,08*	1,39 ± 0,08	1,35 ± 0,07	1,29 ± 0,09
Indicele de aterogenitate (u.c.)	6,24 ± 0,16	5,19 ± 0,17***	4,03 ± 0,15***	6,31 ± 0,21	5,93 ± 0,24	5,38 ± 0,23**

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01 * - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

pacienții din lotul de bază în comparație cu cei din lotul martor. Dinamica pozitivă a indicilor primei faze a SDMF la bolnavii din lotul de bază, din punctul nostru de vedere, a fost obținută din contul efectului spasmolitic al Biozar-ului asupra sfincterului Oddi.

Până la începerea tratamentului, la toți bolnavii s-a determinat majorarea perioadei de eliminare a bilei vezicale, volumul acesteia fiind în limitele normei, fapt care determină diminuarea EEVB. La bolnavii cu predominarea sindromului algic până la inițierea tratamentului perioada de obținere a bilei din vezică era diminuată, volumul bilei nu devia de la normă, iar EEVB era majorată. Analiza dinamicii datelor obținute la studierea bilei vezicale a demonstrat că sub influența tratamentului suplimentat cu Biozar are loc reducerea veridică a perioadei de eliminare a bilei din vezica biliară (până la 25,8 ± 1,5 min, p < 0,05) și creșterea EEVB (până la 12,5 ± 1,5 min, p < 0,05) fără o oarecare influență asupra dinamicii porției B. Tratamentul standard, de altfel, a manifestat o influență neînsemnată, însă pozitivă, asupra perioadei de obținere a porției B și asupra EEVB. La bolnavii cu predominarea sindromului doloar a fost obținută o dinamică pozitivă a duratei fazei a patra a EEVB și SDMF sub influența ambelor scheme de tratament, însă ambii indici s-au ameliorat mai semnificativ în cazul asocierii preparatului Biozar la tratamentul standard.

Parametrii fazei a cincea a SDMF nu erau schimbați veridic la debut, iar tratamentul aplicat în ambele loturi nu au avut un oarecare impact veridic asupra acestui indice. Indicele PSF a diminuat până la 95,4 ± 3,2% (p < 0,05) sub influența tratamentului administrat în lotul de bază, iar în lotul martor acest indice nu a manifestat modificări statistic veridice.

La bolnavii cu predominarea sindromului dureros IPSF s-a majorat veridic în lotul de bază (49,9 ± 1,3%; p < 0,05), pe când în lotul martor acest indice a avut dinamică ne semnificativă statistic (40,1 ± 1,4%; p > 0,1).

Analiza dinamicii proprietăților fizice ale conținutului duodenal sub influența tratamentului administrat a arătat că la finele tratamentului s-a depistat o transparență normală a porției B la 31 de pacienți (88,5%) din lotul de bază și la 11 pacienți (44,0 %) din lotul martor; densitatea relativă a porției B s-a normalizat la 29 de pacienți (82,8 %) din lotul de bază și la 10 pacienți (40,0 %) din lotul martor. O dinamică pozitivă mai semnificativă a proprietăților fizice ale porției B a conținutului duodenal la bolnavii din lotul de bază indică indirect asupra ameliorării proprietăților biochimice ale bilei în urma acțiunii Biozar-ului.

La examenul microscopic al porțiilor prelevate în urma SDMF s-a depistat o influență pozitivă a tratamentului asupra conținutului de cristale de colesterol și al granulelor

Tabelul 3

**Dinamica citokinelor serice la pacienții cu SHNA
pe fundalul tratamentului cu diferite scheme farmacologice (M ± m)**

Indice	Lotul de bază (n = 35)			Lotul martor (n = 25)		
	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni	Inițial	La 4 săptămâni	La 8 săptămâni
IL-1 β , pg/ml	248,7 ± 8,4	164,2 ± 6,2***	96,4 ± 5,2***	253,6 ± 7,9	189,7 ± 6,1***	136,8 ± 5,8***
IL-8, pg/ml	91,6 ± 5,3	71,8 ± 4,2**	57,4 ± 4,3***	92,7 ± 4,8	83,4 ± 5,1	76,3 ± 5,6*
TNF α pg/ml	48,4 ± 2,2	31,6 ± 2,7***	20,7 ± 2,5***	50,3 ± 2,5	46,8 ± 2,7	39,5 ± 2,8*

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; * - p < 0,001 – diferențele față de indicii inițiali sunt statistic veridice.

de bilirubinat de calciu în porția B. Astfel, după finisarea tratamentului, la 8 pacienți (22,8%) din lotul de bază se păstra cantitatea mărită de cristale de colesterol și la 5 pacienți (14,2%) – granulele de bilirubinat de calciu. În lotul martor acești indici erau de 12 (48,0%) și 9 (36,0%) pacienți, respectiv.

Din datele prezentate în tabelul 1 se poate vedea că în procesul tratamentului la pacienții din ambele loturi s-a manifestat o tendință moderat pozitivă de scădere a ALT, AST și a bilirubinei la sfârșitul primelor 4 săptămâni de tratament, însă aceasta a fost mai pronunțată la pacienții tratați cu Biozar. Astfel, după primele 4 săptămâni de tratament, atât în lotul de bază, cât și în lotul martor a avut loc diminuarea semnificativă a indicilor AST, ALT și ai bilirubinei generale, dar caracterul schimbărilor a fost diferit în dependență de tratamentul aplicat. În lotul bolnavilor care au administrat Biozar, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 75,5 ± 3,7 până la 41,2 ± 3,9 u/l (de 1,8 ori, p < 0,001), după 8 săptămâni – până la 30,1 ± 3,8 u/l (de 2,5 ori, p < 0,001); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 56,6 ± 3,2 până la 46,8 ± 4,9 u/l (de 1,2 ori, p < 0,001), după 8 săptămâni – până la 24,8 ± 3,1 u/l (de 2,3 ori, p < 0,001). În lotul martor, care a administrat doar tratamentul de bază, AST a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 76,3 ± 3,6 până la 62,4 ± 3,8 u/l (de 1,2 ori, p > 0,1), după 8 săptămâni – până la 49,3 ± 3,1 u/l (de 1,5 ori, p < 0,01); ALT a diminuat după 4 săptămâni de tratament de la 57,8 ± 3,6 până la 45,3 ± 4,9 u/l (de 1,2 ori, p > 0,1), după 8 săptămâni – până la 40,9 ± 3,8 u/l (de 1,4 ori, p < 0,001).

Datele prezentate în tabelul 1 relevă faptul că sub influența tratamentului administrat s-a obținut o tendință neveridică de majorare a proteinei generale în ser la bolnavii din ambele loturi. Conținutul de albumine s-a majorat veridic doar la bolnavii din lotul martor, iar în lotul martor acest indice a avut tendință neînsemnată spre normalizare. Îmbunătățirea funcției de sinteză proteică a ficatului la pacienții din lotul de bază este argumentată și de reducerea veridică a γ -globulinelor în serul sanguin, pe când în lotul martor concentrația acestora în ser s-a micșorat neveridic. Nivelurile α_1 -, α_2 - și a β -globulinelor nu au deviat semnificativ pe parcursul tratamentului, probabil, din cauza că și până la tratamentul acestora nu se deosebeau semnificativ de norme.

Activitatea FA serice s-a normalizat la bolnavii din ambele loturi după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului. În același timp indicele GGTP serice a diminuat veridic și a atins limitele normei doar în lotul martor (tab. 1).

Indicii bilirubinei generale au avut dinamica pozitivă atât la bolnavii din lotul de bază, cât și la cei din lotul martor, însă

aceștia se deosebeau semnificativ în dependență de tratamentul aplicat. Astfel, la bolnavii lotului de bază bilirubina generală a diminuat de la 31,1 ± 3,8 până la 18,2 ± 3,2 mcmol/l (de 1,7 ori, p < 0,01) și până la 14,8 ± 3,7 mcmol/l (de 2,1 ori, p < 0,001) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. La bolnavii lotului martor bilirubina generală a diminuat de la 32,4 ± 3,9 până la 27,6 ± 3,8 mcmol/l (de 1,1 ori, p > 0,1) și până la 23,5 ± 4,1 mcmol/l (de 1,3 ori, p < 0,05) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

Monitorizarea indicilor de laborator ai sindromului citolitic a demonstrat o scădere mai semnificativă și înalt veridică a activității AST și a valorilor ALT pe fundalul terapiei cu Biozar la sfârșitul a 8 săptămâni de tratament în lotul de bază. În tabelul 2 este prezentată dinamica fracțiilor lipidice ale serului sanguin sub influența schemelor terapeutice aplicate.

La bolnavii din ambele loturi indicii lipidelor serice s-au ameliorat, însă predominant în lotul de bază – care administra Biozar-ul.

Analizând conținutul de IL-1 β la bolnavii din studiu, înainte de inițierea tratamentului, am stabilit majorarea veridică a acestui mediator de 2,6 ori la bolnavii din lotul de bază și de 2,7 ori la bolnavii din lotul martor în comparație cu persoanele condiționat sănătoase. La aprecierea concentrației TNF- α am determinat nivelul majorat al citokinei la 54,3 % dintre bolnavii din lotul de bază – 48,42 ± 2,24 pg/ml, în lotul martor concentrația medie a fost de 50,34 ± 2,5 pg/ml. A fost stabilit că valorile IL-1 β , IL-8 și TNF- α se majorau direct proporțional cu activitatea procesului inflamator, fapt care vorbește despre relația directă dintre nivelul de producere a acestor citokine și gradul de activitate necro-inflamatorie a steatohepatitei.

Concentrația citokinelor în serul sanguin la pacienții cu SHNA și evoluția ei pe parcursul perioadei de tratament este prezentată în tabelul 3.

Din datele prezentate în tabelul 3 se observă că înainte de începerea terapiei nivelurile tuturor citokinelor proinflamatorii erau majorate la pacienții ambelor loturi. Pentru toate citokinele studiate s-a relevat o corelație directă între nivelurile lor crescute și gradul de severitate al sindromului citolitic. Trebuie remarcat faptul că ambele scheme de tratament au determinat reducerea citokinelor proinflamatorii, însă dinamica mult mai semnificativă a IL-1, IL-8 și TNF α a fost atinsă la pacienții tratați cu Biozar. Astfel, concentrația IL-1 β s-a redus de la 248,7 ± 8,4 până la 164,2 ± 6,2 pg/ml (de 1,5 ori, p < 0,001) și până la 96,4 ± 5,2 pg/ml (de 2,6 ori, p < 0,001) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. În lotul de bolnavi, care au utilizat tratamentul de bază, indicii analizat

s-a micșorat de 1,3 (de la $253,6 \pm 7,9$ până la $189,7 \pm 6,1$ pg/ml, $p < 0,001$) și 1,8 (până la $136,8 \pm 5,8$, $p < 0,001$) ori după 4 și 8 săptămâni, respectiv. După 4 săptămâni de tratament cu Biozar, concentrația serică de IL-8 s-a micșorat de la $91,6 \pm 5,3$ până la $71,8 \pm 4,2$ pg/ml (de 1,3 ori, $p < 0,01$) și până la $57,4 \pm 4,3$ pg/ml (de 1,6 ori, $p < 0,001$) după 8 săptămâni; la bolnavii lotului martor indicele dat s-a micșorat de 1,1 (de la $92,7 \pm 4,8$ până la $83,4 \pm 5,1$ pg/ml, $p > 0,1$) și 1,2 (până la $76,3 \pm 5,6$, $p < 0,05$) ori după 4 și 8 săptămâni, respectiv. La bolnavii din lotul de bază concentrația TNF α s-a micșorat de la $48,4 \pm 2,2$ până la $31,6 \pm 2,7$ pg/ml (de 1,5 ori, $p < 0,001$) și până la $20,7 \pm 2,5$ pg/ml (de 2,3 ori, $p < 0,001$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv; în lotul martor – de la $50,3 \pm 2,5$ până la $46,8 \pm 2,7$ pg/ml (de 1,1 ori, $p > 0,1$) și până la $39,5 \pm 2,8$ pg/ml (de 1,3 ori, $p < 0,05$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv.

În studiul nostru am monitorizat modificările indicilor stresului oxidativ (DAM, SOD, FF, AAT) în serul pacienților cu SHNA. La pacienții din lotul de bază, tratați cu Biozar, nivelul inițial al DAM a constituit $6,31 \pm 0,14$ nmol/ml, care a diminuat pe fundalul tratamentului până la valoarea $5,08 \pm 0,12$ nmol/ml (cu 19,5%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor – de la $6,30 \pm 0,15$ până la $5,73 \pm 0,12$ nmol/ml, (cu 9,0%, $p < 0,01$). Pe parcursul tratamentului s-a observat dinamica pozitivă a nivelului CAT în ambele loturi, însă indicii au fost diferiți în dependență de tratamentul efectuat. La pacienții din lotul de bază conținutul CAT în ser a constituit $28,91 \pm 1,52$ nmol/ml, care s-a redus după cura de tratament până la $19,37 \pm 1,48$ nmol/ml (cu 32,9%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor s-a micșorat de la $29,13 \pm 1,60$ până la $24,64 \pm 1,61$ nmol/ml (cu 15,4%, $p > 0,1$), sau de 2 ori mai puțin decât în lotul de bază. Indicele AAT s-a majorat pronunțat – de la $1,33 \pm 0,01$ până la $1,56 \pm 0,01$ uc (cu 5%, $p < 0,001$) la pacienții din lotul de bază, iar la cei din lotul martor, majorarea a fost minoră – de la $1,35 \pm 0,01$ până la $1,36 \pm 0,01$ uc (cu 0,7%, $p > 0,1$). Dinamica analogică s-a observat și în evoluția factorului F (FF) – starea antioxidantă a sângelui, care determină influența enzimelor asupra lipoperoxidării. La pacienții din lotul de bază FF a diminuat de la $3078,52 \pm 51,28$ până la $2586,46 \pm 55,38$ nmol/l (cu 15,9%, $p < 0,001$), iar la pacienții din lotul martor – de la $3089,42 \pm 50,25$ până la $2943,36 \pm 71,24$ nmol/l (4,7%, $p > 0,1$).

Datele obținute pe parcursul studiului permit să concluzionăm că farmacoterapia cu Biozar contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor peroxidării lipidelor, care se manifestă prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant în serul sanguin.

Datele examenului ultrasonografic indică la evoluția pozitivă a dimensiunilor și structurii ficatului pe fundalul terapiei în ambele loturi, însă calitatea acestor schimbări se deosebea vădit în dependență de farmacoterapia aplicată. La majoritatea bolnavilor, care administrau Biozar s-a înregistrat micșorarea în dimensiuni a lobului hepatic drept, mai accentuat a dimensiunii antero-posterioare de la $137,5 \pm 7,1$ până la $117,2 \pm 6,3$ mm (de 1,2 ori, $p < 0,05$) după 4 săptămâni și până la $92,2 \pm 6,1$ mm (de 1,5 ori, $p < 0,001$)

după 8 săptămâni de tratament. Analogic lobului drept au avut loc schimbări și în dimensiunile lobului stâng, care s-au micșorat de la $103,3 \pm 7,9$ până la $82,6 \pm 5,2$ mm (de 1,3 ori, $p < 0,05$) și până la $65,4 \pm 7,3$ mm (de 1,6 ori, $p < 0,01$) după 4 și 8 săptămâni de tratament, respectiv. În lotul martor de bolnavi s-au înregistrat schimbări ale indicilor ultrasonografici ai SHNA, însă acestea erau neînsemnate din punct de vedere statistic ($p > 0,1$). Indicii care caracterizează densitatea ficatului (ecogenitatea, omogenitatea parenchimului și impedanța) s-au micșorat de 2,1; 2,3 și 2,6 ori, respectiv, în baza tratamentului cu Biozar și de 1,6; 1,2 și 1,2 ori, respectiv, la finele studiului.

Analiza eficacității clinice a diferitor scheme de tratament după 4 și 8 săptămâni a demonstrat, că în ambele loturi s-a constatat o evoluție pozitivă a tabloului clinic, însă datele pacienților din lotul de bază diferă de cele din lotul martor.

Astfel, după 4 săptămâni de tratament, la pacienții care au suplimentat Biozar s-a constatat o eficiență clinică în 83,3% cazuri, pe când în lotul bolnavilor, care au administrat tratament standard, eficiență clinică s-a înregistrat doar în 80% cazuri. Efectul clinic pozitiv al tratamentului a lipsit în 16,7% cazuri din lotul de bază și în 20% cazuri din lotul martor. După 8 săptămâni, în lotul de bază efectul clinic al tratamentului a fost bun în 90% cazuri și satisfăcător în 10% cazuri, pe când în lotul martor efectul clinic a fost bun în 72%, satisfăcător în 20% și absent în 8% cazuri.

Includerea Biozar-ului în terapia SHNA contribuie la suspendarea mai rapidă a simptomelor clinice și ultrasonografice ale SH. Preparatul, de asemenea, normalizează raportul POL-SAO prin diminuarea producerii DAM și majorarea activității CAT și, ca urmare, majorarea AAT a serului sanguin.

Concluzii

1. Tratamentul complex cu includerea preparatului autohton Biozar a influențat mai evident sindroamele dispeptic și dureros (media stării de gravitate a ambelor sindroame era de 1,2 ori mai joasă în comparație cu lotul martor).

2. Aminoacizii, care intră în componența Biozar-ului, ameliorează metabolismul lipidic, glucidic și proteic, favorizează funcția detoxifiantă a ficatului, ameliorează evident indicii biochimici care caracterizează sindroamele citolitice și colestatice. Prezintă lipsa efectelor adverse, fapt care este important pentru administrarea Biozar-ului atât cu scop terapeutic, cât și profilactic.

3. La finalizarea administrării preparatului autohton Biozar în componența terapiei de bază s-a obținut ameliorarea evidentă a stării funcționale a ficatului și corijarea componentelor lipidelor serice, fapt care a favorizat diminuarea veridică a indicelui de aterogenitate, ceea ce argumentează posibilitatea și eficiența administrării acestui preparat în leziunile difuze ale ficatului.

4. Menținerea concentrațiilor serice majorate ale IL-1, IL-8 și TNF α după finalizarea tratamentului vorbește despre păstrarea activității procesului inflamator și despre necesitatea efectuării tratamentului ulterior.

Bibliografie

1. Adams Leon A, Keith Paul A, Lindor D. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;29:172.
2. Dumbravă V-T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005;334.
3. Patton HM, Sirlin C, Behling C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;43(4):413-427.
4. Бугверов АО, Маевская МВ. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол.* 2003;3:2-7.
5. Павлов ЧС, Бакулин ИГ. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;3:24-28.

Polimorfismul genei TNF- α în diferite forme evolutive ale astmului bronșic la copiii din Republica Moldova

O. Cîrstea

Scientific Department of Pediatrics, Research Institute for Maternal and Child Healthcare
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369038523. E-mail: olgacirstea78@gmail.com

Manuscript received: November 11, 2011; revised: December 05, 2011

Association of the TNF- α gene polymorphism with different asthma phenotypes in moldavian children population

TNF- α gene polymorphism (-308 G>A) was studied in 180 Moldavian children, half with asthma and half in a control group, to assess the prevalence of the allelic variants of the gene. All patients underwent complex clinical and functional examination (spirometry with bronchodilational test) and laboratory evaluation (molecular genetics, immunological and general tests). The following genotypes of the TNF- α gene were identified - TNF- α -308 G/G, TNF- α -308 G/A and TNF- α -308 A/A. The study showed that the homozygous genotype TNF- α -308 G/G has protective role, found significantly more frequently in children with the solitary form of asthma compared with those with allergic triad (86,2% versus 56,4%, respectively; OR = 4,83, 95% CI: 1,41 to 16,54, p<0,05). However, the functionally compromised genotype TNF- α -308 G/A was found more frequently in children with asthma associated with other allergic symptoms (i.e., 38,5% compared with 13,8% in cases with asthma alone, p<0,05) and was observed twice as frequently in boys with mild asthma with no associated atopic symptoms, compared to those with moderate to severe evolution of the disease (40,9% versus 20,7%, respectively; p > 0,05). Noticeably, the homozygous genotype TNF- α -308 A/A group was found only in children with the allergic triad in 5,1% of the cases. Study results demonstrate the association of the functionally compromised genotypes of the TNF- α -308 gene with different phenotypes of asthma in Moldavian children.

Key words: asthma, child, TNF- α gene, polymorphism, phenotype.

Полиморфизм гена TNF- α при различных формах течения бронхиальной астмы у детей молдавской популяции

Было обследовано 180 детей с целью определения особенностей распространения аллельных вариантов полиморфизма -308G > A гена TNF- α в молдавской популяции. Исследование было проведено у 90 детей с различными вариантами течения бронхиальной астмы и 90 здоровых детей, составивших контрольную группу. У обследованных пациентов были проведены комплексные клинические осмотры, инструментальные методы исследования (спирография с проведением бронходилатационного теста), а также были применены лабораторные методы (общие, иммунологические, а также молекулярно-генетические). Были определены следующие генотипы полиморфизма гена TNF- α (-308 G > A) – G/G („дикий” тип), G/A и A/A. Из приведенных данных следует, что «функционально благоприятный» гомозиготный генотип TNF- α -308 G/G был выявлен достоверно чаще в группе детей с астмой без сопутствующих проявлений атопии (86,2%) по сравнению с детьми с атопической триадой (астма, аллергический ринит и дерматит) – 56,4% соответственно (OR = 4,83; 95% CI: 1,41-16,54; p < 0,05), указывая на его защитную роль. «Функционально неблагоприятный» гетерозиготный генотип TNF- α -308 G/A был обнаружен достоверно чаще у детей с астмой ассоциированной с другими аллергическими проявлениями (38,5%) по сравнению с 13,8% детей с астмой без других атопических симптомов (p < 0,05) и в 2 раза чаще у мальчиков с легкой формой астмы (40,9%) по сравнению с пациентами со средне-тяжелой формой болезни (p > 0,05). Сочетание неблагоприятных аллелей – гомозиготный генотип TNF- α -308 A/A было выявлено только у детей с атопической триадой в 5,1% случаев. Таким образом, анализ ассоциации полиморфизма -308 G/A гена TNF- α с клинически и патогенетически значимыми фенотипами показал, что определенные аллельные варианты исследуемого гена играют модифицирующую роль в изменчивости комплекса параметров, которые определяют течение и прогрессирование заболевания в молдавской популяции детей с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ген TNF- α , полиморфизм, фенотип.

Introducere

Astmul bronșic este o boală pulmonară cronică caracterizată prin obstrucția variabilă și reversibilă a căilor respiratorii, inflamația căilor respiratorii și hiperreactivitatea bronșică [3]. Această maladie este una dintre cele mai comune stări de morbiditate în populația generală, cu o prevalență în creștere în ciuda dezvoltării tehnicilor de investigare și a arsenalului terapeutic. În Republica Moldova prevalența astmului bronșic urmează trendul ascendent mondial, studiile proprii epidemiologice, efectuate cu aplicarea metodologiei ISAAC, a arătat că $7,2 \pm 1,2\%$ dintre copii prezintă, cel puțin o dată în viață, simptome de astm bronșic și un număr impunător de copii (mai mult de 300) cu diferit grad de invaliditate, cauzată de această maladie. Totodată, printre țările europene, statisticile oficiale din Moldova raportează cea mai mică prevalență a astmului bronșic, deoarece de multe ori, boala este hipodagnosticată sau tardiv depistată. Deși medicina modernă încearcă să definească astmul bronșic și să-l încadreze în diferite forme și stadii cât mai standardizate, el rămâne și astăzi un fenomen complex, încă neelucidat și plin de paradoxuri. Cele mai multe probleme sunt legate de fiziopatogenia bolii astmatice, de conexiunile care există între antigene, natura și amplitudinea modificărilor histopatologice și particularitățile genetice ale gazdei.

Un subiect de interes recent este implicarea factorului genetic în patogenia astmului bronșic. Predispoziția pentru această afecțiune este condiționată genetic în mod clar și de aceea se încearcă identificarea genelor implicate. Studii familiale recente arată că nu o singură genă e responsabilă pentru o mare parte din expresia bolii, însă este vorba despre un model poligenic [2]. Deși calea apariției obstrucției bronșice recurente este comună, la toți pacienții cu astm există o variabilitate fenotipică marcată, care sugerează heterogenitate etiologică și puternice influențe ale mediului. Apariția astmului bronșic este determinată de o interacțiune complexă între factori genetici și factori de mediu [6], dar mecanismele responsabile de transmitere nu sunt încă elucidate. Rezultatele analizei de segregare dovedesc că mai multe gene sunt implicate în patogenia astmului, dar nici una dintre aceste gene nu are un efect suficient de puternic asupra susceptibilității de a dezvolta astm bronșic. Studiile de scanare ale genomului uman (cu markeri ADN polimorfici) și analiza genelor candidat au identificat câteva regiuni cromozomice (5q 23-31, 6p, 11q, 12q) ce conțin genele implicate în patogenia astmului: pe 5q genele pentru citokine (IL-4, IL-9) și receptorii lor, adrenoreceptorul 2; receptorul pentru IgE pe 11q; unele gene ale complexului HLA și TNF pe cromozomul 6p21, ș. a.

Obiectivul prezentei lucrări l-a constituit evaluarea particularităților incidenței variantelor alelice ale genei TNF- α la copiii moldoveni cu diferite forme clinice și evolutive de astm.

Material și metode

Lotul de studiu l-au constituit 90 de copii cu astm bronșic, cu vârsta cuprinsă între 5 și 51 ani (vârsta medie \pm DS a constituit $10,93 \pm 3,6$ ani), care au fost spitalizați în secția de alergologie a IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Dome-

niul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Printre subiecți au prevalat băieții (raportul dintre băieți și fete – 1,3:1), ceea ce se explică prin incidența comparativ mai înaltă a maladiei printre persoanele de sex masculin, până la vârsta de 15 ani. Pacienții au fost regrupați în: copii ce manifestau astm bronșic solitar (AB); copii la care astmul era asociat cu rinită alergică (RA) cu/sau fără conjunctivită alergică (CA) – AB + RA \pm CA; în conformitate cu clasificarea ARIA-2007 [1]) și pacienți, la care maladia se asocia cu dermatită atopică (DA) cu/sau fără conjunctivită (triada atopică, AB + DA \pm RA \pm CA). Grupul de control (n = 90) a fost selectat în timpul anchetării după metodologia standardizată ISAAC a copiilor din regiunile rurale incluse în studiu, din cei care au răspuns negativ la toate întrebările referitor la prezența semnelor de patologie atopică și la care examinarea clinică complexă nu a evidențiat semne de atopie sau alte maladii acute și cronice, fiind comparabili după vârstă și sex cu cazurile studiate („copii condiționat sănătoși”).

Pentru fiecare copil a fost completat un chestionar special, elaborat cu scopul delimitării factorilor medico-biologici, sociali, ereditari ș.a., și a devierilor de sănătate, în special de origine alergică, a copiilor. Pacienții au fost supuși examinării clinice complexe, investigațiilor instrumentale (spirografia cu executarea testului bronhodilatațional) și examinărilor de laborator (molecular-genetice, imunologice și generale). Toți participanții în studiu au semnat consimțământul informativ de colaborare. Au fost identificate următoarele genotipuri ale genei TNF- α (308 G > A) – TNF- α -308 G/G (tipul „sălbatic” sau normal), TNF- α -308 G/A și TNF- α -308 A/A. ADN genomic a fost extras din limfocitele sângelui periferic prin metoda standard și aplicarea metodei de polimerizare în lanț (RPL) în colaborare cu Laboratorul de Diagnostic Prenatal al Maladiilor Ereditare și Congenitale al ICȘ Obstetrică și Ginecologie „D. Otto” al AȘM a Federației Ruse (or. Sankt-Petersburg). Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată cu aplicarea setului de programe statistice Statistica 6.0 (StatSoft®), GraphPad InStat versiunea 2.0 pentru Windows, SPSS Statistics. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-a apreciat prin calcularea criteriului Chi pătrat (χ^2) și ratei de șansă (OR).

Rezultate și discuții

Expresia genei TNF- α este majorată în astmul bronșic, ceea ce este demonstrat de secreția mărită a acestei citokine în căile respiratorii și conținutul sporit al ei în lichidul lavajului bronheoalveolar la pacienții simptomatici [4, 6, 7]. Citokina proinflamatoare TNF- α este produsă de numeroase linii celulare: macrofage, monocite, limfocite, mastocite, neutrofile, ș.a. Legarea TNF- α de receptor determină modificări conformaționale în structura receptorului, care conduc la activarea în cascadă a altor proteine implicate în proliferarea celulară, răspunsul inflamator și apoptoza celulară. Datorită prezenței receptorilor săi în majoritatea țesuturilor, TNF- α exercită o varietate largă de efecte biologice: efect chemotactic asupra neutrofilelor, crește permeabilitatea la nivelul celulelor endoteliale din regiunea cu inflamație, la nivelul macrofagelor

Tabelul 1

Genotipurile și frecvența alelelor polimorfismului TNF-α -308 în loturile de bază, n (%)

Fenotip	Genotipurile și alelele identificate				
	AA	GA	GG	A	G
Lot de bază, AB (n = 29)	0 (0)	4 (13,8)*	25 (86,2)*	4 (6,9) **	54 (93,1) **
Lot de bază, AB + RA ± CA (n = 22)	0 (0)	7 (31,8)	15 (68,2)	7 (15,9)	37 (84,1)
Lot de bază, AB + DA ± RA ± CA (n = 39)	2 (5,1)	15 (38,5)*	22 (56,4)*	19 (24,4) **	59 (75,6) **
Lot de control (n = 90)	3 (3,3)	29 (32,3)	58 (64,4)	35 (19,4)	145 (80,6)

Notă: AB, astm bronșic; RA, rinită alergică; CA, conjunctivită alergică; DA, dermatită atopică. * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Tabelul 2

Răspândirea genotipurilor eventual responsabile de dezvoltarea astmului la pacienții cu diferite forme de severitate a maladiei în dependență de sex (%)

Genotip	Pacienți cu astm bronșic ușor, n = 33		Pacienți cu astm bronșic moderat-sever, n = 57	
	Băieți, n = 22	Fete, n = 11	Băieți, n = 29	Fete, n = 28
TNF-α -308 G/G	54,5#	72,7	79,3#	67,9
TNF-α -308 G/A	40,9	27,3	20,7	28,6
TNF-α -308 A/A	4,5	0,0	0,0	3,6

- 0.1 > p ≥ 05

stimulează fagocitoza și producerea de prostaglandină E2, este factor de creștere pentru fibroblaști și stimulează sinteza de colagenază, intensifică proliferarea limfocitelor T după stimularea cu interleukina 2, ș.a. Polimorfismul dialelic al genei TNF-α, condiționat de substituția guaninei prin adenozină în poziția -308 a promotorului genei, este considerat a fi factor ce influențează rata transcripției și a sintezei proteice. Unele studii demonstrează că polimorfismul promotorului -308G/A alterează funcția genei, este asociat creșterii de 6-7 ori a nivelului de transcripție a TNF-α și prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea și evoluția astmului bronșic [8].

Studiul nostru, având drept scop analiza comparativă a

tabloului genotipic la copiii cu diferite forme clinice de astm (astm solitar sau asociat cu alte forme de atopie), a determinat că repartizarea diferitelor genotipuri variază în funcție de manifestările clinico-evolutive ale maladiei. Astfel, genotipul heterozigot TNF-α -308 G/A s-a depistat de 2,3 ori mai frecvent la copiii cu astm asociat cu rinită și/sau conjunctivită alergică față de cei cu astm solitar (31,8% contra 13,8%, p > 0,05), iar genotipul homozigot cu ambele alele nefuncționale TNF-α -308 A/A a fost identificat doar în grupul copiilor cu întregul spectru de manifestări alergice (AB + DA ± RA ± CA) în 5,1% din cazuri (tab. 1).

Totodată, genotipul homozigot funcțional TNF-α -308

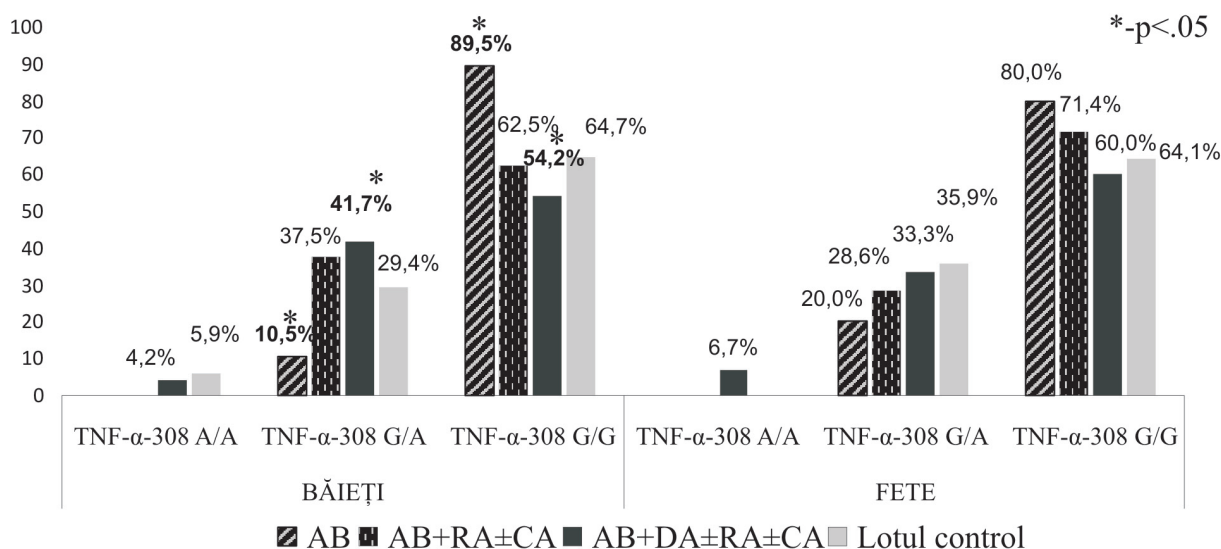


Fig. 1. Repartizarea genotipurilor genei TNF-α -308 în grupurile de studiu în funcție de sexul copiilor și formele evolutive ale astmului bronșic (%).

G/G a fost identificat semnificativ mai frecvent la copiii cu forma solitară de astm în comparație cu cei cu triada atopică (86,2% contra 56,4%, respectiv; OR = 4,83; 95% IC: 1,41-16,54; $p < 0,05$), fapt observat și la analiza comparativă în funcție de sexul copiilor incluși în studiu (fig. 1).

Astfel, genotipul TNF- α -308 G/G s-a regăsit predominant la băieții cu astm solitar în comparație cu băieții cu triada atopică (89,5 % contra 54,2%, respectiv; OR = 7,19; 95% IC: 1,352-38,251; $p < 0,05$). Totodată, analiza rezultatelor a fost efectuată și ținând cont de gravitatea manifestării astmului bronșic (evoluție ușoară sau moderată până la sever persistentă) în conformitate cu clasificarea GINA-2008, aceasta fiind echivalentă treptelor de tratament actuale ale pacienților pentru menținerea controlului bolii (tab. 2).

Reieșind din rezultatele obținute, poate fi observată o incidență aproximativ de 2 ori mai înaltă a genotipului heterozigot TNF- α -308 G/A la băieții cu astm bronșic solitar cu evoluție ușoară, comparativ cu cei cu evoluția moderată sau severă a maladiei (40,9% contra 20,7%, respectiv; $p > 0,05$). Ultimii, însă, semnificativ mai frecvent manifestau triada atopică în comparație cu forma solitară de astm (41,7% contra 10,5%, respectiv; OR = 0,17; 95% IC: 0,03-0,88; $p < 0,05$) (fig. 1).

Concluzionând cele relatate, studiul a constatat că fiecare dintre formele clinice ale astmului bronșic (forma solitară sau asociată cu alte manifestări alergice – rinită, dermatită, etc.) are un substrat genotipic determinant caracteristic. Astfel, cunoașterea tabloului genotipic al individului permite o incursiune în pronosticul evoluției fenotipice a maladiei și întreprinderea unor măsuri preventive eficiente încă până la dezvoltarea tabloului clinic, sau la etape incipiente ale maladiei, ceea ce va asigura un succes mai mare în lupta cu boala.

Concluzii

1. Genotipul funcțional compromis TNF- α -308 G/A se regăsește mai frecvent la copiii cu forme de astm bronșic,

asociat cu alte maladii alergice (respectiv 38,5% comparativ cu 13,8% în astm solitar, $p < 0,05$), iar genotipul homozigot TNF- α -308 A/A a fost identificat doar în grupul copiilor cu triadă atopică (5,1% din cazuri).

2. Rezultatele studiului sugerează o prevalență de 2 ori mai înaltă a genotipului heterozigot TNF- α -308 G/A la băieții cu astm bronșic solitar cu evoluție ușoară al astmului bronșic, comparativ cu cei cu evoluția moderată sau severă a maladiei (40,9% contra 20,7%, respectiv; $p > 0,05$).

3. Datele obținute demonstrează importanța explorării în continuare a polimorfismului -308 G/A al genei TNF- α cu scop de identificare a indivizilor susceptibili pentru dezvoltarea și evoluția complicată a astmului bronșic și delimitarea grupurilor de risc major pentru această maladie în rândurile copiilor din Moldova.

Bibliografie

1. Brožek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):466-476.
2. Carroll W. Asthma genetics: pitfalls and triumphs. *Paed. Respir. Reviews*. 2005;6:68-74.
3. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. GINA, NHLBI/WHO, 1996;2002;2006.
4. Halasz A, Cserhati E, Magyar P, et al. Role of TNF- α and its 55 and 75 kDa receptors in bronchial hyperreactivity. *Respir. Med*. 2002;96:262-7.
5. Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. *Toxicol Lett*. 2006;162:43-48.
6. Kamali-Sarvestani E, Ghayomi MA, Nekoe A. Association of TNF- α -308 G/A and IL-4 -589 C/T Gene Promoter Polymorphisms With Asthma Susceptibility in the South of Iran. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2007;17(6):361-366.
7. Thomas PS. Tumour necrosis factor-alpha: the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol. Cell. Biol*. 2001;79:132-40.
8. Shin HD, Park BL, Kim LH, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum. Mol. Genet*. 2004;13:397-403.

Факторы риска внутриутробного инфицирования плода и влияние на течение постнатальной желтухи у детей

Т. Л. Гуцул, Н. Г. Мэтрэгунэ, М. А. Райнова С. В. Кожухарь

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: 069072633; E-mail: igutu@yahoo.com
Manuscript received October 20, 2011; revised December 05, 2011

Risk factors of intrauterine infecting of the foetus and their influence on the course of the postnatal icterus

In this report the results of the observation of 32 mother-child pairs with a diagnosis of neonatal lingering icterus are presented. The children were of the following age: from 4 to 12 weeks and older. We studied complains, perinatal anamnesis and the mothers' health. Children and mothers were offered complex medical check-up including laboratory and tool methods and immunoenzymatic analyses to reveal the antibodies to the complex of TORCH infections + *Chlamidia*, *Mycoplasma*, HbsAg. The results of the investigation proved that the main reason is the intrauterine infection of the liver, bile removing ways and other organs by the herpes-group infections (Cytomegalovirus, Herpes virus I, II, Epstein-Barr virus and others). Also mentioned were chronic infections nidi and burdened obstetrical anamnesis at all mothers, which is an obligatory index for the checkup of this category of women in revealing TORCH infections before the pregnancy.

Key words: icterus, intrauterine infection, risk factors, newborn, diseases, postpartum.

В работе изложены результаты анализа наблюдения 32 пар матерей и детей с диагнозом неонатальная затяжная желтуха. Дети были в возрасте старше 4-х до 12 и более недель. Изучены жалобы, перинатальный анамнез, здоровье матерей. Детям и матерям проведено комплексное медицинское обследование, включая лабораторные, инструментальные методы, в том числе иммуноферментный анализ на выявление антител к комплексу ТОРСН-инфекций + *Chlamydia*, *Mycoplasma*, HbsAg. Результаты проведенного исследования показали, что основной причиной затяжной желтухи в постнатальном периоде у детей является поражение печени, желчевыводящей системы и других органов герпес-группы инфекций (ЦМВ, герпес-вирусом I и II-го типа, вирус Епштейн-Барр и др.). У всех матерей отмечали хронические очаги инфекций и отягощенный акушерский анамнез, что является обязательным показанием для обследования данной категории женщин на ТОРСН-инфекции до беременности.

Ключевые слова: желтуха, внутриутробная инфекция, факторы риска, новорожденный, болезни, послеродовый период.

Известно, что физиологическая желтуха новорожденных, обусловленная низкой транзиторной функциональной способностью печени конъюгировать и выводить накопившийся билирубин, появляется на 3 – 5-й день жизни и исчезает в течение 7-10 дней, максимум в первые 2 недели. Такая желтуха, чаще всего, не представляет опасений для здоровья ребенка. Желтуха, появляющаяся в первые 24 часа или спустя 36 часов и имеет затяжной характер, обязывает исключить ее патологический генез, относящийся к установленным классификационным группам: конъюгационные, гемолитические, обструктивные, печеночные.

По Международной классификации болезней насчитываются более 15 клинических форм пролонгированных желтух у детей, а по некоторым данным их уже более 50. Наибольшую группу составляют конъюгационные желтухи, обусловленные нарушением ферментных систем печени и выделительной функции кишечника. Печень часто вовлекается в патологический процесс при различных заболеваниях инфекционной природы, в том числе при внутриутробном инфицировании [1, 9, 10, 15]. Патоморфологами установлено, что внутриутробные инфекции поражают в основном хорошо кровоснабжаемые органы, к которым относятся нервная система, сердце,

легкие, печень, почки [2]. В последние годы многими авторами отмечено нередкое поражение печени плодов инфекциями ТОРСН-комплекса [6, 11, 17, 18]. Доказано, что внутриутробные инфекции обладают способностью к длительному персистированию в организме и способствуют иммунодепрессии материнского и детского организма, а также способствуют развитию отсроченной патологии различных органов и систем [3].

Целью работы явилось исследование наличия у матерей факторов риска внутриутробного инфицирования и связь с развитием пролонгированной желтухи у детей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 32 пары матерей с детьми с неонатальной желтухой, длившейся более 3-х недель. По возрасту, дети были распределены следующим образом: 4 - 6 недель - 11, до 10 недель - 12, до 12 недель - 7, старше 12 недель - 2 детей. От первой беременности родилось 10 детей (31,2%), от 2-й – 16 (50%), от 3-й и 5-й беременности родилось по 3 ребенка (по 9,4% соответственно). Первыми родами родился 21 ребенок (65,6%), вторыми родами – 7 детей (21,9%), от третьих – 4 детей (12,5%). Оценка по шкале Апгар у 30 (93,7%) была не ниже 8 баллов, у двоих детей, рожденных в срок, с оценкой 7-6

баллов выявлена врожденная пневмония и патология ЦНС. Проанализированы жалобы матерей, проведен клинический осмотр детей, изучены карты развития ребенка (форма 112), проведен акушерский анамнез и изучены карты выбывших из роддома (форма 113 у). По необходимости для консультации детей привлечены невропатолог, кардиолог, офтальмолог, эндокринолог. Лабораторно-инструментальное обследование включало общеклинические анализы крови, мочи, копрограмму, биохимические показатели: общий белок, фракции, билирубин (Bi), аминотрансферазы - АлАТ, АсАТ, липопротеиды, холестерин. У шестерых детей исследованы тиреогормоны – Т3, Т4 и ТSH.

Всем детям проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, нейросонография, ЭКГ, по показаниям эхо-КГ, рентген-обследование грудной клетки.

Проведен иммуноферментный анализ крови матерей и их детей на выявление специфических антител к наиболее распространенным оппортунистическим инфекциям, включая: CMV, HsV 1-го и 2-го типов, VEB, вирусы гепатита (HBsAg, HCV), а также к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК инфекционного агента в крови, в моче проведена только у 11 матерей и 8 детей, поскольку этот метод недоступен из-за его высокой стоимости.

Результаты и обсуждение

Жалобы матерей были многочисленны, разнообразны, касались патологии различных систем детского организма. К примеру:

1. Ребенок Анна Г., 1 месяц и 2 недели, на смешанном вскармливании (+ 300мл НАН-1). Желтуха появилась со 2-го дня после рождения, интенсивность ее возросла к 6-му – 7-му дню после выписки из роддома и отмечалась в день осмотра, хотя неинтенсивная. Мать жаловалась, что девочка вяло сосет, вокруг рта постоянная синюшность, не держит головку, ручки, стопы постоянно холодные, часто срыгивает, периодически бывает рвота. Стул жидкий со слизью 1-2 раза в сутки. В весе прибавила всего 650 г.

2. Ребенок Злата К., 1 месяц и 3 недели: второй ребенок в семье. Со 2-го дня после рождения появилась слабая желтизна кожи, расценена как физиологическая и был выписан из роддома на 4-й день. Через неделю мать заметила более интенсивный цвет мочи, отмечает у ребенка сонливость, частое вздутие живота. К этому возрасту, ребенок не улыбался, с рождения сохраняется косоглазие. Стул бывает то темно-зеленый, то светлый, 3 раза в сутки.

3. Ребенок Александра П., 2 месяца и 3 недели на грудном вскармливании. Желтуха была хорошо заметна до 1,5 месяцев, не спала ночами, мало спала днем, постоянно кричала, иногда резко, внезапно. Мать беспокоила бледность ребенка, синюшность вокруг рта. Стул был жидкий, со слизью, небольшим объемом, 8-10 раз в сутки.

Симптомы, обозначенные в жалобах матерей, ориентировали врачей на оценку функционального состояния многих органов и, в том числе, на поиски этиологии затянувшейся желтухи.

Результаты опроса матерей и изучение карт, выписанных из роддома позволили выявить возможные факторы риска, включая и инфекционный, для детей в ante- и интранатальном периоде (таб. 1).

Таблица 1

Возможные факторы риска, влияющие на здоровье детей в ante- и интранатальном периоде

№		n	%
1.	Матерей, старше 30 лет	5	15,6
2.	Хронические болезни до настоящей беременности:		
	Инфекции верхних дыхательных путей	5	15,6
	Болезни органов пищеварения	7	21,9
	Инфекции мочевой системы (цистит, пиелонефрит)	7	21,9
	Гинекологические болезни (эрозии шейки матки, аднексит, кольпит, эндометрит)	8	25
	Дисфункция щитовидной железы (гиперплазия, дистиреоз)	4	15,5
3.	Отягощенный акушерский анамнез:		
	Спонтанные и медицинские аборт, выкидыши	14	43,8
	Мертворожденные, замершая беременность	2	6,2
	Токсикоз беременности	14	43,7
	Угроза прерывания беременности, в том числе с длительным фебрилитетом (2)	11	34,4
	Анемия	13	40,6
	Нефропатия	2	6,2
	Обострение хронического пиелонефрита и гинекологических заболеваний	7	21,9
	Острые респираторные заболевания (ОРВИ, бронхит, пневмония)	6	18,8
	Медикаментозная терапия во время беременности ("сохранение" в стационаре)	5	15,6

Роды протекали с различными осложнениями: с длительным безводным периодом (5), стремительно (4), со стимуляцией (6), с трудным отделением плаценты (2). Незапланированное кесарское сечение проведено двум женщинам. Необходимо отметить крайне скудные сведения в форме 113 при выписке из роддомов.

Таким образом, более 50% матерей страдали хронической соматической патологией. Обращает на себя внимание высокий процент инфекционных болезней урогенитального тракта. Матери, страдающие дисфункцией щитовидной железы, не были обследованы и не получали соответствующего лечения, что не могло не отразиться на состоянии новорожденного. Особенно неблагоприятен у многих женщин был акушерский анамнез - высок процент абортов, предшествующих последней беременности и угроза потери плода.

Полученные данные указывают, что отягощенный анамнез матерей явился достаточно веским аргументом для обследования их и детей на инфекции TORCH - комплекса. Результаты ИФА изложены в таблице 2.

Результаты ИФА-анализов показали, что у всех матерей и детей были антитела как к моно-, так и к различным

ассоциациям оппортунистических инфекций. Чаще всего выявляли антитела класса IgG анти- CMV и у матерей, и у детей. У 2/3 матерей (21 – 65,5%) были обнаружены антитела к ассоциациям инфекций. И для матерей, и для детей ассоциации CMV с другими внутриклеточными инфекциями представляют опасность иммунодепрессии и хронизации воспалительного процесса [7]. Тот факт, что у 50% детей найдены антитела к ассоциированным инфекциям чаще, чем у матерей, указывает на возможную интра- или послататальную контаминацию. У 5 (15,5%) матерей обнаружили IgM и IgA, что свидетельствовало об активном инфекционном процессе, представляющим опасность для плода. Известно, что антитела класса IgG, выявленные у новорожденных являются материнскими. Однако учитывая, что наблюдаемые нами дети были старше 23 дней (период полураспада IgG), а также, что дети болели с рождения, нами аргументировано наличие у них внутриутробной инфекции [9, 13].

Необходимо отметить, что у большинства матерей (57,9%) уровень антител к указанным инфекциям был ниже, чем у их детей. Однако, низкий уровень антител в крови женщин считается фактором риска развития внутриутробной инфекции [4]. Уровень антител IgG к HsV у детей был ниже, чем у матерей, а к CMV - выше.

Таблица 2

Результаты иммуноферментного анализа крови матерей и детей с затяжной послататальной желтухой

	Антитела к инфекциям	Матери n = 32	%	Дети n = 32	%
1	ЦМВИ*	9	28,2	14	43,8
2	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	3,1	1	3,1
3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	3,1	-	-
4	Virus Epstein - Barr	-	-	1	3,1
5	Herpes virus I, II типа	-	-	-	-
	Всего моноинфекций	11	34,4	16	50
6	CMV + <i>Chlamydia</i> **	3	9,4	6	18,8
7	CMV + <i>Mycoplasma</i>	3	9,4	2	6,2
8	CMV + virus Epstein- Barr***	3	9,4	1	3,1
9	CMV + HsV I, II типа	8	25	6	18,8
10	CMV + H Bs Ag	2	6,2	1	3,1
11	CMV + <i>Chlamydia</i> + <i>Mycoplasma</i>	2	6,2	-	-
	Всего ассоциаций	21	65,6	16	50

* CMV – у двух матерей и двух детей выявлены антитела IgG и IgM.

** CMV+ *Chlamydia* - у двух матерей и их детей обнаружены антитела IgG и IgM, специфичные к *Chlamydia trachomatis*.

*** CMV+ VEB – у одного ребенка выявлены антитела IgG и IgA анти -VEB.

Из проведенных 11 полимеразных реакций у трех матерей выявлен геном CMV в моче, у одной женщины – *Mycoplasma hominis*, у одной – *Chlamydia trachomatis*. Все 8 проб крови взятых у детей для полимеразной реакции оказались отрицательными. Обнаружены 23 совпадения (71,8%) инфекций у матерей и их детей.

Результаты клинического обследования детей

Установлено, что 4 (12,3%) родились с обвитием пуповины вокруг шеи, а 5 (15,5%) детей были госпитализированы в ОРИТ, из которых трое на 2-й день после рождения. Причиной перевода в ОРИТ была: у 2-х - врожденная пневмония, у 1-го ребенка – конъюнкционная желтуха. К моменту осмотра, у 28 детей сохранялась иктеричность кожи и склер, у 4-х матерей отметили ее исчезновение через 8 недель.

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования детей с затяжной желтухой

Биохимические показатели:		
общий белок ниже 60 г/л	2	6,2
повышение общего Bi	23	71,8
прямой Bi, превышающий 15% от общего	6	18,7
синдром цитолиза (повышение АлАТ, АсАТ)	8	25
повышение только АсАТ	4	12,5
повышение β-липопротеидов более 50 ммоль/л	8	25
повышение холестерина более 5 ммоль/л	6	18,7

Таблица 4

Результаты ультразвунографического исследования органов брюшной полости

Гепатомегалия	7	27,8
Усиление эхогенности желчевыводящих сосудов	11	34,3
Гепатоспленомегалия	3	9,3
Увеличение размеров поджелудочной железы	7	21,8
Увеличение ЧЛС* и структуры паренхимы почек	12	37,5

ЧЛС – чашечно-лоханочная система.

Результаты клинического обследования детей показали у всех наличие полиорганной патологии, у каждого ребенка выявлено не менее трех коморбидных диагнозов. Особенности течения беременности у матерей позволяют считать, что причиной патологии ЦНС у наблюдаемых детей явилось сочетание хронической гипоксии и внутриутробная инфекция.

Известно, что хроническая внутриутробная гипоксия нарушает регулируемую роль ЦНС, и приводит к напряжению механизмов адаптации, задерживает созревание ферментных систем печени [5, 12, 14]. Не исключается и длительное токсическое влияние билирубина на ЦНС ребенка, на сосуды гематоэнцефалического барьера, тем более что “недостаточно данных относительно концентрации билирубина, при которой высока вероятность развития токсического поражения ЦНС” [16].

В послататальном периоде отмечено учащение случаев заболеваний органов дыхания.

С 1 - 2-х месяцев дети (25%), особенно инфицированные *Chlamydia*, *Mycoplasma*, стали болеть ОРВИ, атипично протекающей пневмонией, обструктивным бронхитом, что обусловлено, по-видимому, тропностью этих инфекций к эпителию органов дыхания.

Признаки дезадаптации ССС выявлены у 67,7% детей. В эту группу вошли дети с моноинфекцией CMV и с ассоциациями HsV, *Chlamydia*. Отмечено многообразие клинических проявлений: стабильный пероральный цианоз, сосудистый рисунок кожи, лабильность частоты

сердечных сокращений (тахикардия - брадикардия), сниженная звучность тонов, систолический шум, увеличение границ сердца - на R-грамме у 3-х детей КТИ от 0,61 до 0,72. Им был установлен диагноз: врожденный миокардит, подтвержденный данными ЭКГ и повышенным уровнем кардиоспецифических ферментов (СК, СК-МВ, LDH). Эхо-КГ - обследование выявило у 6 из 12 детей открытое овальное окно - 2,2,5 мм - у всех с CMV.

Отмечено значительное число детей (78,1%) с гастроинтестинальной патологией: гастроэзофагальный рефлюкс - у 25% детей, функциональные расстройства кишечника (запоры, энтеропатии) (25%) и признаки диспанкреатизма. При УЗИ исследовании, гепатомегалия выявлена у 12 (37,5%) детей, из которых у 3-х (9,3%) + спленомегалия, синдром цитолиза при наличии антител к CMV (9 детей) и у 3-х детей ассоциированные инфекции (CMV+VEB, CMV+HbSAg, CMV+HsV). Эти показатели послужили аргументом для диагноза инфекционного гепатита с минимальной активностью, АлАТ и АсАТ были невысоки - от 0,95 до 2,75 ммоль/л. Особенно ранимы сосуды ЦНС у детей. По результатам НСГ выявлено: венрикуломегалия - у 18 (56,2%), перивентрикулит - у 3 (9,3%), постгеморрагические кисты и микрогеморрагии у 32 (100%) детей.

Билирубинемия отмечена у 78,1%, умеренная - от 27 до 101 мкмоль/л была за счет неконъюгированного В_i (таб. 3). Только в одном случае В_i = 160 мкмоль/л отмечен у ребенка с CMV и с групповой несовместимостью - у матери 0(I), а у ребенка В(III) группа крови, при этом 45 мкмоль/л за счет прямого (холестатический синдром). У 28,1% детей прямой В_i составил более 15% от общего, что обусловлено, по-видимому, холестазами, повышенной проницаемостью гепатоцита. Усиление рисунка внутрипеченочных желчевыводящих сосудов, обнаруженное при УЗИ печени у 34,3% детей с повышенным титром антител к CMV и сочетаниями, свидетельствует об антенатальном поражении и нарушении экскреторной функции гепатобилиарной системы.

Обращает на себя внимание УЗИ-находки в почках детей с CMV, CMV+HsV и с CMV+VEB: расширение чашечно-лоханочной системы, наличие линейных уплотнений в паренхиме почек у 12 (37,5%) детей. Можно согласиться, что изменения стенок почечных лоханок и сосудов печени связаны с дефектом коллагеновых структур при CMV-инфекции (Ожегов с соавт., 2001). Однако нельзя исключить внутриутробный воспалительный процесс, и нарушение внутрипочечной уродинамики. Гипотиреоз обнаружен у 4-х (12,5%) детей, эндокринологом им назначено лечение L-тироксином.

Выводы

1. Одной из причин тяжелой конъюгационной желтухи у детей является внутриутробная инфекция, в

основном герпес-группа, с поражением печени и внутрипеченочных сосудов.

2. Хронические болезни у женщин детородного возраста, отягощенный акушерский анамнез должен быть скринингом для обследования на TORCH-инфекции до и во время беременности.

3. Затянувшаяся постнатальная желтуха у детей с полиорганной патологией должна быть обязательным показанием для иммуносерологического обследования на оппортунистические инфекции и матери и ее ребенка.

Литература

1. Ожегов АМ, Мансурова ЕГ, Шараев ПН, и др. Метаболизм полимеров соединительной ткани у детей с ЦМВ и смешанной с ней хламидийной инфекцией. *Педиатрия*. 2001;6:33-36.
2. Цинзерлинг ВА, Мельникова ВФ. Перинатальные инфекции. Санкт-Петербург: «ЭлбиСПб». 2002;352.
3. Евсюкова ИИ, Королева ЛИ. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции. *Педиатрия*. 2003;2:82-87.
4. Барашнев ЮИ, Розанов АВ, Волобуев АИ, и др. Структурные поражения головного мозга у новорожденных с врожденной инфекцией. *Росс. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2006;2:10.
5. Белозеров ЕС, Буланьков ЮИ. Терапия вирусных инфекций. Элиста: «Джангар». 2007;104.
6. Юлиш ЕИ, Нагорная НВ. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология. Клинические лекции. *Здоровье ребенка*. 2007;2(5).
7. Корж СВ. Особенности диагностики и фармакотерапии оппортунистических инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(3):90-97.
8. Котович ММ, Лучшева ЕВ, Манеров ФК. Гепатоспленомегалия в детском возрасте: от синдрома к диагнозу. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(2):20-24.
9. Божбанаева НС, Диканбаева СА. Желтушный синдром у детей с острым течением внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Тезисы I конгресса федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Киев, 19-21 мая. 2009;21-22.
10. Мавропуло ТК, Монастырева ЮС. Частота субэпендимальных псевдокист у доношенных новорожденных. *Idem*: 83.
11. Кравченко ЛВ. Клинико-иммунологические варианты течения герпесвирусной инфекции у детей первого года жизни. *Педиатрия*. 2009;87(1):33-37.
12. Тарасова ТЮ, Ожегов АМ, Петрова ИН. Состояние нервной системы у детей с задержкой внутриутробного развития, ассоциированной с внутриутробными инфекциями. Девятый Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 19-21 октября 2010;164.
13. Солнцев ВВ. Прогнозирование развития затяжных вариантов течения конъюгационной гипербилирубинемии у новорожденных. *СТМ/2011 - 2*, с.165. stm-jurnal.ru/pdf.
14. Miu Nicolae, Pop Tudor Lucian. Colestasis in children: from idiopathic neonatal hepatitis to genetic disorders. *Congres International de Pediatrie*. Sibiu, 2007;114-118.
15. Anton O, Robul M, Buzinschi S. Infecția cu Epstein-Barr virus. Fenotipuri clinice și particularități evolutive. *Congres Internațional de Pediatrie*. Sibiu, 2007;408.
16. Кириллович ОК. Клинико-диагностические критерии и стандарты терапии печеночной недостаточности у новорожденных. Автореф. дисс. д.м.н. Астрахань, 2008.

Odontogenic abscesses in the maxillo-facial area in children from less than 3 years of age: a clinical study on 20 cases in Bulgaria

P. F. Pechalova*, A. D. Zheleva, N. V. Pavlov

Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University
 66, Pestersko shosse Street, Plovdiv, Bulgaria

*Corresponding author: 00359888254906. E-mail: pechalova@abv.bg
 Manuscript received August 31, 2011; revised December 05, 2011

Introduction: Inflammatory processes of odontogenic origin in the maxillo-facial area are rare in children less than 3 years of age. **Aim:** The aim of this study was to present the structure and specific characteristics of odontogenic inflammatory processes in the maxillofacial area in children less than 3 years of age. **Material and methods:** Data was collected from patient's medical files from the Clinic of Maxillofacial Surgery at "St. George" University Hospital in Plovdiv, Bulgaria between January 1996 and April 2008. Data processing was performed with software SPSS 11.0. **Results:** Inflammatory processes were mainly in the maxilla rather than the mandible (1/0.05). Surgical treatment was etiological and included intraoral incision (all patients), extraction of the deciduous tooth that caused the inflammation (in 95% of the patients), or conservative dental medication (in 5% of the patients). Operative treatment was under general anesthesia (in 80% of the patients), local anesthesia with premedication (in 5% of the patients), or local anesthesia (in 15% of the patients). On average 2.3 teeth per patient were extracted. The microorganisms most frequently found were *E. coli*, *Str. α-haemol.*, *Enterococcus*. Cephalosporins were most frequently applied. The patients spent in a hospital an average of 3.3 days. **Conclusion:** Odontogenic abscesses and phlegmons are found in early childhood (less than 3 years of age), even though the denture is still forming; and there is a tendency of a rise in their frequency.

Key words: facial abscess, odontogenic origin, early childhood.

Одонтогенные абсцессы в челюстно-лицевой области у детей до 3-х летнего возраста: клиническое изучение воспалительных процессов одонтогенного происхождения 20 случаев в Болгарии

Введение: Воспалительные процессы одонтогенного происхождения челюстно-лицевой области редко встречаются у детей 3 лет. **Цель:** Описание структуры и характерных клинических признаков одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей младше 3-х лет. **Материал и методы:** Были собраны данные медицинских карт пациентов Клиники Челюстно-лицевой хирургии "St. George" в Университетской больнице г. Пловдив, Болгария, в период с января 1996 года по апрель 2008 года. Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 11.0. **Результаты:** Воспалительные процессы в основном были выявлены в верхней челюсти, а не в нижней (1/0.05). Хирургическое лечение являлось этиологическим методом и включало внутриротовой разрез (все пациенты), экстракцию больных зубов, которые вызвали воспаление (у 95% пациентов) или консервативное медикаментозное лечение (у 5% пациентов). Оперативное лечение было проведено под общей анестезией (у 80% пациентов), местной анестезией с премедикацией (у 5% больных), или местной анестезией (у 15% пациентов). В среднем были удалены 2, 3 зуба на одного пациента. Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы были *E. coli*, *Str. α-haemol.*, *Enterococcus*. Цефалоспорины – наиболее часто применяемые антибиотики. Число дней, проведенных в больнице, составляло в среднем 3,3 дня. **Вывод:** Одонтогенные абсцессы и флегмоны выявляются в раннем детском возрасте (у детей менее 3 лет), несмотря на развитие зубной ткани. И это является тенденцией роста их частоты.

Ключевые слова: лицевой абсцесс, одонтогенное происхождение, раннее детство.

Introduction

The increasing of incidence of head and neck abscesses is reported in the literature [1, 2]. Facial swelling – an obligatory symptom of maxillo-facial abscesses, is a common clinical problem in the pediatric population and may have a wide variety of causes [3]. This fact either inflammatory processes of odontogenic origin in the maxillo-facial area are rare in children up to the age of 3 as compared to the number of citizens, may cause misdiagnosis. These bring problems in treatment, due to the difficult identification of etiology [4, 6] and the specific characteristics of the organism of the child; and this can bring about life-threatening complications.

Aim

The current study aims to present the structure and specific characteristics of odontogenic inflammatory processes

in the maxillo-facial area in children less than 3 years of age – namely etiology, localization, findings of the microbiological tests, treatment scheme, and length of stay in hospital and outcome of the condition.

Material and methods

The study protocol was approved by the Committee of Ethics in Research from the Faculty of Dental Medicine, Medicine University, Plovdiv, Bulgaria.

Twenty children less than 3 years of age were treated in the Clinic of Maxillo-facial Surgery at "St. George" University Hospital in Plovdiv, Bulgaria between January 1996 and April 2008. They all had inflammatory processes of odontogenic origin in the maxillo-facial area, with no accompanying diseases. Boys/girls ratio is 1/0.8. Patients included in the study were on average 2 years 3 months old (from 1 year to 2 years 11 months). One child had been brought from another hospital

after unsuccessful treatment for the same disease, while the others were taken as emergency cases. As there is no statistically significant difference in age and sex ($p > 0.05$), further in our study patients will be discussed as a whole. Data was processed with SPSS 11.0.

Treatment key points were:

- locating the process and the affected anatomical area;
- finding the etiology;
- paraclinical tests/blood; imaging diagnostics;
- medication;
- choice of anesthetic to be applied in surgery;
- surgical treatment – taking away the inflammatory infiltrate by means of incision and draining; etiologial treatment;
- microbiological tests to determine the cause;
- constant control of the condition till all is normal.

Results

Inflammatory processes of odontogenic origin in the maxillo-facial area in children less than 3 years of age represented 0.52% of all patients with inflammations for the period of the study. No patients were under 1 year of age, and 65% of the totals were between 2 and 3 years old. Fig. 1 shows the tendency of a rising number of inflammatory processes of odontogenic origin for the time of the study. The maxilla area was affected more frequent than mandible - maxilla: mandible ratio was 1: 0.05, which is statistically significant. The most frequently affected zones in the maxilla were fosse canine and the infraorbital area (73.7%). The origin of the inflammations

was complications of tooth caries. An average of 2.45 teeth was found to be the cause, 73.5% of them were maxillary incisors. Ratio of operations under general anesthesia to those with local anesthesia and premedication was 1: 0.06. The ratio of operations under general anesthesia to those with local was 1: 0.2. All patients were treated with intraoral incision, and 95% of them underwent tooth extraction (tab. 1). Forty six deciduous teeth were extracted – 78.3% of them were maxillary incisors, 13% - maxillary molars, 6.5% - maxillary canines, and 2.2% mandibulary molars.

In this study 55% of the cases had positive microbiological tests. *E. coli*, *Str. α-haemol.*, *Enterococcus*, was most frequently isolated. The other 45% of the cases had negative microbiological tests.

Ninety five per cent of patients in this study were treated with antibiotics – ratio of peroral antibiotics to parenteral was 1: 0.9. Five per cent of the children were were treated with more than one antibiotic at the same time. Cephalosporins were most frequently applied (fig. 2). The patients spent in hospital an average of 3.3 days.

All patients in the group were discharged in better condition, later checkups found them clinically healthy. None of them was redirected to other hospitals or other clinics in our hospital.

Discussion

Early childhood is the period when the temporary denture is formed [7]. The current study found out that inflammatory process of odontogenic origin in the maxillo-facial area

Table 1

Odontogenic inflammatory processes in the maxillofacial area in children less than 3 years of age

Sex		Location of inflammation		Anaesthetic used			Caused by teeth in						Teeth causing inflammation extracted		Teeth causing inflammation treated conservatively	
							Upper jaw			Lower jaw						
boys	girls	in upper jaw area	in lower jaw area	narcosis	local anaesthetic with premedication	local anaesthetic with premedication	incisors	canines	molars	incisors	canines	molars	in upper jaw	in lower jaw	in upper jaw	in lower jaw
11	9	19	1	16	1	3	36	4	8	0	0	1	45	1	3	0

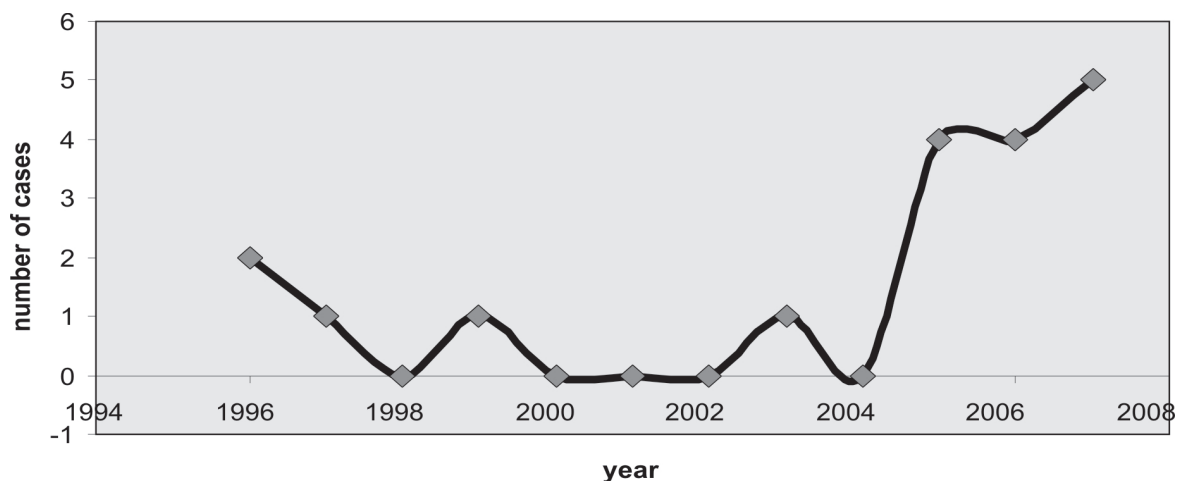


Fig. 1. Dynamics of odontogenic inflammatory processes in the maxillo-facial area in children less than 3 years of age.

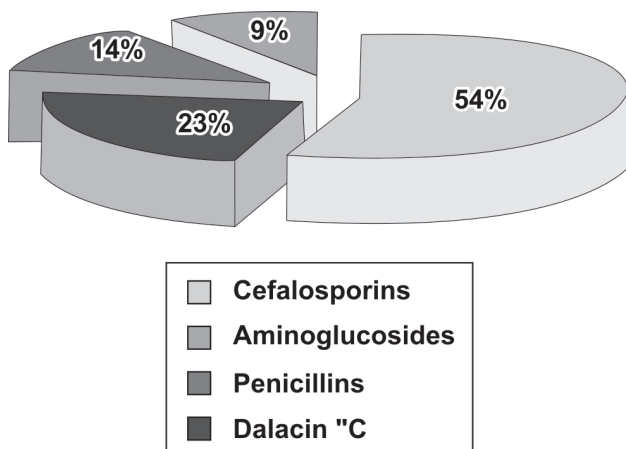


Fig. 2. Most commonly used antibiotics in the treatment of children less than 3 years of age with inflammatory processes in the maxillofacial area.



Fig. 3. Intraoral status of the patient with left intraorbital abscesses.

in children less than 3 years of age represented 0.52% of the total number of cases. There are other publications estimating this number to be 18% [8]. Still others claim that 32% of all analyzed cases are with children and adolescents aged 0 – 19 [9]. A kind of peak in the development of maxillo-facial inflammations as compared to the total number of people is found in patients up to the age of 12 [10]. The high frequency of the condition is related to the frequency of caries of the temporal teeth [11].

The standard procedure for taking anamnesis of patients with inflammatory processes in the maxillo-facial area cannot be applied to children under 3 years, as they are uneasy, nervous and traumatized by the unpleasant experiences accompanying the condition. Worried by the disease of their children, parents often do not give the necessary information at the examination. That is why diagnosing is mainly on the basis of clinical tests. The doctor looks for painful infiltrate with craniofacial soft tissue fluctuation. Examinations of the mouth focuses on teeth with caries, or with changed colour of the corona, or fractured by some trauma, teeth whose pulp vitality is questionable. It is especially important to evaluate the condition of the surrounding soft tissue, which, in case of inflammation, is seen to be swollen, hyperemic (fig. 1) and painful; their palpation brings very unpleasant feelings, children reacting strongly with uneasy movements and cries.

This study found a much higher frequency of cases in the upper jaw area, while other publications have reported more cases in a lower jaw [8, 10]. Voorsmith report that in most cases of abscesses caused by deciduous teeth the mandibular deciduous molars were involved [12].

The patients from our group spent an average of 3.3 days in hospital. Other sources vary significantly as to that – 3.7 days [14]; 4 days [14]; 8.6 days [15]; 9.2 days [16].

In 55% of cases of our series we received positive microbiological tests. The most common isolated microorganisms were *E. coli*, *Streptococcus α-haemolyticus*, *Enterococcus*. Rustom et al. reports that *Staphylococcus aureus* was the commonest organism cultured in their series of 64 children

with neck abscesses and mean age 3.68 years [13]. Rush et al. isolated most common aerobes *Streptococcus viridans*, *Neisseria*, *Eikenella* and anaerobes *Prevotella*, *Peptostreptococcus* in their series of 60 children with facial cellulitis of odontogenic origin [17]. Other researchers claim that not all odontogenic abscesses need microbiological tests, but whenever antibiotics are administered parenterally there should be an antibiogram to verify the microorganisms [18].

Our findings were that in treating inflammations 95% of the patients were given antibiotics – mainly cephalosporins (54%). In the series of Rustom et al. Flucloxacillin was the most common antibiotic used (57.8%) [13]. Rush et al. recommended the usage of Unasyn (ampicillin plus a beta-lactamase inhibitor) or Clindamycin because the polymicrobial aerobic/ anaerobic nature of infection [17]. The other antibiotics recommended for use are penicillin, azythromycin, metronidazol [19].

Conclusions

Odontogenic inflammations can occur in the age group less than 3 years of age, even though the denture is still forming. Any inflammation in the upper jaw area with children under 3 years demands immediate consulting of a dental expert – oral or maxillo-facial surgeon. The observed tendency of rise of odontogenic inflammations in this age group shows the level of prophylactic of dental conditions.

Bibliography

1. Cabrera CE, Deutsch ES, Eppes S, et al. Increased incidence of head and neck abscesses in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):176–181.
2. Carter LM and Layton S. Cervicofacial infection of dental origin presenting to maxillofacial surgery units in the United Kingdom: a national audit. *Br Dent J.* 2009;206(2):73–78.
3. Khanna G, Sato Y, Smith RJH, et al. Causes of facial swelling in pediatric patients: correlation of clinical radiologic findings. *RadioGraphics.* 2006;26:157–171.
4. Roginskij VV, Vaylert VA, Kremenetskaya LE. Inflammatory infiltrates of the soft tissues in the craniofacial area of different origin in children. *Stomatology (Moscow).* 1984;63:43–46. (Article in Russian)

5. Roginskij VV, Ilina SB. Inflammatory processes in the craniofacial area in children. *Stomatology* (Moscow). 1983;62:30–32. (Article in Russian)
6. Roginskij VV, Korinskaya NN. Specific characteristics of the clinical course of inflammatory processes in the craniofacial area in children. *Stomatology* (Moscow). 1996;75:48–52.
7. Mateeva HT, Petkova EK, Indzhova KN. Propedeutics and prophylactics in child stomatology (coursebook). *Medicina i fizikultura*(Sofia). 1993;77. (in Bulgarian)
8. Vutov M, Krumova E. Treatment of dental conditions in children. *Medicina i fizikultura* (Sofia). 1988;43–68. (in Bulgarian)
9. Neychev D, Kirova D, Chenchev I. Clinical-statistical study of abscesses and phlegmons in the craniofacial area with children. Works of the Union of Bulgarian scientists Plovdiv /collected papers/. 2003;285–289. (Article in Bulgarian)
10. Neychev D, Kirova D, Pechalova P, et al. Clinical-statistical study of patients with inflammations in the mouth and craniofacial area 1990 – 1999. Works of the Union of Bulgarian scientists Plovdiv /collected papers/ 2002;369–374. (Article in Bulgarian)
11. Mateeva H, Krumova E, Stoilova R, et al. Epidemiology of deciduous teeth caries with children 3 – 10 of age. *Stomatology* (Sofia). 1996;1:10–13. (Article in Bulgarian)
12. Voorsmith RA. Abscesses caused by deciduous teeth. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 1999;106(1):4–9. (Article in Dutch)
13. Rustom IK, Sandoe JA, Makura ZG. Paediatric neck abscesses: microbiology and management. *J Laryngol Otol.* 2008;122(5):480–484.
14. Krishnan V, Jonson JV, Helfrick JF. Management of maxillo-facial infections: A review of 50 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:868–873.
15. Neychev D, Pechalova P. A survey of the stay in hospital and period from clinical manifestation of symptoms to hospitalization of patients with inflammations and phlegmons in the mouth and craniofacial area. Works of the Union of Bulgarian scientists Plovdiv/collected papers/. 2003;290–294. (Article in Bulgarian)
16. Tom MB, Rise DH. Presentation and management of neck abscesses: a retrospective analysis. *Laryngoscope.* 1988;98:877.
17. Rush DE, Abdel-Haq N, Zhu JF, et al. Clindamycin versus Unasyn in the treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Clin Pediatr.* 2007;46(2):154–159.
18. Gill Y, Scully C. The microbiology and management of acute dentoalveolar abscess: views of British oral and maxillofacial surgeons. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;26:452–457.
19. Sands T, Pynn BR, Katsikeris N. Odontogenic infection: Part two. Microbiology, antibiotics and management. *Oral Health.* 1995;85:11–14;17–21;23.

Modificările ontogenetice ale glicoproteinelor țesutului osos în condiții fiziologice, osteopatia experimentală și la remedierea cu substanțe autohtone

O. Tagadiuc

Biochemistry Laboratory, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
165, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205136. E-mail: olgatagadiuc@gmail.com

Manuscript received July 08, 2011; revised December 05, 2011

Ontogenetic changes in bone tissue glycoproteins in physiological conditions, experimental osteopathy and after correction with local remedies

An experimental study was done of ontogenetic changes in the carbohydrate components of glycoproteins and proteoglycans of bone tissue in rats under physiological conditions, in the experimental osteopathy, induced by the introduction of carbon tetrachloride, and after correction with cyanobacterial drug BioR, coordination compounds of copper CMT-28 and CMT-67 and their combinations. The study showed that maximum levels of the studied compounds have been reported in young and adult intact animals with a gradual decrease in the later stages of ontogeny. Statistically significant changes in the concentrations of hexoses, uronic acids, hexosamines and N-acetylneuraminic acid, which depended on the ontogenetic stage and the sex of the animal, were revealed in experimental osteopathy as a mechanism of bone adaptation. The study of the local drugs identified their protective effects, which were expressed in the preservation of high concentrations, and even increase of the content of the studied compounds. The effects depend on the drug used, the type of carbohydrate component, and ontogenetic stage of development.

Key words: bone tissue, ontogenesis, hexoses, uronic acids, hexosamines, ketoses, fucose, N-acetylneuraminic acid, cyanobacterian remedy, coordination compounds.

Онтогенетические изменения гликопротеинов костной ткани в физиологических условиях, экспериментальной остеопатии и при коррекции отечественными средствами

Было проведено экспериментальное исследование онтогенетических изменений углеводных компонентов гликопротеинов и протеогликанов костной ткани крыс в физиологических условиях, при экспериментальной остеопатии, индуцированной введением четыреххлористого углерода и коррекции нарушений цианобактериальным препаратом BioR, координационными соединениями меди СМТ-28 и СМТ-67 и их комбинациями. Исследование показало, что максимальные уровни исследованных соединений отмечаются у молодых и взрослых интактных животных с постепенным снижением на поздних стадиях онтогенеза. При экспериментальной остеопатии выявлены статистически достоверные изменения, которые зависят от онтогенетической стадии развития и пола животного, концентрации гексоз, уроновых кислот, гексозаминов и N-ацетилнеураминовой кислоты, как проявление механизмов адаптации кости. Изученные местные препараты оказывают защитные эффекты, которые выражались в сохранении высоких концентраций и даже повышении содержания изученных соединений. Эффекты зависели от используемого препарата, типа углеводного компонента и онтогенетической стадии развития.

Ключевые слова: костная ткань, онтогенез, гексозы, уроновые кислоты, гексозамины, кетозы, фукоза, N-ацетилнеураминовая кислота, цианобактериальный препарат, координационные соединения.

Introducere

Studiul țesutului osos și al altor țesuturi mineralizate prezintă un interes deosebit datorită incidenței foarte înalte a afecțiunilor osteoarticulare, consecințelor grave și cheltuielilor exorbitante impuse sistemelor de asistență medicală. Tendințele epidemiologice nefavorabile fundamentează necesitatea efectuării unor cercetări exhaustive și sistematice ale metabolismului osos în condiții fiziologice și referitoare la mecanismele moleculare ale dereglărilor osoase, ale metodelor de diagnostic precoce și tratament specific al maladiilor scheletului [1].

Numeroase cercetări medico-biologice în acest domeniu sunt indirecte, apreciindu-se starea țesutului osos prin dozarea indicilor de laborator în ser, urină și lichid sinovial, prin evaluarea imagistică (densitometrie osoasă) sau prin studii la nivel de culturi celulare. Aceste abordări sunt determinate de dificultatea cercetării nemijlocite a țesutului osos, în special, a elementelor matricei organice ce sunt înglobate în faza minerală. Astfel se explică lipsa în literatura de specialitate a informației complexe privind particularitățile ontogenetice ale componenței biochimice ale matricei organice osoase în condiții fiziologice și patologice, necesare pentru elaborarea strategiilor de diagnostic precoce, corecție diferențiată și profilaxie a tulburărilor homeostaziei țesuturilor mineralizate. Actualmente există un număr limitat de lucrări științifice moderne, în care se aduc date referitoare la activitatea metabolică a țesutului, ce asigură remodelarea osoasă și realizarea numeroaselor funcții ale osului [2, 3].

În contextul acestor cercetări s-a stabilit rolul important al componentelor glucidice din proteinele necolagenice și proteoglicani în dezvoltarea și organizarea țesuturilor mineralizate, precum și în apariția diverselor patologii. Principalele proteine non-colagenice sunt glicoproteinele, Gla-proteinele și fosfoproteinele [4]. Un grup aparte din acești compuși de interes deosebit în metabolismul osos îl reprezintă proteinele SIBLING (Small Integrin-Binding LIgand, N-linked Glycoprotein). Grupul proteinelor SIBLING include osteopontina, sialoproteina osoasă, proteina matriceală dentinară 1, sialofosfoproteina dentinară, enamelina și fosfoglicoproteina extracelulară matriceală [5]. Studii efectuate atât *in vivo*, cât și *in vitro* au stabilit că sialoproteina osoasă, proteina matriceală dentinară 1 și sialofosfoproteina dentinară sunt promotori ac-

tivi ai formării osoase la nivel de mineralizare. Osteopontina poate și stimula, și inhiba mineralizarea [6, 7, 8].

Proteoglicanii sunt complexe glucid-proteice, în care predomină cantitativ elementul glucidic, constituind în medie cca 70% din masa compusului. Catenele polizaharidice sunt formate din unități repetitive ale glicozaminoglicanilor – acidului hialuronic, condroitin-4-sulfatului sau condroitin-6-sulfatului, keratan-sulfatului, dermatan-sulfatului și heparan-sulfatului. În țesutul osos proteoglicanii constituie cca 0,1% din masa țesutului și 4% din matricea extracelulară. Ei conțin preponderent condroitin-sulfat. Reprezentanții principali sunt proteoglicanul major, care conține condroitin-sulfat, decorin și biglican [9].

Proteoglicanul major ce conține condroitinsulfat este compusul, care ocupă spațiul ce trebuie să fie mineralizat și, astfel, îl marchează, biglicanul reglează mineralizarea, prin modularea activității BMP-4 ce stimulează osteoblastele, iar decorinul interacționează cu fibrele de colagen și reglează fibrilogeneza. Astfel, compușii menționați intervin în formarea osoasă la diferite niveluri [2].

Publicațiile științifice, la care am avut acces, nu ne-au furnizat informație privind particularitățile ontogenetice ale compoziției și metabolismului matricei organice a țesutului osos, în special, ale conținutului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor în condiții fiziologice, rolul modificărilor acestora în patogenia afecțiunilor osoase, precum și acțiunea diverselor remedii terapeutice necesare corijării proceselor metabolice dereglate. Astfel, cercetările efectuate în aceste direcții sunt de o incontestabilă actualitate și valoare științifică și practică.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 255 de șobolani albi de laborator de ambele sexe, care au fost întreținuți într-un regim standard de vivariu.

Animalele au fost divizate în dependență de etapa ontogenetică postnatală de dezvoltare în următoarele loturi experimentale: I – 90 de șobolani tineri, până la maturitatea sexuală (2 luni); II – 78 de șobolani adulți, în perioada reproductibilă (6 luni); III – 54 de șobolani bătrâni, postmenopauzali (18 luni); IV – 33 de șobolani senili (24 luni). Animalele loturilor I-III au fost divizate în următoarele subloturi în funcție de

modelul experimental: martor – animale intacte, cărora li s-a administrat ulei de măsline 1 ml/kilocorp; animale cu osteopatie experimentală (OE), modelată prin administrarea a 1 ml/kilocorp soluție 50% de CCl_4 în ulei de măsline, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; animale cu OE, cărora li s-a administrat BioR în doză de 1 mg/kilocorp și 2 mg/kilocorp timp de 10 zile; animale cu OE, cărora li s-a administrat CMT-28, CMT-67 și combinațiile CMT-28 + BioR și CMT-67 + BioR în doză de câte 1 mg/kilocorp, fiecare timp de 10 zile.

La 24 de ore după ultima administrare animalele au fost sacrificate. Oasele femurale au fost extrase, eliberate de țesuturile adiacente și înlăturată măduva osoasă prin spălări repetate cu soluție glaciară de 0,9% de NaCl. Ulterior oasele femurale au fost înghețate în azot lichid și triturate până la starea de pulbere.

Nivelul componentelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor matricei organice a țesutului osos (hexozelor sumare, a acizilor uronici, hexozaminelor, cetozelor, fucozei și acidului N-acetilneuraminic) a fost estimat conform procedurilor descrise de Леонтьев В. К și Гайдамак А. Н. (1978) [10].

Evaluarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programului computerizat „StatsDirect” și „Statistica 6,0”. A fost calculată media aritmetică \pm eroarea mediei ($X \pm m$). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate a fost utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p” ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții

Rezultatele cercetării noastre au relevat particularități ontogenetice diferite ale concentrației hexozelor sumare în țesutul osos al animalelor intacte de diferit sex (fig. 1). La masculii nivelul hexozelor sumare nu se deosebește statistic semnificativ la animalele de diferită vârstă, dar denotă o tendință lentă de creștere de la $2,10 \pm 0,07$ mmol/g țesut la animalele tinere până la $2,37 \pm 0,05$ mmol/g țesut la cele senile (13%). La femele concentrația hexozelor sumare în țesutul osos are o dinamică fluctuantă, crește nesemnificativ la animalele adulte comparativ cu cele tinere, ulterior scade

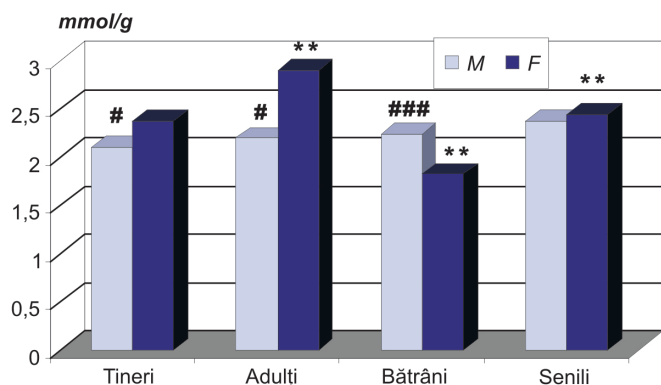


Fig. 1. Nivelul hexozelor sumare în țesutul osos al animalelor intacte la diferite etape ontogenetice postnatale.

Veridicitatea diferențelor în funcție: a) de vârstă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; b) de sex: # - $p < 0,05$; ### - $p < 0,01$.

notabil (37% , $p < 0,01$) la cele bătrâne și se majorează (34% , $p < 0,01$) la cele senile. Concentrația hexozelor sumare era mai mare la femele, comparativ cu masculii în țesutul osos al animalelor tinere ($p < 0,01$) și adulte ($p < 0,05$).

Analiza rezultatelor evaluării concentrației acizilor uronici în țesutul osos al animalelor intacte relevă lipsa deosebiriilor statistic veridice ale nivelului acestora, la diferite etape de dezvoltare ontogenetică postnatală, indiferent de sexul lor (tab. 1). Totuși, s-a constatat o tendință lentă de descreștere a valorilor acizilor uronici în țesutul osos odată cu înaintarea în vârstă, mai pronunțată la etapele avansate ale ontogenezei postnatale. Astfel, la animalele senile – masculi și femele, nivelul acizilor uronici scade comparativ cu cele tinere cu 40% ($p < 0,001$) și, respectiv, 45% ($p < 0,001$). Diferențe dependente de sex ale concentrației acizilor uronici au fost identificate doar la animalele bătrâne, ele fiind semnificativ mai mari la masculii (26% , $p < 0,001$).

S-a constatat că concentrația hexozaminelor în țesutul osos al animalelor intacte la etapele ontogenetice se modifică în dependentă de vârsta lor. La masculii nivelul cel mai înalt a fost depistat la animalele tinere (tab. 1). El scade progresiv la masculii adulți (26% , $p < 0,001$, comparativ cu cei tineri) și la cei bătrâni (33% , $p < 0,001$, comparativ cu cei adulți), iar la masculii senili se menține la același nivel minim atins la animalele bătrâne. La femele, de asemenea, concentrația maximă a hexozaminelor a fost identificată la animalele tinere. Nivelul lor scade la femelele adulte comparativ cu cele tinere (29% , $p < 0,05$) și se menține la aceste valori și la cele bătrâne. La femelele senile concentrația hexozaminelor a fost cea mai joasă comparativ cu toate celelalte loturi studiate (30% , $p < 0,05$ față de nivelul înregistrat la femelele bătrâne). Diferențe determinate de sex nu au fost stabilite nici la una din etapele ontogenetice de dezvoltare postnatală.

Rezultatele cercetării au relevat diferențe ale concentrației cetozelor în țesutul osos al animalelor intacte doar la etapele avansate ale ontogenezei postnatale. Astfel, la masculii concentrația cetozelor este la animalele bătrâne cu 9% mai mare decât la cele tinere, iar la femele, respectiv, cu 27% , dar aceste modificări nu au relevanță statistică. În lotul ontogenetic următor – la animalele senile, concentrația cetozelor scade comparativ cu valorile specifice animalelor bătrâne la masculii cu 21% ($p < 0,05$) și la femele cu 38% ($p < 0,001$). Doar la animalele senile s-au stabilit diferențe dependente de sex ale nivelului cetozelor în țesutul osos, care la femele era cu 18% ($p < 0,05$) mai mic decât la masculii.

În dinamica ontogenetică postnatală a concentrației fucozei în țesutul osos al animalelor intacte s-au stabilit modificări de aceeași orientare la animalele de ambele sexe. La masculii adulți nivelul fucozei crește comparativ cu cei tineri (62% , $p < 0,01$) și atinge valorile maxime depistate. La următoarele etape ontogenetice concentrația compusului descrește progresiv cu 34% ($p < 0,01$) la masculii bătrâni comparativ cu cei adulți și cu 26% ($p < 0,001$) la cei senili comparativ cu cei bătrâni. La femelele bătrâne nivelul fucozei, de asemenea, descrește (cu 69% , $p < 0,001$) comparativ cu cele adulte, însă la animalele senile compusul nu scade comparativ cu cel al femelelor bătrâne.

Tabelul 1

Dinamica ontogenetică a conținutului elementelor glucidice ale proteoglicanilor și glicoproteinelor în țesutul osos al animalelor intacte și cu osteopatie experimentală (mmol/g țesut)

EO	Sex	Lot	Acizi uronici	Hexozamine	Cetoze	Fucoză	NANA
Tineri	♂	AI	3,51 ± 0,22	0,033 ± 0,001	0,82 ± 0,11	0,17 ± 0,02	1,97 ± 0,06
		OE	4,06 ± 0,20	0,033 ± 0,002	0,62 ± 0,03	0,22 ± 0,02	2,76 ± 0,33&
	♀	AI	3,43 ± 0,14	0,032 ± 0,002	0,73 ± 0,06	0,22 ± 0,10	3,46 ± 0,32###
		OE	3,80 ± 0,19	0,035 ± 0,002	0,81 ± 0,10#	0,23 ± 0,02	1,97 ± 0,21&&&
Adulți	♂	AI	3,00 ± 0,19	0,024 ± 0,001***T	0,79 ± 0,04	0,28 ± 0,02**T	3,06 ± 0,16***T
		OE	3,48 ± 0,15	0,027 ± 0,001&*T	0,70 ± 0,04	0,27 ± 0,03	2,74 ± 0,47
	♀	AI	3,17 ± 0,18	0,023 ± 0,002*T	0,80 ± 0,07	0,23 ± 0,03	1,24 ± 0,09***T###
		OE	5,15 ± 0,57&	0,028 ± 0,0004&&&***T	0,64 ± 0,05	0,33 ± 0,04*T	1,41 ± 0,06*T
Bătrâni	♂	AI	3,09 ± 0,08	0,019 ± 0,001***A	0,89 ± 0,05	0,18 ± 0,01**A	2,05 ± 0,12***A
		OE	1,51 ± 0,26&&&	0,021 ± 0,001&***A	0,98 ± 0,09	0,05 ± 0,01&&&***A	2,29 ± 0,07
	♀	AI	2,45 ± 0,1***T###	0,024 ± 0,003	0,93 ± 0,08	0,07 ± 0,01***A###	2,51 ± 0,23***A
		OE	3,17 ± 0,25&***	0,023 ± 0,001***A	0,84 ± 0,05	0,09 ± 0,04**A	2,43 ± 0,08***A
Senili	♂	AI	2,09 ± 0,08	0,019 ± 0,001	0,70 ± 0,04*B	0,14 ± 0,01***B	2,07 ± 0,05
	♀	AI	1,88 ± 0,16	0,016 ± 0,004*B	0,58 ± 0,03***B#	0,098 ± 0,01#	1,99 ± 0,06*B

Notă: EO – etapă ontogenetică, AI – animale intacte, OE – osteopatie experimentală, NANA – acid N-acetilneuraminic. Veridicitatea diferențelor: a) în funcție de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) în funcție de sex: # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001; c) comparativ cu martorul: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001.

ne, dar denotă o tendință neveridică de creștere. În așa mod, nivelul minim al fucozei la masculi s-a stabilit la animalele senile, iar la femele – la cele bătrâne. De asemenea, la etapele avansate ontogenetic s-au identificat diferențe ale nivelului fucozei la masculii și femelele de aceeași vârstă. Astfel, concentrația compusului s-a dovedit a fi mai mare la masculi comparativ cu femelele, atât la animalele bătrâne (61%, p < 0,001), cât și la cele senile (28%, p < 0,05).

Rezultatele cercetării denotă o dinamică ontogenetică diferită a concentrației de acid N-acetilneuraminic (NANA) în țesutul osos al masculilor și femelelor intacte. La masculi nivelul NANA este practic același la animalele tinere, bătrâne și senile, cu excepția celor adulți, la care concentrația NANA este semnificativ mai mare comparativ cu toate celelalte loturi – cu 55% comparativ cu cei tineri, cu 50% față de cei bătrâni și cu 48% în raport cu cei senili (p < 0,001 în toate cazurile). La femele modificările concentrației NANA la etapele ontogeniei postnatale poartă un caracter ondulatoriu. Cel mai înal nivel s-a depistat la femelele tinere, ulterior la cele adulte el scade cu 64% (p < 0,001), la cele bătrâne crește cu 102% (p < 0,001) și la cele senile din nou scade cu 21% (p < 0,05). Deosebiri determinate de sex ale concentrației NANA au fost stabilite la animalele tinere și adulte. Astfel, în grupul ontogenetic al animalelor tinere s-a stabilit că nivelul NANA la femele era

cu 76% (p < 0,001) mai mare comparativ cu valorile specifice masculilor, pe când la cele adulte nivelul NANA la femele era mai mic comparativ cu cel depistat la masculi cu 59% (p < 0,001).

Analiza rezultatelor evaluării nivelului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos la animalele cu OE, indusă prin intoxicarea cu tetraclorură de carbon au evidențiat schimbări semnificative ale concentrației hexozelor sumare, acizilor uronici și hexozaminelor (fig. 2, tab. 1).

Studiul a identificat majorarea semnificativă statistic concludentă a concentrației hexozelor sumare în țesutul osos al masculilor tineri (p < 0,001) și adulți (p < 0,001), care se soldează cu modificarea dinamicii ontogenetice a nivelului hexozelor sumare în țesutul osos al masculilor cu OE comparativ cu animalele intacte (fig. 2). Concentrația lor crește neimportant la șobolanii adulți comparativ cu cei tineri, iar ulterior la cei bătrâni scade semnificativ atât comparativ cu cei adulți, cât și cu cei tineri (p < 0,001 în ambele cazuri). La femelele cu OE nivelul hexozelor sumare se menține la cel specific animalelor intacte.

S-a constatat, că modificările nivelului acizilor uronici în OE, ca și al hexozelor sumare, sunt dependente de etapa ontogenetică de dezvoltare postnatală și de sexul animalelor

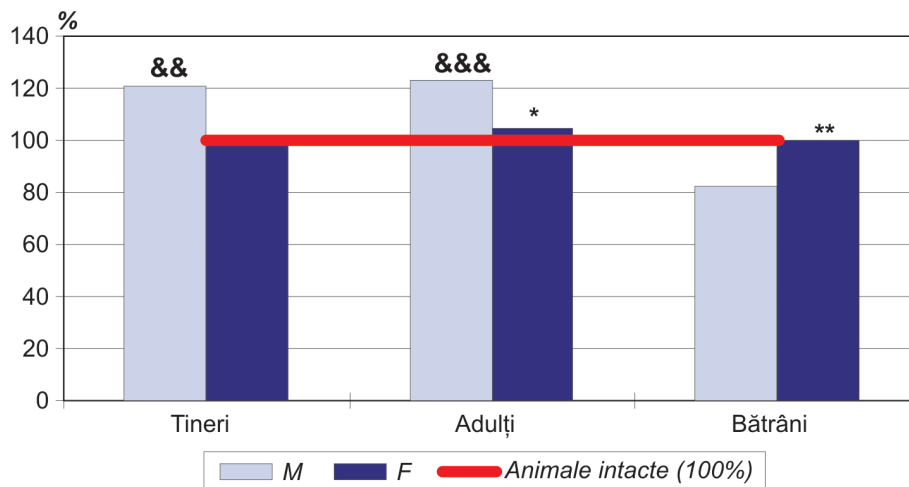


Fig. 2. Nivelul hexozelor sumare în țesutul osos al animalelor cu osteopatie experimentală la diferite etape ontogenetice postnatale (% comparativ cu animalele intacte).

Veridicitatea diferențelor: a) în funcție de vârstă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; b) comparativ cu martorul: & – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$; &&& – $p < 0,001$.

experimentale (tab. 1). Spre deosebire de modificările hexozelor sumare în țesutul osos în OE, nivelul acizilor uronici scade semnificativ comparativ cu animalele intacte la masculii bătrâni (52%, $p < 0,001$) și crește la femelele adulte (62%, $p < 0,01$) și bătrâne (29%, $p < 0,05$). În consecință, dinamica ontogenetică a nivelului acizilor uronici în țesutul osos al șobolanilor cu OE este diferită de cea identificată la animalele intacte, deosebirile fiind mai pronunțate la femele. De asemenea, la femelele adulte și bătrâne se atestă prevalența statistic veridică a concentrației acizilor uronici în țesutul osos comparativ cu masculii.

Cercetările efectuate demonstrează că, pe fundal de OE nivelul hexozaminelor crește comparativ cu valorile de referință la masculii adulți cu 12% ($p < 0,05$) și cu 25% ($p < 0,001$) la femelele adulte, iar la masculii bătrâni – cu 12% ($p < 0,05$). În OE pe parcursul dezvoltării ontogenetice, nivelul hexozaminelor la masculi descrește progresiv, dinamica fiind similară cu cea identificată la animalele intacte. La femelele cu OE s-a identificat, ca și în cazul masculilor, o descreștere progresivă a concentrației hexozaminelor de la $34,78 \pm 2,15$ mmol/g la animalele tinere până la $28,06 \pm 0,44$ mmol/g la cele adulte ($p < 0,01$) și $22,61 \pm 0,76$ mmol/g la cele bătrâne ($p < 0,001$).

Analiza rezultatelor cercetării a stabilit că în țesutul osos al animalelor cu OE, concentrația cetozei nu se modifică statistic concludent, cea a fucozei se reduce semnificativ comparativ cu valorile specifice animalelor intacte doar la masculii bătrâni (74%, $p < 0,001$), iar conținutul NANA se modifică numai la animalele tinere cu OE de ambele sexe – la masculii el a depășit valorile de referință cu 40% ($p < 0,05$), iar la femele s-a micșorat comparativ cu acesta (43%, $p < 0,001$).

Totodată, la femelele cu OE dinamica ontogenetică a concentrației cetozei în țesutul osos se deosebește cardinal de cea identificată la femelele intacte, nivelul lor fiind la femelele adulte mai redus comparativ cu cel depistat la animalele tinere (20%, $p > 0,05$), iar la cele bătrâne revine la valori similare celor

depistate la animalele tinere. Nivelul NANA în țesutul osos al masculilor cu OE descrește progresiv odată cu înaintarea în vârstă a șobolanilor, diferențele dintre valorile specifice animalelor de diferite vârste fiind neveridice.

Amplificarea nivelului elementelor glucidice ale proteoglicanilor și glicoproteinelor în țesutul osos al animalelor cu OE, posibil, reflectă declanșarea mecanismelor adaptiv-compensatorii orientate spre menținerea nivelului optim de proteoglicani și proteine morfogenetice osoase în cadrul proceselor de remodelare osoasă cu scopul substituției țesutului deteriorat de acțiunea nocivă a tetraclorurii de carbon și a produșilor metabolismului ei.

Este relevant faptul că concentrația majorității compușilor studiați în țesutul osos în OE crește preponderent la animalele adulte, un număr mai redus de modificări fiind atestate la cele tinere și bătrâne. Astfel, rezultatele obținute denotă o flexibilitate mai mare a proceselor metabolice în țesutul osos la animalele adulte, ceea ce asigură o reacție de răspuns mai rapidă, orientată spre restabilirea echilibrului specific fazelor remodelării osoase la această etapă ontogenetică de dezvoltare.

Ținând cont de eficiența înaltă a utilizării în practica medicală a unor remedii de origine cianobacteriană, precum și a unor compuși coordinați ai metalelor de tranziție [11, 12, 13, 14], am considerat oportun studiul acțiunii lor asupra componentelor glucidice ale matricei organice osoase în OE.

Analiza rezultatelor obținute relevă că, remediile autohtone testate exercită efecte diferite asupra conținutului elementelor glucidice ale proteoglicanilor și glicoproteinelor țesutului osos în OE. Modificările se atestă în funcție de preparatul administrat, tipul compusului glucidic și de etapa ontogenetică de dezvoltare a animalului experimental.

Astfel, s-a constatat că administrarea remedii cianobacterian BioR în doză de 1 mg/kg animalelor tinere și adulte cu OE nu înlătură modificările concentrației hexozelor sumare în țesutul osos (fig. 3). La aceste etape ontogenetice ea crește atât peste valorile specifice lotului cu OE, cât și comparativ cu

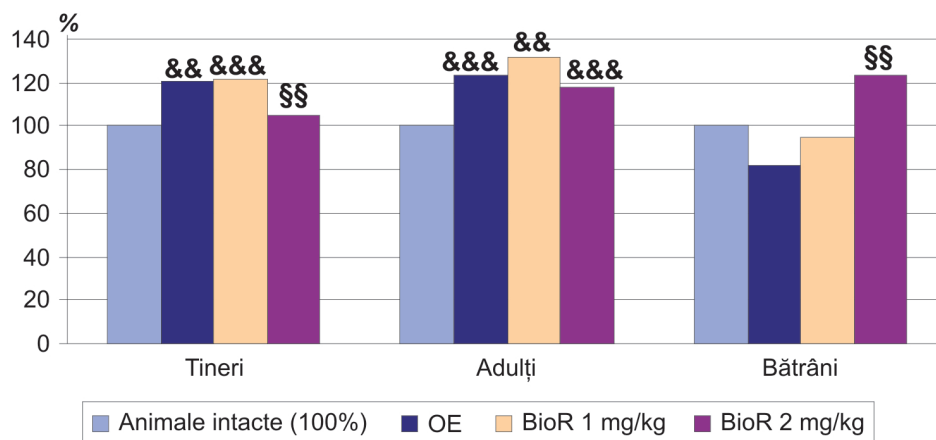


Fig. 3. Influența remediei cianobacterian BioR asupra nivelului hexozelor sumare în țesutul osos al masculilor la diferite etape ontogenetice (%).

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul: a) martor: & - $p < 0,05$; && - $p < 0,01$; &&& - $p < 0,001$; b) cu OE: § - $p < 0,05$; §§ - $p < 0,01$; §§§ - $p < 0,001$.

nivelul animalelor intacte, și doar la animalele bătrâne nivelul hexozelor sumare se amplifică până la nivelul valorilor de referință. Dublarea dozei remediei exercită efecte distincte de cele menționate anterior. Astfel, la animalele tinere BioR, în doză de 2 mg/kg contribuie la normalizarea hexozelor sumare, la cele adulte cu OE reduce nivelul crescut al acestora, iar la cele bătrâne favorizează creșterea substanțială a hexozelor sumare în raport cu OE (48%, $p < 0,01$), ceea ce determină depășirea valorilor fiziologice respective cu 23% ($p > 0,05$).

Modificările concentrației acizilor uronici, produse de administrarea remediei cianobacterian BioR, sunt dependente de etapa ontogenetică de dezvoltare postnatală (tab. 2). La masculii tineri cu OE preparatul în ambele doze nu induce modificări esențiale ale nivelului de acizi uronici atât în raport cu patologia indusă, cât și cu valorile de referință. La animalele adulte și bătrâne BioR, în ambele doze induce creșterea acestui indice comparativ cu lotul cu OE. Utilizarea remediei menționat la animalele adulte cu OE este însoțită de o creștere considerabilă a nivelului acizilor uronici, acesta majorându-se cu 40% ($p < 0,05$) la administrarea 1 mg/kg BioR și cu 60% ($p < 0,001$) la administrarea a 2 mg/kg BioR comparativ cu valorile depistate la animalele cu OE. La animalele bătrâne administrarea BioR determină nu numai restabilirea nivelului fiziologic, dar și creșterea valorilor acizilor uronici ale acestuia în raport cu cele specifice animalelor intacte (doza de 1 mg/kg).

În condițiile cercetărilor noastre remediu cianobacterian BioR nu induce modificări concludente ale nivelului de hexozamine și cetoze în țesutul osos al animalelor cu OE, indiferent de doza administrată și etapă ontogenetică de dezvoltare, concentrația compușilor menținându-se în limitele valorilor depistate atât la animalele cu OE, cât și la cele intacte.

Medicația cu remediu cianobacterian BioR în ambele doze influențează semnificativ asupra nivelului fucozei în țesutul osos al animalelor cu OE la toate etapele ontogenetice studiate. La animalele tinere BioR, 1 mg/kg determină reducerea

esențială a concentrației compusului față de valorile specifice lotului cu OE (53%, $p < 0,01$). Aceste valori erau reduse față de cele specifice animalelor intacte (42%), dar ele nu aveau relevanță statistică. Totodată, în doză de 2 mg/kg remediu nominalizat contribuie la menținerea concentrației înalte a fucozei în țesutul osos al animalelor tinere cu OE, care depășea indicele respectiv specific martorului cu 31% ($p < 0,05$). La animalele adulte efectele remediei BioR sunt distincte de cele înregistrate la șobolanii tineri. În doză de 1 mg/kg BioR contribuie la creșterea veridică a concentrației fucozei cu 39%, iar în doză de 2 mg/kg - cu 44% ($p < 0,05$ în ambele cazuri) atât comparativ cu lotul cu OE, cât și față de lotul de referință (respectiv, cu 34%, $p < 0,01$, și 40%, $p < 0,05$). La animalele bătrâne cu OE BioR, de asemenea, mărește esențial concentrația fucozei în țesutul osos comparativ cu animalele netratate (cu 185% și, respectiv, 202%, $p < 0,05$ în ambele cazuri), totodată deosebirile față de valorile de referință erau statistic neconcludente.

Influența remediei cianobacterian BioR asupra concentrației NANA în țesutul osos al animalelor cu OE este dependentă de etapa ontogenetică de dezvoltare și doza administrată. La animalele tinere administrarea BioR în doză de 1 mg/kg contribuie la menținerea valorilor sporite ale NANA în țesutul osos similare celor înregistrate la animalele netratate, pe când doza de 2 mg/kg restabilește concentrația fiziologică a compusului. La animalele adulte și bătrâne BioR în ambele doze determină scăderea statistic veridică a NANA în țesutul osos comparativ cu nivelul înregistrat la animalele cu OE și cele intacte. Astfel, la animalele adulte remediu BioR contribuie la aprofundarea modificărilor patologice induse de noxă, pe când la animalele bătrâne acesta manifestă tendința de a menține concentrația NANA la nivelul normei considerate fiziologice pentru această etapă ontogenetică.

Rezultatele studiului influenței compușilor coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 asupra concentrației elementelor

Tabelul 2

Influența remedii cianobacterian BioR asupra nivelului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos în osteopatia experimentală la masculi (mmol/g țesut)

EO	Lot	Acizi uronici	Hexozamine	Cetoze	Fucoză	NANA
Tineri	AI	3,51 ± 0,22	0,033 ± 0,001	0,82 ± 0,11	0,17 ± 0,02	1,97 ± 0,06
	OE	4,06 ± 0,20	0,033 ± 0,002	0,62 ± 0,03	0,22 ± 0,02	2,76 ± 0,33&
	OE + BioR 1 mg/kg	3,98 ± 0,16	0,030 ± 0,001	0,77 ± 0,05	0,10 ± 0,03§§	2,48 ± 0,16&
	OE + BioR 2 mg/kg	3,30 ± 0,40	0,030 ± 0,001	0,70 ± 0,04	0,23 ± 0,009	1,79 ± 0,20§
Adulți	AI	3,00 ± 0,19	0,024 ± 0,001***T	0,79 ± 0,04	0,28 ± 0,02**T	3,06 ± 0,16***T
	OE	3,48 ± 0,15	0,027 ± 0,001&*T	0,70 ± 0,04	0,27 ± 0,03	2,74 ± 0,47
	OE + BioR 1 mg/kg	4,20 ± 0,23&&§	0,027 ± 0,001	0,78 ± 0,06	0,38 ± 0,02&&§	1,54 ± 0,09&&&§
	OE + BioR 2 mg/kg	5,58 ± 0,31&&&§§§	0,028 ± 0,0008	0,69 ± 0,06	0,39 ± 0,04 ^{§§}	0,97 ± 0,01&&&§§
Bătrâni	AI	3,09 ± 0,08	0,019 ± 0,001***A	0,89 ± 0,05	0,18 ± 0,01**A	2,05 ± 0,12***A
	OE	1,51 ± 0,26&&&	0,021 ± 0,001&***A	0,98 ± 0,09	0,05 ± 0,01&&&***A	2,29 ± 0,07
	OE + BioR 1 mg/kg	3,67 ± 0,13&&&§§§	0,021 ± 0,002	0,88 ± 0,07	0,13 ± 0,04 [§]	1,93 ± 0,04 ^{§§}
	OE + BioR 2 mg/kg	3,45 ± 0,16 ^{§§§}	0,022 ± 0,001	0,88 ± 0,06	0,14 ± 0,03 [§]	1,95 ± 0,03 ^{§§}

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală; NANA – acid N-acetilneuraminic. Veridicitatea diferențelor: a) în funcție de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) comparativ cu martorul: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001; c) comparativ cu OE: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001.

glucidice ale glicoproteinelor în țesutul osos al animalelor cu OE sunt reflectate în tabelul 3.

Compusul coordinativ al cuprului CMT-28 practic contribuie la remedierea dereglărilor concentrației elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor în țesutul

osos la etapele ontogenetice postnatale studiate. Totuși, la animalele tinere CMT-28 mărește conținutul de NANA peste cel depistat la animalele cu OE, dar această creștere nu restabilește nivelul fiziologic specific acestei etape ontogenetice. La animalele bătrâne cu OE compusul nominalizat favorizează

Tabelul 3

Influența compușilor coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT-67 asupra nivelului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos în osteopatia experimentală la femele (mmol/g țesut)

EO	Lot	Acizi uronici	Hexozamine	Cetoze	Fucoză	NANA
Tineri	AI	3,43 ± 0,14	0,032 ± 0,002	0,73 ± 0,06	0,22 ± 0,10	3,46 ± 0,32
	OE	3,80 ± 0,19	0,035 ± 0,002	0,81 ± 0,10	0,23 ± 0,02	1,97 ± 0,21&&&
	OE + CMT-28	3,91 ± 0,18	0,031 ± 0,001	0,87 ± 0,07	0,15 ± 0,03	2,37 ± 0,08&&
	OE + CMT-67	2,92 ± 0,15	0,024 ± 0,005	0,90 ± 0,15	0,19 ± 0,02	2,76 ± 0,09&&§§
Adulți	AI	3,17 ± 0,18	0,023 ± 0,002*T	0,80 ± 0,07	0,23 ± 0,03	1,24 ± 0,09***T
	OE	5,15 ± 0,57&	0,028 ± 0,0004&&&*T	0,64 ± 0,05	0,33 ± 0,04*T	1,41 ± 0,06*T
	OE + CMT-28	4,01 ± 0,13	0,027 ± 0,004	0,84 ± 0,10	0,29 ± 0,04	1,85 ± 0,31
	OE + CMT-67	3,49 ± 0,20	0,020 ± 0,002§	0,80 ± 0,11	0,23 ± 0,01§	1,64 ± 0,08&&§
Bătrâni	AI	2,45 ± 0,1***T	0,024 ± 0,003	0,93 ± 0,08	0,07 ± 0,01***A	2,51 ± 0,23***A
	OE	3,17 ± 0,25&***	0,023 ± 0,001***A	0,84 ± 0,05	0,09 ± 0,04**A	2,43 ± 0,08***A
	OE + CMT-28	3,31 ± 0,12	0,021 ± 0,0005	0,87 ± 0,06	0,20 ± 0,01&&&§	2,01 ± 0,05§§
	OE + CMT-67	3,12 ± 0,16	0,023 ± 0,002	1,19 ± 0,20	0,18 ± 0,02&&	2,25 ± 0,16

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală; NANA – acid N-acetilneuraminic. Veridicitatea diferențelor: a) în funcție de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) comparativ cu martorul: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001; c) comparativ cu OE: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001.

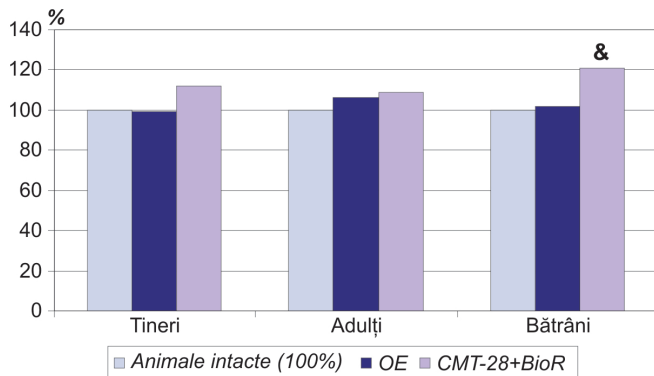


Fig. 4. Influența tratamentului combinat cu CMT-28 și BioR asupra nivelului hexozelor sumare în țesutul osos al masculilor cu osteopatie experimentală (%).

Veridicitatea diferențelor comparativ cu martorul: & – p < 0,05.

exacerbarea modificărilor în țesutul osos, care se manifestă pe de o parte prin creșterea semnificativă a concentrației fucozei peste nivelul specific lotului cu OE (122%, p < 0,05) și martor (186%, p < 0,001) a concentrației fucozei și diminuarea conținutului de NANA, pe de altă parte, sub valorile depistate la animalele cu OE (17%, p < 0,01) și cele martor (20%, p > 0,05).

La fel și compusul coordinativ al cuprului CMT-67 nu manifestă efecte vădite de remediere a modificărilor conținutului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor în țesutul osos, induse de OE (tab. 3). La animalele tinere CMT-67 induce o creștere a concentrației antecedent scăzută a NANA (cu 40%, p < 0,01), dar nivelul compusului se menține la valori semnificativ mai joase comparativ cu cele de referință (20%, p < 0,05). La animalele adulte cu OE, CMT-67 contribuie la reducerea concentrațiilor sporite de hexozamine și fucoză până la valorile specifice celor de referință. Totodată, în acest grup ontogenetic administrarea CMT-67 nu doar menține modificările induse de CCl₄, dar contribuie la creșterea

valorilor NANA comparativ cu nivelul depistat la animalele cu OE (17%, p < 0,05) și care continuă să rămână semnificativ mai înalt față de cel specific animalelor intacte (32%, p < 0,01). La animalele bătrâne CMT-67 nu induce modificări statistice semnificative ale nivelului elementelor glucidice în țesutul osos comparativ cu cel depistat la animalele cu OE, cu excepția fucozei concentrația căreia a înregistrat o creștere autentică față de nivelul animalelor de referință.

Cercetarea realizată demonstrează că administrarea combinată a compusului coordinativ al cuprului CMT-28 cu remediul cianobacterian BioR induce modificări veridice ale concentrațiilor hexozelor sumare, acizilor uronici, fucozei și NANA în țesutul osos al șobolanilor cu OE (fig. 4 și tab. 4).

Astfel, combinația CMT-28 + BioR contribuie la menținerea nivelului sporit de acizi uronici la animalele adulte cu OE și chiar la creșterea lui la cele bătrâne, aceste valori fiind mai mari cu 46% și, respectiv, 47% (p < 0,01 în ambele cazuri) comparativ cu cele specifice animalelor intacte.

Sub influența tratamentului aplicat concentrația fucozei crește notabil în țesutul osos al șobolanilor adulți (212%, p < 0,01) și bătrâni (200%, p < 0,05) cu OE.

Datele obținute demonstrează că, combinația CMT-28 + BioR influențează substanțial conținutul NANA în țesutul osos al animalelor cu OE la toate etapele ontogenetice, dar aceste modificări sunt diferite ca direcție și amploare. Comparativ cu valorile specifice șobolanilor cu OE s-a înregistrat o creștere moderată a concentrației NANA la animalele tinere (16%, p < 0,001) și la cele adulte (14%, p < 0,05), iar la cele bătrâne – o descreștere cu 14% (p < 0,01), însă în toate loturile nivelul compusului continuă să depășească valorile de referință la animalele intacte.

Utilizarea combinației CMT-28 + BioR nu induce modificări statistice veridice ale concentrației hexozaminelor și cetozei în țesutul osos la etapele ontogenetice studiate. Excepție fac doar animalele adulte cu OE, la care combinația

Tabelul 4

Influența compusului coordinativ al cuprului CMT-28 în combinație cu remediul cianobacterian BioR asupra nivelului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos în osteopatia experimentală la femele (mmol/g țesut)

EO	Lot	Acizi uronici	Hexozamine	Cetoze	Fucoză	NANA
Tineri	AI	3,43 ± 0,14	0,032 ± 0,002	0,73 ± 0,06	0,22 ± 0,10	3,46 ± 0,32
	OE	3,80 ± 0,19	0,035 ± 0,002	0,81 ± 0,10	0,23 ± 0,02	1,97 ± 0,21&&&
	OE + BioR + CMT-28	3,69 ± 0,18	0,034 ± 0,001	0,81 ± 0,06	0,23 ± 0,05	2,28 ± 0,11§§§
Adulți	AI	3,17 ± 0,18	0,023 ± 0,002*T	0,80 ± 0,07	0,23 ± 0,03	1,24 ± 0,09***T
	OE	5,15 ± 0,57&	0,028 ± 0,0004&&&***T	0,64 ± 0,05	0,33 ± 0,04*T	1,41 ± 0,06*T
	OE + BioR + CMT-28	4,64 ± 0,27&&&	0,029 ± 0,001&	0,80 ± 0,08	1,03 ± 0,19&&&§§	1,64 ± 0,09&&§
Bătrâni	AI	2,45 ± 0,1***T	0,024 ± 0,003	0,93 ± 0,08	0,07 ± 0,01***A	2,51 ± 0,23***A
	OE	3,17 ± 0,25&***	0,023 ± 0,001***A	0,84 ± 0,05	0,09 ± 0,04**A	2,43 ± 0,08***A
	OE + BioR + CMT-28	3,63 ± 0,12&&&	0,022 ± 0,001	0,85 ± 0,03	0,21 ± 0,02&&&§	2,10 ± 0,06§§

Notă: EO – etapă ontogenetică; OE – osteopatie experimentală; NANA – acid N-acetilneuraminic. Veridicitatea diferențelor: a) în funcție de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) comparativ cu lotul martor: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001; c) comparativ cu lotul OE: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001.

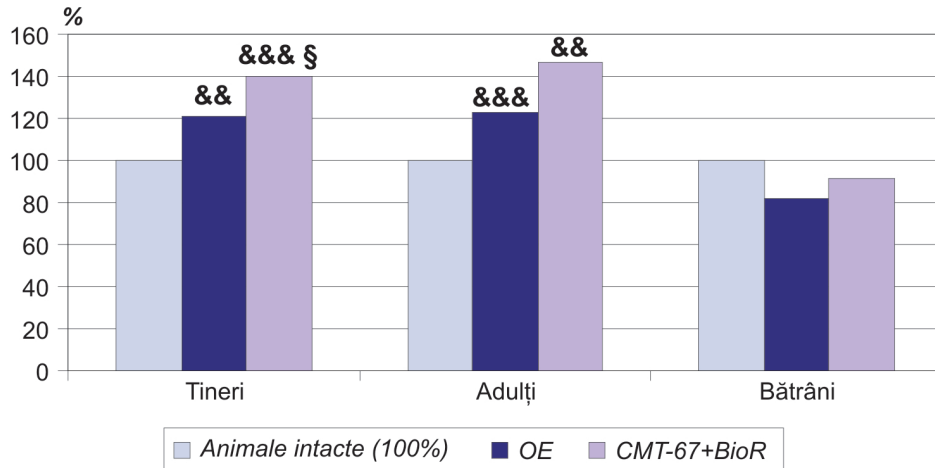


Fig. 5. Influența tratamentului combinat cu CMT-67 și BioR asupra nivelului hexozelor sumare în țesutul osos al masculilor cu osteopatie experimentală (%).

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul: a) martor: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) cu OE: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001.

nominalizată contribuie la menținerea valorilor sporite ale hexozaminelor specifice animalelor cu OE.

Administrarea combinației CMT-67 + BioR animalelor pe fundal de OE induce modificări dependente de etapa ontogenetică de dezvoltare postnatală (fig. 5 și tab. 5). S-a constatat creșterea concentrației hexozelor sumare în țesutul osos comparativ cu patologia netratată la toate etapele ontogenetice, însă doar la animalele bătrâne au fost atinse valorile de referință. Statistic veridică a fost creșterea identificată la animalele tinere (15%, p < 0,05), ceea ce a determinat depășirea valorilor martor cu 38% (p < 0,001).

Rezultatele cercetării relevă că, tratamentul cu CMT-67 + BioR induce o tendință de diminuare a concentrației hexozaminelor la animalele tinere, crește statistic semnificativ nivelul lor la cele adulte comparativ cu lotul cu OE (19%, p <

0,05) și martor (33%, p < 0,01), iar la șobolanii bătrâni valorile indicelui cercetat se mențin la nivelul lotului cu OE.

Medicația cu CMT-67 + BioR determină creșterea semnificativă peste valorile depistate la animalele cu OE a concentrației cetozei la animalele tinere (57%, p < 0,05) și la cele adulte (56% p < 0,05), pe când la cele bătrâne nivelul cetozei se menține în limitele fiziologice.

Datele studiului atestă faptul că la animalele cu OE, la toate etapele ontogenetice studiate, nivelul fucozei se modifică semnificativ sub influența tratamentului cu CMT-67 + BioR, dar schimbările înregistrate sunt de orientare și amploare diferită. Astfel, la animalele tinere tratamentul induce scăderea semnificativă a concentrației fucozei sub nivelul depistat la animalele cu OE (48%, p < 0,05) și atingerea nivelului de referință. La animalele adulte și bătrâne, dimpotrivă, nivelul

Tabelul 5

Influența compusului coordinativ al cuprului CMT-67 în combinație cu remediu cianobacterian BioR asupra nivelului elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos în osteopatia experimentală la masculi (mmol/g țesut)

EO	Lot	Acizi uronici	Hexozamine	Cetoze	Fucoză	NANA
Tineri	AI	3,51 ± 0,22	0,033 ± 0,001	0,82 ± 0,11	0,17 ± 0,02	1,97 ± 0,06
	OE	4,06 ± 0,20	0,033 ± 0,002	0,62 ± 0,03	0,22 ± 0,02	2,76 ± 0,33&
	OE + BioR + CMT-67	4,58 ± 1,10	0,026 ± 0,003	0,97 ± 0,14§	0,11 ± 0,03§	2,75 ± 0,06&&&
Adulți	AI	3,00 ± 0,19	0,024 ± 0,001***T	0,79 ± 0,04	0,28 ± 0,02**T	3,06 ± 0,16***T
	OE	3,48 ± 0,15	0,027 ± 0,001&*T	0,70 ± 0,04	0,27 ± 0,03	2,74 ± 0,47
	OE + BioR + CMT-67	3,24 ± 0,12	0,032 ± 0,002&&§	1,08 ± 0,16§	0,73 ± 0,09&&&§§§	1,67 ± 0,22&&&
Bătrâni	AI	3,09 ± 0,08	0,019 ± 0,001***A	0,89 ± 0,05	0,18 ± 0,01**A	2,05 ± 0,12***A
	OE	1,51 ± 0,26&&&	0,021 ± 0,001&***A	0,98 ± 0,09	0,05 ± 0,01&&&***A	2,29 ± 0,07
	OE + BioR + CMT-67	2,12 ± 0,29	0,021 ± 0,001	0,92 ± 0,18	0,15 ± 0,03§§	2,41 ± 0,12

Notă: EO – etapă ontogenetică, OE – osteopatie experimentală, NANA – acid N-acetilneuraminic. Veridicitatea statistică: a) în funcție de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; b) comprataiv cu lotul martor: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001; c) comparativ cu lotul OE: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001.

fucozei crește pregnant peste valorile constatate la animalele cu OE, dar în niciunul din loturile menționate nu are loc normalizarea concentrației fucozei.

Administrarea combinată a CMT-67 și BioR contribuie la menținerea valorilor sporite ale NANA la animalele tinere cu OE ce depășeau cu 39% ($p < 0,001$) nivelul animalelor intacte, la animalele adulte ele scad sub valorile depistate la animalele cu patologia netratată și ating un nivel semnificativ mai mic decât cel martor (46%, $p < 0,001$), iar la animalele bătrâne are loc o tendință statistic neconcludentă de creștere în raport cu lotul cu OE și cel de referință.

Astfel, preparatele studiate, administrate individual sau în combinație, exercită influențe variate ca direcție și amploare asupra concentrației elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos al animalelor cu OE, ceea ce atestă influența selectivă a acestor remedii asupra indicilor metabolismului glicoproteic și care depinde nu numai de structura chimică, doza remediei testat și combinațiile utilizate, dar și de etapa de dezvoltare ontogenetică a animalului experimental.

Este cunoscut faptul că elementele glucidice ale proteinelor necolagenice, reglatoare osoase joacă un rol cardinal în formarea osoasă și intervin în procesele osteoinductive [2]. Creșterea valorilor componentelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor țesutului osos la animalele cu OE la utilizarea remediei cianobacterian BioR, a compușilor coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 precum și a combinațiilor acestora cu BioR, dovedesc acțiunea protectoare a preparatelor studiate, orientate spre restructurarea compensatorie și intensificarea proceselor metabolice din țesutul osos în osteopatia experimentală.

Concluzii

1. În ontogeneza postnatală în țesutul osos au loc modificări de orientare și intensitate diferită ale elementelor glucidice ale glicoproteinelor și proteoglicanilor în țesutul osos, ce se caracterizează prin niveluri maxime ale concentrațiilor compușilor nominalizați la animalele tinere și adulte cu declinul treptat la etapele ontogenetice avansate.

2. La modelarea osteopatiei experimentale prin intoxicarea cu tetraclorură de carbon au loc schimbări statistice semnificative în funcție de etapa ontogenetică de dezvoltare și sex ale concentrațiilor hexozelor sumare, acizilor uronici, hexozaminelor și NANA din componența glicoproteinelor și

proteoglicanilor țesutului osos, ca o manifestare a intensificării proceselor biosintetice ale matricei organice osoase – parte integrală a mecanismelor de creștere a rezistenței țesutului osos în patologia studiată.

3. Remediile autohtone testate – BioR, CMT-28 și CMT-67, dovedesc efecte protectoare care se manifestă prin menținerea concentrațiilor ridicate și chiar amplificarea conținutului elementelor glucidice ale proteoglicanilor și glicoproteinelor țesutului osos în OE, efecte în mare măsură dependente de preparatul administrat, tipul compusului glucidic și de etapa ontogenetică de dezvoltare.

Bibliografie

1. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis review of evidence for prevention, diagnosis, treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*. 1999;8(suppl.4):51-88.
2. Роби П.Г. Биохимия кости. В кн.: Риггз ЛБ, Милтон ЛДШ. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Санкт-Петербург: Невский Диалект, Бином. 2000;57-84.
3. Рожинская ЛЯ. Системный остеопороз. Москва, 2000;127.
4. Wiesmann HP, Meyer U, Plate U, et al. Aspects of collagen mineralization in hard tissue formation. *Int Rev Cytol*. 2005;242:121-156.
5. Fisher LW, Fedarko NS. Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. *Connect Tissue Res*. 2003;441:33-39.
6. Huang B, Sun Y, Maciejewska I, et al. Distribution of SIBLING proteins in the organic and inorganic phases of rat dentin and bone. *Eur J Oral Sci*. 2008;116:104-108.
7. Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of SIBLING proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15:126-131.
8. Tye CE, Rattray KR, Warner KJ, et al. Delineation of the hydroxyapatite-nucleating domains of bone sialoprotein. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:7949-7954.
9. Fassbender WJ, Balli M, Görtz B, et al. Sex steroids, biochemical markers, bone mineral density and histomorphometry in male osteoporosis patients. *In Vivo*. 2000;14(5):611-618.
10. Леонтьев ВК, Гайдамак АН. Методы определения белковосвязанных углеводов в минерализованных тканях. *Лаб. дело*. 1978;5:290-294.
11. Gudumac V, Nastas I, Sardari V, ș.a. Dinamica activității transaminazelor în osteoporoza primară și secundară sub influența unor bioremedii de origine algală. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Vol.1. „Probleme medico-biologice, farmaceutice, de sănătate publică și management”. Chișinău, 2004;132-137.
12. Granciu Gh, Nastase I, Gulea A. Influența unor preparate noi de Zinc și Vanadiu asupra proceselor osteoregenerative în parodontiu. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Vol. 4. 2005;93-99.
13. Torres-Duran PV, Ferreira-Hermosillo A, Juarez-Oropeza MA. Antihyperlipemic and antihypertensive effects of *Spirulina maxima* in an open sample of mexican population: a preliminary report. *Lipids in Health and Disease*. 2007;6:33-40.
14. Rudic V. Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice. Chișinău: Elena-VI, 2007;364.



Sindromul hemolitic-uremic la sugari

L. Bocearova*, T. Guțul, T. Rotaru

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
149, Grenoble Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322495086. E-mail: bocearova30@mail.ru
Manuscript received October 21, 2011; revised December 05, 2011

The haemolytic-uremic syndrome of infants

The hemolytic-uremic syndrome, described by Gasser in 1955, is currently on the rise as a common cause of acute renal failure. In May 2011 in Germany, Austria and Sweden, Endemic HUS manifested with tens cases of death. Frequently the etiology is caused by *E. Coli* toxins. Presently HUS is regarded as a disease system, which is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, kidney damage, with cardiovascular manifestations, neurological, hemorrhagic syndrome and others. In this article, we present a clinical case of HUS in a child of 10 months hospitalized in the intensive care in Municipal hospital "V. Ignatenco". The diagnosis was confirmed in ground history, clinical, laboratory facts. Principles of etiopathogenic therapy are determined.

Key words: haemolytic syndrome uremic (HSV), Gasser disease.

Гемолитико-уремический синдром у грудных детей

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) был описан Гассером в 1955 году. В настоящее время ГУС встречается чаще и является причиной острой почечной недостаточности. Эндемическая вспышка ГУС в мае 2011 года в Германии, Австрии, Швеции привело к десяткам смертей. Этиология заболевания вызвана, чаще всего, патологическими штаммами *E. Coli*. В настоящее время ГУС рассматривается как системное заболевание, которое характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, повреждением почек, с проявлениями сердечнососудистых, неврологических и другими гемолитическими синдромами. В статье представлен клинический случай ГУС у 10 месячного ребенка госпитализированного в отделении интенсивной терапии IMSP SCMC "V. Ignatenco". Диагноз был подтвержден на базе анамнеза, клинических данных, лабораторных и инструментальных обследований. Определяются и принципы этиопатологической терапии.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром (ГУС), синдром Гассера.

Actualitatea temei

În această lucrare este prezentat un caz de sindrom hemolitic - uremic la copii, diagnosticul lui clinico-evolutiv și particularitățile terapiei la sugar. Este demonstrată evoluția, etapele diagnostice dificile și principiile terapiei etiopatogenetice și simptomatice ale sindromului hemolitic - uremic la sugari.

Sindromul hemolitic-uremic: epidemiologie și incidență

Incidența bolii este în creștere, aproximativ 1-3 cazuri la 100 000 de copii/an; apare la orice vârstă, dar cu un vârf între 6 luni și 4 ani, mai frecvent la fete. Conform statisticii 5-8% dintre infecțiile cu *E. Coli* O157: H7 se complică cu SHU. În țările dezvoltate sindromul hemolitic - uremic (SHU) 1:30 la 100 000 populație: SUA - 2-3 cazuri la 100 000 de copii până la 5 ani. Argentina - de 10 ori mai mulți. Incidența sezonieră: vara - sporadic sau în mici epidemii, mai frecvent în mediul urban [1].

Etiologia este necunoscută, deși în ultimii ani s-au realizat progrese în această direcție. După episoade de diaree acută cu tulpini de *E. Coli* producătoare de *Shiga* toxine. În prezent, în țările europene, și mai întâi în Germania, evoluează o erupție de infecție *E. Coli* O104, care se manifestă cu sindrom hemolitic-uremic grav și zeci de cazuri de deces. Acest bacil este un serotip - mutant, producător de verotoxină *Shiga* și e foarte rezistent la preparate antibacteriene. Există peste 100 de serotipuri de *E. Coli* enterohemoragice, care se află la originea celor mai mari epidemii, fiind *E. Coli* O157: H. (dr Dana Tinica, 2011). Există cazuri familiale din două motive:

utilizarea nepasteurizată a laptelui și consumul unor alimente contaminate, rezervorul EHEC fiind tractul intestinal al animalelor domestice [2].

Sursa de infecție:

- ingestia de alimente: carne contaminată insuficient preparată (cârnați, mezeluri), legume;
- băuturi: produse din lapte nepasteurizat, sucuri sau apă contaminată;
- activități - înot în piscină contaminată, contact direct cu persoana bolnavă sau contact cu animale (parcuri cu animale, zoo).

Factorii declanșatori ai acestui sindrom pot fi: orice maladie suportată în decurs de 1-2 săptămâni recent, vaccinarea anti-difterie, anti-tetanus, anti-poliomielită, graviditatea. Un rol negativ pentru evoluție și pronostic îl joacă dereglările genetice ale sistemului complementar, ale metabolismului cotalaminei, mutații secundare, legate de formarea anticorpilor FN-α. B. B. Наумова și A. B. Папаиан au publicat clasificarea Sindromul hemolitic-uremic (SHU) conform etiologiei:

A. Infecțioase: *E. Coli*, *Shigella dysenteriae*, infecții producătoare de neuromidate (stx. *Pneumoniae* ș.a.), infecția HIV, infecții virale: *Coxsackie* și *echo*, gripa, virusul varicelei, virusul Epstein-Barr, adenovirusul, etc.

B. Neinfecțioase: sindromul hemolitic-uremic (SHU) idiopatic; sindromul hemolitic-uremic ereditar transmisibil (autosomal-recisiv, autosomal-dominant); sindromul hemolitic-uremic medicamentos: ciclosporina A, ciclofosfamida,

unele antibiotice, contraceptive; sindromul hemolitic-uremic în bolile de sistem – lupus eritematos, sclerodermie; sindromul hemolitic-uremic asociat cu maladii oncologice; sindromul fosfolipidic.

C. Sindromul hemolitic-uremic atipic, sporadic. Acest sindrom nu este legat de un episod diareic, apare mai frecvent la copiii de vârstă școlară și la adulți, la femei însărcinate. Mai des se înregistrează ca prodromă acută respiratorie, se asociază cu hipertensiune arterială, cardiopatie, convulsii, evoluează cu recăderi care duc la insuficiență renală cronică.

Mai există și altă clasificare:

I. Sindromul hemolitic-uremic tipic (D + diaree sanguinolentă) – 91%.

II. Sindromul hemolitic-uremic atipic (D - fără diaree) – 9%. Uneori forma clasică a sindromului hemolitic-uremic apare la copii în timpul verii fără legătura clasică cu infecția. Letalitatea ajunge la 10%. Debutul - cu hemocolită [2].

Factori declanșatori:

I. Agenți bacterieni: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *S. Pneumoniae*, *Bartonella virali*, *Coxsackie*, *ECHO*, virusul gripal, virusul varicelei, Epstein-Barr, HIV.

II. Medicamentos (chimioteraputice, ciclosporină, contraceptive orale).

III. Stări particulare:

1. Postvaccinal (antiparotidian, antirugeolic, antipoliomielitic, antidifteric).

2. Gravitate.

3. Patologie oncologică;

4. Transplant de maduvă osoasă și celule stem.

5. Vasculite sistemice.

6. Dereglări metabolice, vitamina B12.

7. Sindromul Denys-Drash.

IV. SHU ereditar (autosomal-recisiv, autosomal-dominant).

V. Idiopatic.

Patogenie

Sindromul hemolitic-uremic tipic este inițiat de toxinele Stx-1 *Shigella dysenteriae* și Stx-2 *E. Coli O157: H7* și de toxinele altor serotipuri de *Escherichia*. Au acțiune citopatică asupra celulelor epiteliale ale intestinului. Pătrunzând în patul sangvin circulă și se pot determina *in vitro* în eritrocite, trombocite, monocite, neutrofile. Pătrund în eritrocitul glomerular, la care au receptori specifici, manifestă o afinitate mai mare decât la neutrofile. Toxinele blochează sinteza proteinelor în celule, distrug endoteliul în vasele sangvine cu lumen mic, induc apoptoza endotelială, edemul endoteliului, sporesc coagularea intravasculară, predominant în glomerule, se dezvoltă microangiopatia trombotică, cu îngroșarea peretelui vascular. (B. H. Баранов 2009, E. И. Краснова с соавт. 2010). Aceste mecanisme stau la baza afectării rinichilor în sindromul hemolitic-uremic. În patogenie se mai includ ischemia glomerulelor, tromboza, necroza corticală.

Trombopenia în sindromul hemolitic-uremic se explică prin agregarea trombocitelor, implicarea lor în trombi intracapilari, distrugerea lor.

Așadar, sindromul hemolitic-uremic tipic, cauzat de sigatoxine, se caracterizează prin schimbări histomorfologice, situate în glomerule și tubule renale [5, 6].

Formarea cheagurilor intravasculare prezintă semne caracteristice pentru CID. Anemia microangiopatică cât și trombocitopenia se datorează distrucțiilor la trecerea lor prin vasele alterate. Eritrocitele și trombocitele alterate sunt "scoase" din circulație de către ficat și splină [3].

Perioadele clinice ale sindromului hemolitic-uremic

1. Perioada prodromală:

Durata – 1-19 zile. Se caracterizează uneori prin convulsii, ce pot constitui unica cauză a spitalizării, manifestări generale de intoxicație. Stabilirea diagnozei este foarte dificilă.

2. Perioada de stare:

manifestări digestive - dureri abdominale, vărsături și diaree sanguinolentă +/- mucozități; implicarea colonică poate mima colita ulcerativă, apendicita, invaginația intestinală; afectarea colonică este tranzitorie, dar se poate complica cu megacolon toxic sau necroză de perete intestinal cu perforație; hepatomegalia este constantă, icter în 15% cazuri; rar SHU apare în absența diareei, infecția declanșatoare fiind o infecție urinară;

- *manifestări renale*: oligurie/anurie (apare > 50% cazuri, dar unii pacienți dezvoltă IRA non oligurică) și hematurie (hematurie microscopică constantă, mai frecventă decât hematuria macroscopică);

- *manifestări cardiovasculare*: semne de supraîncărcare vasculară: hipertensiune, edeme, insuficiență cardiacă;

- *sindrom hemoragic*: peteșii, echimoze, hemoragie digestivă superioară;

- *sindrom neurologic*: cefalee, agitație, obnubilare, somnolență, convulsii, comă.

Primele semne clinice ale SHU pot fi declanșate în primele zile de boală: dureri abdominale, vărsături și diaree sanguinolentă cu sau fără mucozități; implicarea colonică poate mima colita ulcerativă, apendicita, invaginația intestinală; afectarea colonică este tranzitorie, dar se poate complica cu megacolon toxic sau necroză de perete intestinal cu perforație; oligurie/anurie hematurie (hematurie microscopică constantă, mai frecventă decât hematuria macroscopică); hipertensiune, edeme, insuficiență cardiacă, peteșii, echimoze, hemoragie digestivă superioară; cefalee, agitație, obnubilare, somnolență, convulsii, comă.

Modificări în analiza de sânge: anemie hemolitică (scăderea Hb cu 50% în 48 de ore), reticulocite crescute; modificări de morfologie eritrocitară, bilirubina indirectă crescută; leucocitoză cu neutrofilie; trombocitopenie; retenție azotată: uree, creatinină, acid uric crescute; tulburări hidroelectrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie; acidoză metabolică; semne de CID (ethanol test +); în analiza de urină: hematurie, proteinurie, cilindruurie, ceea ce în diagnosticul SHU au o importanță decisivă.

Strategiile terapeutice la copilul sugar cu SHU confirmat: nu există un tratament specific ci doar unul de susținere până la vindecarea leziunilor renale și vizează următoarele aspecte: aportul de apă și electroliți, nutriția, transfuzia de

sânge sau masa eritocitară, controlul azotemiei, tratamentul complicațiilor neurologice, tratamentul HTA [3].

Paraclinic

Sânge

- anemie hemolitică, reticulocite crescute; modificări morfologice;
- bilirubina indirectă crescută;
- leucocitoză cu neutrofilie;
- trombocitopenie;
- retenție azotată: uree, creatinină, acid uric crescute;
- tulburări hidroelectrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie;
- acidoză metabolică;
- semne de CID (ethanol test +);

Urină

- hematurie, proteinurie, cilindrurie, hemoglobinurie;
- PDF (produși de degradare a fibrinei) prezenți.

Alte investigații: examen fundul ocular, examen lichid cefalorahidian, electrocardiografie, ecografie abdominală, tomografie computerizată sunt utile pentru evaluarea complicațiilor.

Complicații: Insuficiență cardiacă congestivă, HTA, convulsii, comă, diabet zaharat, rbdomioliză.

Tratament: Spitalizare obligatorie în secția de terapie intensivă, nu există tratament specific, ci doar tratament de suport, până la vindecarea leziunilor renale; tratamentul vizează următoarele aspecte:

1. Aportul de apă și electroliți - hidratare pe cale parenterală; se evită hiperhidratarea; hiponatremie marcată (sub 120 mEq/l) se corectează conform formulei: (Na ideal - Na actual) x G (kg) x 0,3 = mEq Na necesar); hiperkaliemie, hiperfosfatemie, acidoza metabolică se corectează recurgând la dializă.

2. Nutriția – în funcție de severitatea sindromului, în caz de enterocolită, hemocolită severă, gangrenă intestinală sau perforație se va utiliza nutriția parenterală totală.

3. Infuzii de plasmă, plasmafereză.

4. Transfuzia de sânge sau masa eritocitară se efectuează în cazul unei hemolize cu Hb sub 60 g/l, prin transfuzie de sânge sau masă eritocitară, după ce dializa a fost instituită; administrarea de masă trombocitară este discutabilă, importantă numai la scăderea marcată a numărului de trombocite < 10 000/mmc sau la manevre invazive.

5. Tratamentul HTA - pacienții hipertensivi, care nu răspund la terapia depletivă, vor administra tratament specific al HTA.

6. Tratamentul complicațiilor neurologice secundare hiponatremiei, azotemiei severe sau modificărilor structurale ale creierului (infarct), consecință a microangiopatiei trombotice; răspund la administrarea i. v. de Diazepam (0,1-0,2 mg/kg/doză), urmată de administrarea de Fenitoin 10-15 mg/kg; starea de rău convulsiv necesită Fenobarbital în perfuzie continuă și ventilație mecanică.

7. Controlul azotemiei: stoparea diareei și vomelor, nutriția parenterală totală pot limita azotemia; în caz de persistență,

dializa trebuie efectuată precoce; Oligo-anuria, hipertensiunea arterială, azotemia (creatinina > 120 mkmol, hiperkaliemia, acidoza metabolică sunt indicații pentru hemodializă. Cu cât mai precoce se indică dializa, cu atât avem un pronostic mai bun în sindromul hemolitic-uremic [4, 5, 6].

Consecințele sindromului hemolitic-uremic:

- Letalitate în perioada acută - 6-10%.
- În faza terminală a IRC - 1-2%.
- În următorii 5 ani IRC se dezvoltă la 5-7%.
- Peste 10-15 ani IRC se mai dezvoltă la 10-15% de pacienți.

Formele de autovindecare în sindromul hemolitic-uremic evoluează cu restabilirea completă a funcției renale la copii [4].

Prognostic: semne de prognostic nefavorabil:

- vârsta - peste 18 luni;
- leucocitoza > 20 000/mmc, număr crescut de schizocite, trombocitopenie marcată;
- hemoglobinurie;
- manifestări neurologice;
- HTA persistentă;
- necroză corticală renală;
- prelungirea anuriei - peste 7 zile;
- necesitatea dializei acute > 10 zile;
- SHU atipic cu afectare multisistemică. La păstrarea funcției renale de eliminare, chiar și în azotemie înaltă, prognosticul este favorabil (E. И. Крашова, 2010).

Material si metode

Prezentarea cazului clinic cu sindrom hemolitic - uremic la copii, particularități ale terapiei la sugar.

Obiectivul studiului: demonstrarea evoluției, etapele diagnostice dificile și principiile terapiei etiopatogenetice, simptomatice ale sindromului hemolitic - uremic la sugari.

Prezentarea cazului clinic

Considerăm că următorul caz clinic va atenționa medicii de familie și pediatri pentru a diagnostica cât mai precoce cazurile de sindrom hemolitic-uremic la copii. Pacientul E., în vârstă de 10 luni a fost transferat în secția de reanimare și terapie intensivă a IMSP SCMC „V. Ignatenco” pe data de 10.05.2010 din secția de boli intestinale cu diagnosticul: infecția căilor urinare; glomerulonefrită; gastroenterocolită acută (*E. Coli*); anemie deficitară, gr. I.; anomalii de dezvoltare ale rinichilor nu s-au depistat.

Acuzele mamei: edeme generalizate la copil au apărut pe 9.05.2010, urina roșie, vomă repetată (de 2-3ori pe zi). Se menține febra subfebrilă, scaun lichid - de 3-4 ori pe zi. Copilul s-a îmbolnăvit pe data de 02.05.2010. Debutul bolii - cu scaun lichid și vome repetate de 4-5 ori pe zi. Mama i-a administrat Amoxicilină, carbolen, însă starea a rămas fără ameliorare și în a 3 zi copilul a fost spitalizat în secția de boli intestinale a SCMC nr. 1 cu diagnosticul de gastroenterocolită acută de etiologie *E. Coli*. S-au efectuat următoarele investigații: analiza sângelui periferic 16.05.2010 – anemie gr. I, limfocitoză (72%), VSH moderat majorat – 14 mm/oră. Din analiza biochimică (6.05.2010) se constată hipoproteinemie (58.7g/l), ureea crescută (7.5µmol/l), bilirubinemie: Bi totală 54.4 µmol/l, necon-

Tabelul 1

Analiza generală a urinei

	10.05.10	11.05.10	11.05.10	11.05.10	12.05.10	13.05.10
Cantitatea	0.02	0.02	0.010	0.045	0.035	0.02
Culoarea	Galben	Galben	Galben	Galben	Galben	Galben
Transparența	Tr	Tr	p. Opal	Transp.	Tr	Tr
Reacția	Acidă	Acidă	Acidă	Neutră	Acidă	Acidă
Proteine	1.4 g/l	4.0 g/l	4.1 g/l	4.1 g/l	1.4 g/l	7.2 g/l
C. cetoni	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Poz
Epiteliu	0-1	2-3	0-1	0-1	0-1	0-1
Leucocite	0-2	4-6	10-12	8-10	4-5	3-4
Eritrocite nemodif.	Acoperă c/v	Acoperă c/v	35-40	40-45	25-30	35-40
Eritrocite modif.	10-12	Hb liberă	Hb liberă	3-5 Hb liberă	8-10	4-8
Erritr. nemodif.	1.4	4.0	4.1	4.1	1.4	7.2

jugată 52,2 $\mu\text{mol/l}$, majorarea moderată a transaminazei alaninei ALAT 48.5 $\mu\text{mol/l}$, ASAT 23,3 $\mu\text{mol/l}$, proba cu timol 3,1. Urograma de la 8.05.2010: proteinurie – 0,33g/l, leucocite - 20-25 c/v, eritrocite – acoperă câmpul de vedere. Din masele fecale – *E. Coli* (nu este indicat serotipul).

Copilului i s-a administrat următorul tratament: rehidratare orală – planul A, antibiacterian cu Amoxiclav 250 mg, de 3 ori pe zi, din 6.06.2010 până în 08.06.2010. Din 09.05.2010 a fost indicat cefatoxim 400 mg, de 2 ori pe zi, glucoză 5%, spasmolitice, corticosteroizi, probiotice, antipiretice. Starea continua să rămână gravă cu apariția sindromului edematos, a hematuriei.

Din anamneză: al doilea copil în familie, sarcina a II, nașterea a II. Gravitatea a decurs fără particularități. Născut la termenul de 40 de săptămâni. Alimentație naturală până în prezent. Imunoprofilaxie - conform calendarului de vaccinare. Maladii suportate: IRVA, bronșite acute. În 1 lună copilul a fost supus USG – suspexie la anomalii de dezvoltare ale sistemului urinar (mama nu precizează ce fel de anomalii). Dezvoltarea psihomotorie - conform vârstei. Anamneza eredocolaterală neagravată.

Starea obiectivă la internare: apreciată extrem de gravă, agitat, plângăreț, edeme generalizate – pe față, trunchi, extremități, tegumente palide de nuanță surie, acrocianoză. Buzele, mucoasele - uscate. Sunt prezente stigmatice de disembriogeneză: pavilionul urechilor – deformat, degetele la mâini - scurte, edemate. Sistemul osos – fără particularități. Mișcările în articulații - libere. Sistemul respirator – tuse absentă; auscultative - respirația aspră, fără raluri. FR – 22 res/min, FCC – 168 b/min, TA 100/60 mmHg, zgomote cardiace - ritmice, accelerate, suflu sistolic - scurt la apex. Vestibulul faringian - roz-pal, limba saburată de la radacină, abdomenul balonat, ficatul dur elastic se palpează cu 5 – 5.5 cm mai jos de rebordul costal, splina nu se palpează. Scaune de 2-3 ori pe zi terciiform, galben. Micțiuni rare - de 3 ori pe zi, în cantități mici – 5-7 ml. În timpul examinării micțiunii cu urină concentrată, roză – macrohematurie.

Rezultate ale investigațiilor paraclinice: analiza generală a sângelui la 10.05.2010, se constată anemie gr III (Hb – 55 g/l,

Er-2,2 x 10/l); leucocitoză absentă, însă cu excitarea măduvei osoase (L – 7,5 x 10/l, mielocite 2%, metamielocite 3%) și devierea leucoformulei spre stânga (Ns 28%, S 54%) și VSH - 40 mm/ora. Pe data de 11.05.2010: Hb 44 g/l, mielocite 5%, metamielocite 4%, Ns 22%, S 49%, VSH - 58 mm/ora, trombocite – 56 000. Analiza biochimică: proteina generală scăzută (53 g/l), protrombina - la fel - 2,4 g/l, fibrinogenul – 2,4 g/l, bilirubina totală crescută pe contul celei libere – 29,5 mkmoli/l, legată - 2,0 mkmoli/l, liberă 27,5 mkmol/l. Transaminazele hepatice, amilaza la cifre normale (ALAT – 30 mmol/l, ASAT – 32 mmol/l), α – amilaza 26 mmol/l. Dar indicii azotați care caracterizează funcția glomerulară sunt majorați și cu tendință de creștere în dinamică: 10.05.2010, ureea - 10,5 mmol/l (norma), creatinina - 110 mmol/l (norma); 12.05.10 ureea – 14 mmol/l, creatinina - 120mmol/l; 13.05.10 ureea - 16 mmol/l, creatinina - 164mmol/l. Rezultatele analizei urinei sunt prezentate în tab. 1 și demonstrează clar afectarea rinichilor: proteinurie în creștere, distrugerea hematiilor (prezența Hb libere), a leucocitelor, hematurie pronunțată.

Testarea echilibrului acido - bazic s-a caracterizat prin acidoză metabolic compensată (PH - 7.369; PCO_2 - 32.2; PO_2 – 43; TCO_2 - 19.6; HCO_3 - 18.6; BE - 5.8; SBC - 19.8), la a 3 zi de tratament s-a constatat PH - 7.499; PCO_2 – 28,6; PO_2 – 50; TCO_2 – 23,1; HCO_3 – 22,3; BE – 0,1; SBC – 24,7), deci este prezentă o tendință spre acidoză metabolică cu deficit de HCO_3 .

12.05.10

- Acidul lactic - 1.9 mmol/l (N 2.19).
- Hemoglobină liberă – 24 mg/l.

11.05.10

- Leucocite - 10.8.
- Limfocite - 43.1%.
- Monocite - 10.2%.
- Granulocite - 46.7.
- Eritrocite - 1.51.
- Hb - 34.
- Vol. mediu al Er. - 62.9 (N 80-100).
- Conțin. Hb în Er. - 22.5 (N 25-30).
- Concentrație medie a Hb. în Er - 35.7 (N 32-37).

- Repartizarea Er. după volum + 19.1%.
- Trombocite - 146.
- Vol. mediu de trombocite - 11.8 (N 3.6-9.4).
- PCT - Ht - 0.17.

ECG — FCC 194 - 200 b/min.

- Tahicardie sinusală exprimată.
- Axa electrică deviată spre dreapta.
- Hipovoltaj exprimat al complexului QRS pe derivatele standarde.
- Modificări ale repolarizării în miocardul VS.

Radiografia cutiei toracice: pe dreapta, în zona parahilară - mici focare neclare. Hilul dilatat, nestructurat, cu contururi neclare. Sinusuri libere. Cord normal. ICT = 57.

USG organelor interne:

Ficat LD 94 mm, LS 41 mm. V. portă 5,7 mm, ecogenitate ușor sporită, omogenă, regulată. Vezica biliară - ovală, cu inflexiune în corp, neomogenă 29 x 11mm. Pancreasul - 14 x 11 x 15 cm, ecogenitate ușor sporită, omogenă. Splina - 68 x 38 mm, normală, neomogenă, regulată. Ansele intestinale - ușor dilatate, lichid liber în cavitatea abdominală. Rinichii - contur regulat, neclar, șters, neîngroșat, formă tipică, rinichiul stâng - ușor rotat: RD 76 x 38 mm, parenchimul - 11 mm, RS 71 x 33 mm, parenchimul 11 mm. Bazinetele pe stânga - 4,1 mm, pe dreapta - 3,4 mm. Parenchimul rinichilor - șters difuz, ecogenitate sporită, sunt exprimate piramidele. Vezica urinară semiplină, pereții îngroșați, contur neregulat.

Concluzie Eco: hepatomegalie. Proces inflamator bilateral în rinichi. Nu se exclude glomerulonefrita toxică în parenchimul renal. Pancreatită reactivă. Colecist deformat.

Diagnostic clinic:

- **De bază** - Sindromul hemolitic-uremic.
- **Complicații** - Insuficiență renală acută, faza oligurică.
- **Concomitent** - Anemie gr III. Encefalopatie hipoxico-ischemică. Pancreatită reactivă. Cardiopatie toxică infecțioasă. Enterocolită acută (*E. Coli*) reconvalescent.

Tratament:

- alimentație naturală;
- monitorizare a diurezei;
- terapie antibacteriană: Ceftriaxon - 350mg x 2 ori pe zi;
- corticoterapie: Prednizolon - 2 mg/kg;
- diuretice în dependență de diureză;
- pentoxifillin, heparină - 150 - 200 UA/kg, după coagulogramă;
- captopril - pulbere - 6,25 mg x 3 ori per os;
- albumină 10% - 30 ml;
- concentrat eritrocitar deplasmalizat - 150 gr.

Copilul pe data de 13.05.10 este transferat la ICSIDOMSC în stare extrem de gravă, dar hemodinamica este stabilă la etapa a treia pentru evaluarea în dinamică și tratament.

Concluzii

1. Primele semne clinice ale SHU pot fi declanșate în primele zile de boală: dureri abdominale, vome și diaree sanguinolentă cu sau fără mucozități; implicarea colonică poate mima colita ulcerativă, apendicita, invaginația intestinală; afectarea colonică este tranzitorie, dar se poate complica cu megacolon toxic sau necroză de perete intestinal cu perforație; oligurie/anurie hematurie (hematurie microscopică constantă, mai frecventă ca hematuria macroscopică); hipertensiune, edeme, insuficiență cardiacă, peteșii, echimoze, hemoragie digestivă superioară; cefalee, agitație, obnubilare, somnolență, convulsii, comă.

2. Modificări în analiza de sânge: anemie hemolitică (scăderea Hb cu 50% în 48 de ore), reticulocite crescute; modificări de morfologie eritocitară, bilirubina indirectă crescută; leucocitoză cu neutrofilie; trombocitopenie; retenție azotată: uree, creatinină, acid uric crescute; tulburări hidroelectrolitice: hiponatremie, hiperpotasemie; acidoză metabolică; semne de CDI (ethanol test +); analiza urinei: hematurie, proteinurie, cilindruurie, în diagnosticul SHU au o importanță decisivă.

3. Strategiile terapeutice la copilul sugar cu SHU confirmat: nu există tratament specific, ci doar tratament de susținere până la vindecarea leziunilor renale și vizează următoarele aspecte: aportul de apă și electroliți, nutriția, transfuzia de sânge sau masă eritocitară, controlul azotemiei, tratamentul complicațiilor neurologice, tratamentul HTA.

4. La apariția complicațiilor în SHU, ca de exemplu insuficiența renală, este necesară efectuarea hemodializei.

5. Prognosticul este rezervat în dependență de vârsta pacientului.

Bibliografie

1. Emerging Infectious Diseases. 1995;1(4):134-140. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>
2. Coppo P, Bussel A, Charrier S, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. 2003. Baltimore: Medicine, 2003;27-38.
3. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al. Predisposition to atypical hemolytic - uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster. *Human Molecular Genetics*. 2005;14:703-712.
4. Protocol clinic național : Insuficiența renală acută. 2008.
5. Аксенова МЕ, Харина ЕА, Невструева ВВ, и др. Интерстициальный нефрит как исход гемолитико-уремического синдрома. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;1:30-33.
6. Интенсивная терапия в педиатрии. Под ред. Дж. П. Моррея. М., 1995;59-77.
7. Неотложные состояния в педиатрии. Под ред. В. М. Сидельникова. Киев, 1994;126-160.

Eficiența clinică prin modelarea imună cu Citomix și Interleuchină-5 la pacienții cu forme rebele de toxocaroză

Gh. Plăcintă

Department of Infection, Tropical and Parasitological Diseases
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 65, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322245342. E-mail: gheorgheplacinta@yahoo.com

Manuscript received November 30, 2011; revised December 05, 2011

The Clinical Efficiency by Immune Modeling with Citomix and Interleukin-5 in Patients with Drug-Resistant Toxocarosis

The study of the clinical efficiency by immune modeling with citomix and interleukin-5 in the patients with drug-resistant toxocarosis, in which the previously treatment scheme with standard benzimidazole derivatives were inefficient, showed the efficacy of this antihomotoxic remedy. The study revealed the obvious amelioration of the immunological indices by the normalization of the number of the leukocytes and lymphocytes components CD3, CD4 and CD8; the considerable reduction in the clinical manifestations, thereafter the decreasing of the eosinophil count and of the total IgE level; and the decreasing in the titer of the *antitoxoacara canis* IgG.

Key words: drug resistant toxocarosis, Citomix and Interleukin-5.

Клиническая эффективность путем моделирования иммунного ответа при применении цитомикса и интерлейкина-5 у больных с лекарственно устойчивыми формами токсокароза

В данной статье изучена клиническая эффективность путем моделирования иммунного ответа при применении цитомикса и интерлейкина-5 у больных токсокарозом, которые не отвечали на повторные курсы лечения производными бензимидазолов. Результаты исследования показали высокую эффективность этих препаратов. Нормализовалось количество лейкоцитов, лимфоцитов CD3, CD4, CD8, исчезли или значительно уменьшились клинические проявления и, впоследствии, уровень эозинофилов в крови, IgE и титры анти-токсокара IgG.

Ключевые слова: устойчивые формы токсокароза, цитомикс, интерлейкин-5.

Actualitate

Toxocaroză (larva *migrans* viscerală ascaridiană) este o parazitoză, determinată de o infecție accidentală a omului cu larvele unui ascarid (în majoritatea cazurilor cu larvele de ascarid al câinelui și, mult mai rar, al altor animale) a căror migrare prelungită și persistență îndelungată la nivelul diferitelor organe (până la 11 ani) determină manifestări clinice: febră, hepatomegalie, tuse, diverse manifestări alergice, leucocitoză, eozinofilie și hipergamaglobulinemie [10].

Conform estimărilor serologice toxocaroză larvară este o parazitoză semnalată în ascendență în ultimii ani, care ridică probleme de interpretare a indicilor serologici, de diagnostic și, îndeosebi, de terapie [2, 4, 8].

Toxocaroză este o zooantroponoză cu evoluție severă, de lungă durată și recidivantă, cu consecințe serioase, cu diverse manifestări clinice în funcție de localizare a larvei *migrans*, gradul de activitate și numărul de larve.

Parazitoză este provocată de infestarea copiilor, dar și maturilor, cu larve de ascaris ale câinilor și pisicilor. Larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă și toxic-alergică asupra țesuturilor. Prin urmare apare eozinofilia și necroza tisulară. La formarea imunității antiparazitare importanța decisivă le aparține eozinofilelor, care împreună cu imunoglobulina E, celulele bazofile și macrofage, realizează protecția organismului. Reacția complexelor imune

este responsabilă de apariția febrei, urticariei și limfadenopatiei generalizate. Limfocitele T sensibilizate, adunate în jurul larvei, elimină limfocchine, atrage macrofage și alte celule, le activează și astfel are loc modelarea granulomului. Granuloame se formează în orice organ și țesut. În centrul granulomului prin histologie se determină zona de necroză, la periferie aglomerate de eozinofile, histocite, neutrofile, limfocite, macrofage și celule epitelioide [7].

În invaziile parazitare limfocitele T pot controla atât imunitatea antiparazitară, îndreptată asupra inactivării agentului cauzal, cât și inducerea unor fenomene proinflamatorii. Citokinele produse de către Th2 ar fi implicate în formarea granuloamelor în unele infecții parazitare. În faza cronică a infecției granuloamele inflamatorii scad datorită activării limfocitelor CD8+, care stimulează producerea de IL-12 și IFN- γ în *Trypanosoma cruzi* [5].

În ultimii ani o mare importanță se acordă factorilor umorali în reglarea funcțiilor inflamatorii. Privitor la eozinofile, schimbările funcționale și morfologice sunt considerate markeri ai astmului bronșic, de rând cu interleuchina-5, care este o citokină dominantă, asociată cu antigenul și induce un proces inflamator cu infiltrarea eozinofilică în pulmoni [11]. Totodată este cunoscut faptul că într-o invazie parazitare, cu manifestări invaziv alergice, de asemenea, rolul determinant în reacțiile proinflamatorii le aparțin eozinofilelor și interle-

uchinelor, îndeosebi interleuchinei-5. Trebuie de menționat faptul că invaziile parazitare cronice de lungă durată contribuie la dereglări imunologice importante, influențând și asupra parametrilor menționați [1, 3].

O particularitate a acestei maladii este simptomatologia extrem de polimorfă, de la forme asimptomatice (cele mai frecvente), la forme severe. În cazul afectării ficatului, invazia se va manifesta prin sindrom dispeptic, hepatomegalie, analizele sângelui depistează o creștere a transaminazelor. În cadrul toxocarozii unul din cele mai adesea afectate organe este ficatul, prin formarea unui număr mare de noduli granulomatoși, care pot atinge dimensiuni de 1-2 mm. [9]. Totodată, terapia cu doze mari și în cure prelungite și repetate cu derivate de benzimidazol (cum ar fi albendazolul), utilizată în toxocaroză, poate determina apariția unor efecte secundare, inclusiv creșterea transaminazelor serice ca urmare a toxicității hepatice. Este cunoscut faptul că utilizarea remediilor antilarvare, la baza cărora stau diferite substanțe active, recomandate în tratamentul acestei parazitoze, deseori sunt ineficiente, mai mult ca atât, determină la unii dintre pacienți afectarea suplimentară hepatică prin creșterea sindromului de hepatocitoliză.

Reieșind din cele expuse ne-am propus drept scop determinarea eficacității clinice și de laborator a remediilor antihomotoxice – Interleuchina-5 în asociere cu Citomixul la pacienții cu diverse forme de manifestare a toxocarozii larvare, la care curele anterioare prin administrare de terapie standard nu au dovedit eficiență clinică și de laborator. Un argument suplimentar în prescrierea acestor preparate a fost depistarea la acești pacienți a diferitor grade de imunodeficiență celulară cu dereglarea echilibrului dintre celulele imunocompetente.

Studiile publicate în literatura de specialitate nu au reușit să demonstreze dacă imunopresia, exprimată prin leucopenie și diferite grade de deficiență T limfocitară, ar favoriza creșterea titrului de anticorpi antitoxocarici sau ar putea contribui la scăderea nivelului lor. Asocierea toxocarozii la pacienții cu imunitate compromisă nu a fost suficient studiată. Unii cercetători au constatat că infecția cu *toxocara* îmbracă aspecte particulare la pacienții imunodeprimați [6].

Deaceia, am considerat că ar fi util să evidențiem aspectele particulare ale toxocarozii la pacienții, care anterior nu au răspuns la terapia antitoxocarică, cu evoluție îndelungată a acestei maladii, însoțită de exprimări imunodeficitare și aprecierea efectului tratamentului imunomodulator complex homeopatic asupra datelor clinice și de laborator.

Material și metode

Am efectuat un studiu clinic prospectiv și retrospectiv, care a cuprins 16 pacienți supravegheați în secția de boli parazitare și tropicale a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova, diagnosticați cu diverse forme de toxocaroză larvară, la care intensitatea manifestărilor clinice și de laborator puțin sau deloc nu cedau la cure repetate de terapie antilarvară prin utilizarea mai mul-

tor scheme, care includeau remedii din grupul preparatelor cu derivate de benzimidazol.

Criteriile de selecție au fost: persistența îndelungată a anticorpilor antitoxocara, existența de date anamnezice clinice și de laborator suficiente privind diagnosticul afecțiunii, eșecul sau eficiența parțială la curele de terapie precedente.

La acești pacienți au fost urmăriți în dinamică mai mulți parametri:

- Clinici (manifestări clinice).
- Biologici (hemoleucograma cu nivelul eozinofilelor, concentrația de IgE, nivelul transaminazelor).
- Imunologici, utilizând teste de generația a II și a III-a.
- Serologici (markeri hepatici virali).
- Sero-parazitologici (nivelul titrului de Ac – antitoxocara din clasa IgG prin metoda ELISA).
- Investigații coproparazitologice și seroparazitologice în vederea excluderii altor invazii parazitare, care puteau influența nivelul de anticorpi pentru toxocara.

Tratamentul cu Interleuchina-5 și Citomix a durat 60 de zile și s-a administrat conform schemei: Citomix - primele 5 zile, a câte 10 granule sublingual dimineața și seara, cu una oră până la masă, următoarele zile - a câte 3 gr; Interleuchina-5 a câte 20 de picături, de 2 ori sublingual, peste 20 de minute de la administrarea de citomix. Ziua de duminică – pauză.

Rezultate și discuții

Lotul studiat a fost omogen din punct de vedere al distribuției pe sexe, 50% bărbați și 50% femei. Atunci când s-a stabilit diagnosticul, toți pacienții erau simptomatici, prezentând diferite afecțiuni poliorganice. Aceasta se explică prin faptul că, în genere, depistarea infecției cu *toxocara* se face după apariția tulburărilor la nivelul diferitor aparate și sisteme. Repartiția pacienților în funcție de aspectele clinice: afectarea tractului respirator – 8 (50%), manifestări cutanate – 12 (75%), afectarea tractului gastro-intestinal - 11 (68,75%), manifestări neurologice – 7 (43,75%), afectarea aparatului cardiovascular - 6 (37,5%). Toți cei incluși în studiu aveau prezente două și mai multe forme clinice. Jumătate dintre ei au remarcat prezența în trecut a diferitor helmintiaze intestinale, care actualmente au fost excluse. De asemenea, la 2 (12,5%) pacienți a fost depistată infecția cronică cu virusul hepatitic C, la 1 (6,25%) - cu virusul hepatitic B și la 1 (6,25%) - infecție mixtă B+C.

La toți pacienții din lotul studiat, înainte de tratamentul cu Citomix și Interleukina-5, s-a depistat leucopenie, hiper-eozinofilie sanguină și titre crescute de Ac antitoxocara. Imunodeficiența de diferite grade a fost diagnosticată la majoritatea pacienților.

Până la tratamentul cu Citomix și IL-5 doar în 6 (37,5%) cazuri nu au fost prezente modificări ale transaminazelor, iar la 10 pacienți (62,5%) sindromul de hepatocitoliză era prezent, înregistrând valori moderat crescute (de 2 - 5 ori față de normă). De asemenea, proba cu timol, care reflectă sindromul mezenchimal-inflamator, la 6 (37,5%) pacienți din lotul studiat avea valori crescute, la 10 (62,5%) s-au menținut

valori normale. În toate cazurile nivelul crescut al probei cu timol era însoțit de hiperlitemie.

Tratamentul a fost suportat satisfăcător de către toți pacienții, nu s-au înregistrat efecte adverse nici la unul dintre pacienții, incluși în studiu. S-a constatat ameliorarea clinică în majoritatea cazurilor, efectul cel mai pozitiv înregistrat a fost la pacienții cu manifestări cutanate prin dispariția de lungă durată a sindromului eruptiv, pruritului cutanat la 7 (58,33%) din cei 12 pacienți cu manifestări tegumentare ale maladiei, în celelalte 5 cazuri erupțiile și pruritul au diminuat. 2 dintre acești 5 pacienți au solicitat o cură repetată de Citomix și Interleuchină-5. De asemenea, se poate de menționat că 10 (83,33%) din acești 12 pacienți au renunțat la utilizarea regulată de antihistaminice.

Ameliorarea vădită a stării generale a fost însoțită și de revenirea la normal, sau îmbunătățirea indicilor paraclinici, biochimici, imunologici și serologici. S-a constatat revenirea la normă a formulei leucocitare în 67% cazuri, doar în 33% cazuri se menține o leucopenie neînsemnată, dar cu tendință de revenire la normal. Valorile medii ale indicatorilor imunologici până la și după aplicarea tratamentului cu Interleuchină-5 și Citomix sunt prezentate în tabelul 1. Cu toate că, modificarea indicilor imunologici n-au cunoscut schimbări semnificative ($p < 0,1$), s-a constatat o ameliorare vădită a acestor indicatori prin creșterea, în primul rând, a leucocitelor care au atins valori medii normale. De altfel, și subpopulațiile limfocitare CD3, CD4, CD8, au înregistrat creșteri ale valorilor absolute, încadrându-se în limitele normalului statistic.

Tabelul 1

Dinamica indicilor imunologici până și după tratament cu Citomix și Interleuchină-5

Indici	Până la tratament	După tratament
Leucocite(109/L)	3,6 ± 0,54	5,03 ± 0,81
Limfocite (109/L)	1,38 ± 0,36	1,68 ± 0,23
CD3 (109/L)	0,66 ± 0,19	0,93 ± 0,16
CD4 (109/L)	0,46 ± 0,13	0,62 ± 0,1
CD8 (109/L)	0,21 ± 0,05	0,32 ± 0,07
CD4/CD8	2,2 ± 0,2	1,92 ± 0,18

Imunodeficiența celulară T inițial persistentă a revenit în limitele normei după tratament în 66% cazuri. Referitor la indicii imunității umorale s-a observat o creștere a limfocitelor B cu valori supranormă în 38% cazuri, ceea ce se datorează unui răspuns imun efector antiparazitar. În restul cazurilor valorile indicelui limfocitelor B rămâne în limitele normei. CIC au fost mărite inițial la 25% din cei examinați, valori majorate după tratament s-au menținut doar la un singur pacient, ceea ce constituie 6,25%.

Din categoria pacienților cu inumodeficiență celulară T s-au depistat diverse grade de imunosupresie (imunodeficiență) până și după tratament. Inițial s-a determinat un grup de pacienți cu gradul I de imunodeficiență celulară la 29%, Gr. II - 53%, Gr. III - 18%. După tratament au fost semnalate ameliorări vădite în toate grupurile de pacienți cu reducerea gradului de imunodeficiență în toate grupurile inițial stabilite (fig. 1).

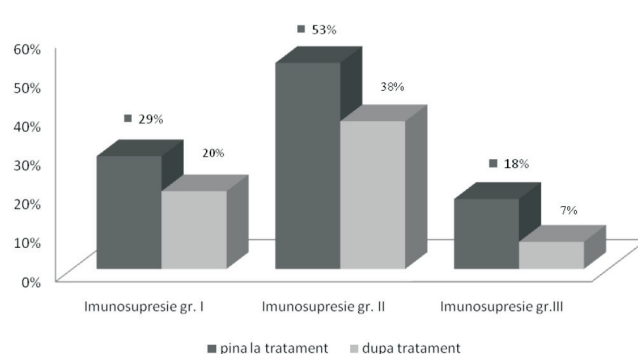


Fig. 1. Gradul de imunosupresie în % până și după tratamentul cu Interleuchina-5 și Citomix la pacienții cu toxocaroză.

Sindromul de citoliză hepatică, de asemenea, a diminuat, revenind la valori normale la 8 (80%) din cei 10 pacienți, la care inițial a fost mărită proba cu timol, a coborât până la valori normale la 4 (66,6%) pacienți. Valorile serice ale eozinofilelor după finisarea tratamentului s-au normalizat în 43,76% cazuri, micșorându-se, de fapt, ca și concentrația serică de IgE la majoritatea bolnavilor. Titrul de antitoxocara, de asemenea, la jumătate dintre pacienți a descrescut, însă fără revenire la normal nici la unul dintre pacienții aflați în studiu, și poate fi în acest caz considerat, ca o sechelă serologică, care va persista și va necesita o supraveghere de lungă durată, cu o ulterioară evaluare în vederea aprecierii eficacității de vindecare deplină.

Concluzii și recomandări

1. Tratamentul antihomotoxic cu Interleuchină-5 și Citomix la pacienții cu toxocaroză larvară a fost bine tolerat, fără apariția reacțiilor adverse pe parcursul tratamentului și după finisarea lui.

2. Studiul prezent a demonstrat eficacitatea terapeutică superioară clinică și de laborator a Citomixului și Interleuchinei-5 la pacienții cu toxocaroză larvară față de curele anterioare la acești pacienți cu remedii din grupul de derivați cu benzimidazol, care cel mai frecvent se folosesc în tratamentul nematodozelor intra- și extraintestinale, inclusiv toxocaroză.

3. Tratamentul cu Citomix și Interleuchină-5 poate fi recomandat pacienților cu toxocaroză larvară, îndeosebi în formele cu evoluție îndelungată, însoțite de diferite grade de imunodeficiență, cu eșecuri în terapia „clasică”.

4. Eficiența acestei asocieri de Citomix cu Interleuchina-5 poate fi avantajoasă și necesită a fi studiată în tratamentul și altor invazii cu evoluții cronice, îndelungate, însoțite de manifestări invaziv-alergice, întreținute de diferite grade de imunodeficiență.

5. Prezintă interes studierea eficacității terapeutice ale acestor remedii cu acțiune complexă (Citomix + Interleuchina-5) la pacienții cu hepatite cronice virale în asociere cu toxocaroză. Această asociere nu este o raritate pentru R. Moldova.

6. Studiul trebuie continuat prin extinderea și evaluarea eficacității la distanță cu utilizarea concomitentă a preparatelor, utilizate în prezentul studiu și remedii antilarvarice clasice.

Bibliografie

1. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications. *Adv. Immunol.* 1999;73:153-264.
2. Gonzalez – Quintela A, Gude F, Campes J, et al. Toxocara infection Seroprevalence and its relationship with atopic features in a general adult population. *Int. Arch. Allergy immunol.* 2006;139(4):317-324.
3. Heine H. Homotoxicological Medicine and basic regulation: emergency immune reaction. *La Med. Biol.* 1998;4:9-12.
4. Herrmann N, Glickman L, Schantz P, et al. Seroprevalence of zoonotic toxocariasis in the United States: 1971-1973. *Amer. J. Epidemiol.* 1985;122(5):890-896.
5. Ishiyaki T, Isenstein RS, Kojima S. Immunopathology including allergic reactions. *Rev. Adv. Parasitol. Proc. 4 Int. Congr. Parazitol. ICOPA IV, Warszawa, 19-26 Aug., 1978. Warszawa, 1981;661-675.*
6. Kayes S. Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem. Immunol.* 1997;66:99-124.
7. Obwalleer A, Jensen Jarolim E, Auer H, et al. Toxocara infestation in humans: symptomatic course of toxocariasis correlates significantly with levels of IgE, anti IgE immune complexes. *Parasite Immunol.* 1998;20(7):311-317.
8. Pawlowski Z. Toxocariasis in huma: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helmithol.* 2001;75(4):299-305.
9. Rey P, Bredin C, Carrere C, et al. Toxocariasis mimicking liver tumor. *Presse. Med.* 2005;34(22):1715-1716.
10. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindroame de larva *migrans.* Cluj-Napoca, 2001;378-396.
11. Огородова ЛМ, Кобякова ОС, Пузырев ВП, et al. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2000;3.

Aspecte contemporane în aterogeneză

Ie. Zota, E. Foca*, E. Melnic

Morfopathology Department, Nicolae Testemitanu State of Medical and Pharmaceutical University
157, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205425. E-mail: iervic@gmail.com
Manuscript received December 01, 2011; revised December 05, 2011

Modern aspects in atherogenesis

The basic postulate of atherosclerosis etiology and pathogenesis has changed during the last decade. This study, carried out on the human aorta and coronary heart vessels collected on 64 autopsies performed shortly after demise. Those with with cardiovascular insufficiency and an atherosclerotic background from 31 to 69 years of age were taken into the study group. Apoptotic cells were identified using terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL). The TUNEL-labeled nuclei were found mainly in the region of the plaque that shows a dense infiltration by macrophages. The death of foam cells at the edge of the lipid core shows both necrosis and apoptosis. The remnants of apoptotic nuclei are also present in the lipid core. Apoptosis plays a key role in regulation of cell accumulation during atherosclerosis. It suggests involvement of ICE in SMC death in fibrous regions of complex atheroma and in macrophage death in the lipid-rich core of the lesions.

Key words: atherogenesis, pathogenesis, apoptosis.

Современные аспекты атерогенеза

На протяжении последнего десятилетия основные постулаты этиологии и патогенеза атеросклероза претерпели значительные изменения. Наши исследования были проведены на аорте, коронарных артериях сердца и сонных артериях на этапе раннего патолого-анатомического вскрытия у умерших в результате церебро- и кардиосудистых патологий на фоне атеросклероза. Апоптотические клетки были идентифицированы TUNEL - методом. Также был подтвержден апоптоз макрофагов, клеток гладкой мускулатуры и эндотелиальных клеток. TUNEL - положительные ядра преимущественно были обнаружены в области бляшки богатой макрофагами. Смерть пенистых клеток может быть вызвана как некрозом так и апоптозом. Остатки этого процесса присутствуют в некротическом ядре бляшки. Апоптотический процесс играет решающую роль в регулировании клеточных отложений, вызывает смерть клеточных элементов в области фиброзной капсулы, провоцируя дестабилизацию и разрыв бляшки.

Ключевые слова: атерогенез, патогенез, апоптоз.

Introducere

Cercetările efectuate pe parcursul câtorva decenii demonstrează ca ateroscleroza este o boală lentă, complexă, care poate începe în copilărie și, se dezvoltă mai rapid odată cu vârsta. Cel mai vechi caz de ateroscleroză, a fost constatat la mumia unei prințese egiptene, și

a fost discutat în cadrul unui important simpozion de cardiologie, organizat în orașul New Orleans. Actualmente avem tendința să asociem bolile cardiovasculare cu modul de viață modern, deoarece ele s-au răspândit în țările în curs de dezvoltare pe măsură ce acestea au fost occidentalizate.

Cauza exactă a aterosclerozei însă, mai rămâne a fi necunoscută, dar existența acestei boli în anul 1500 ÎH pune sub semnul întrebării relația strânsă dintre ateroscleroză și stilul modern de viață, deoarece cultura alimentației Egiptului antic nu presupunea utilizarea alimentelor bogate în grăsimi nesaturate, dulciuri sofisticate și desigur fast-food-uri contemporane. Pentru a explica apariția aterosclerozei, în acea perioadă se presupune ipoteza răspunsului inflamator vascular ca rezultat al infecțiilor parazitare frecvente pe acele timpuri, factorul genetic însă ne-a păstrat această patologie pe parcursul a cel puțin trei milenii. O altă ipoteză teoretică ar fi existența unui alt factor major de risc, pe care încă, spre regret, nu-l cunoaștem. La momentul de față putem presupune că bacteriile cavității bucale și/sau dereglarea florei intestinale, responsabile de metabolismul lipidic în organism, pot afecta etiopatogeneza aterosclerozei.

Patogenia aterosclerozei

La etapele inițiale ale bolii celulele inflamatorii și LDL-colesterolul traversează endoteliul arterelor și se stochează în al doilea strat al pereților vasculari. Stadiul prelipidic este caracterizat prin dereglări metabolice generalizate și traumatizare a intimei cu produse ale metabolismului (V. Anestiadi 1963). Peste ani acumularea de elemente ateromatoase determină formarea unei plăci calcare în peretele arterial. Pe măsură ce procesul patologic continuă, placa ateromatoasă devine din ce în ce mai voluminoasă și stratificată. La un moment dat, placa se va fisura sau rupe și va elibera elementele aterosclerotice, care vor declanșa agregarea plachetelor sanguine și formarea unui tromb care, la rândul său, va obstrua parțial sau complet artera implicată. De regulă, patologia în cauză nu produce simptome până când nu se dezvoltă angina pectorală, ischemia cerebrală sau apar dureri în membrele inferioare datorită reducerii fluxului de sânge, bogat în oxigen. Progresarea bolii duce la dezvoltarea infarctului miocardic, accidentelor vascular cerebrale, sau chiar moarte subită.

Interacțiunea elementelor celulare ale leziunii aterosclerotice este încă incertă. Acestea sunt: celulele endoteliale, celulele musculare netede, plachetele și leucocitele. Funcția vasomotorie, trombocitatea peretelui vascular, activarea cascadei coagulării, sistemul fibrinolitic, migrarea celulelor musculare netede și proliferarea lor și inflamația celulară, toate acestea sunt procese biologice complexe, care contribuie la aterogeneza și la manifestările clinice ale acesteia.

Lezarea endotelială produce inflamație vasculară și un răspuns fibroproliferativ. Cauzele probabile ale lezării endoteliului sunt: LDL-oxidat, agenții infecțioși, toxinele, producția fumului de țigară, hiperglicemia și hiperhomocistinemia. Monocitele circulante se infiltrează în intima pereților vasculari și acționează precum celulele scavenger, înglobând LDL-colesterolul și formând celule spumoase ale aterosclerozei precoce. Aceste macrofage activate vor produce numeroși factori care vor leza endoteliul.

Nivelurile crescute ale LDL-colesterolului depășesc proprietățile antioxidante ale endoteliului sănătos și determină un metabolism endotelial eronat al lipidelor. LDL oxidat este

capabil de a determina o varietate de efecte toxice și disfuncții ale peretelui vascular, care sunt caracteristice și asociate constant cu dezvoltarea aterosclerozei. Aceste disfuncții includ afectarea vasodilatației cu vasoconstricție paradoxală, sunt rezultatul activării directe a oxidului nitric în urma producerii în exces a radicalilor liberi și reducerii sintetazei oxidului nitric. Scăderea oxidului nitric disponibil este asociată și cu adeziunea crescută a plachetelor, creșterea inhibitorului activării plasminogenului, scăderea activatorului de plasminogen, creșterea factorului tisular, scăderea trombomodulinei și alterării proteoglicanilor de heparan sulfat. Consecința presupune un status procoagulant și predispunerea la formarea de trombi.

Material și metode

Pentru experimentul *in vitro* au fost utilizate macrofage peritoneale obținute de la cobai. Celulele au fost cultivate în cutii Petri pe proteine serice umane, lipsite de lipoproteide, dar cu adaos de mLDL, vLDL libere, în complex cu autoanticorpi. LDL erau obținute din sânge uman prin ultracentrifugare. Autoanticorpii față de mLDL erau colectați din serul sanguin al pacienților, care sufereau de boala ischemică a cordului.

Pentru analiza histologică, imunomorfologică și electronomicroscopică am utilizat aorte, vase cerebrale și coronariene ale cordului, colectate în cadrul a 30 de autopsii ale pacienților decedați din cauza patologiilor cardio- și cerebrovasculare pe fundal de ateroscleroză și 15 biopsii după reconstrucția vaselor. Pentru determinarea apoptozei am efectuat hibridizarea apoptozei *in situ*. Nucleele TUNEL pozitive au fost determinate cu ajutorul rețelei gradate. Indicele apoptotic a fost calculat conform formulei: (numărul nucleelor TUNEL pozitive/numărul total de nucleu x 100).

Analiza morfologică a efectului citotoxic al LDL și complexelor imune

În pofida datelor impunătoare, care indică rolul mLDL în dezvoltarea aterosclerozei, rămâne neelucidat efectul citotoxic al acestora, fapt care influențează formarea focarului imunoinflamator al peretelui arterial în aterogeneza. Cu acest scop, pentru confirmarea efectului citotoxic și determinarea morții celulare după tipul necroză sau apoptoză, s-au efectuat experimente *in vitro*, cu utilizarea mLDL și complexelor imune mLDL-IgG.

În primul episod al experimentelor la incubarea macrofagelor cu vLDL, deja după 12 ore de experiment, aproximativ 30%, iar peste 48 de ore – 91,5% de macrofage s-au transformat în celule spumoase. Faptul că la incubarea macrofagelor cu vLDL peste 48 de ore de experiment practic, toate celulele au fost supuse apoptozei, vorbește despre efectul citotoxic foarte pronunțat al LDL ca celulă scavenger.

În episodul al doilea, paralel cu mLDL, s-a utilizat complexul imun (mLDL+IgG), iar în calitate de control IgG, izolate din complexul imun LDL-anticorp. În acest episod al experimentelor la incubarea macrofagelor cu mLDL, rezultatele obținute erau asemănătoare celor anterioare: peste 24 de ore de experiment 50% din populația de celule s-au supus apoptozei, iar peste 48 de ore, apoptoza era prezentă, practic, în toate celulele. La incubarea macrofagelor cu mLDL + IgG

se semnalează devieri neînsemnate. În acest experiment, după primele 24 de ore de incubare cu complexul imun, 94% din celule au fost supuse necrozei sau se aflau în stare de apoptoză tardivă.

Rezultatele obținute la incubarea macrofagelor cu IgG, exclus din complexul imun au fost neașteptate și neelucidate anterior. S-a adevărit că acești anticorpi sunt citotoxici pentru macrofage atât peste 24 cât și peste 48 de ore de experiment, celulele au fost parțial distruse după tipul apoptozei sau necrozei. Din aceste considerente nu este exclus faptul, că IgG au efect citotoxic asupra macrofagelor.

Prin urmare experimentele efectuate au demonstrat, că mLDL și complexe imune, posedă efect citotoxic pronunțat asupra macrofagelor, procentul major revenindu-i apoptozei. De asemenea un efect citotoxic au și anticorpii (IgG), excluși din complexul imun, dar acest fenomen necesită un studiu mai amplu.

Estimarea morfologică a apoptozei celulelor în cadrul aterosclerozei umane

Apoptoza este considerată o formă specifică a morții celulare, ce se caracterizează prin anumite modificări în morfologia și necroza celulară. Condensarea cromatinei și ratatinarea nucleului ce au loc datorită apariției în nucleu a "semilunelor" și a structurilor sub formă de "potcoavă", este tabloul tipic pentru apoptoză. Modificările morfologice ale mitocondriilor pot fi analizate ca schimbări incipiente ireversibile ale apoptozei. Mai mult ca atât, putem observa schimbări ale citoscheletului și edemul (înmugurirea) membranelor celulare.

La etapele tardive ale apoptozei în prim-plan se profilează fragmentarea nucleară (cariorexis), condensarea progresivă a citoplasmei și formarea unuia sau a mai multor corpusculi apoptotici în fiecare celulă pe cale de necroză. Fragmentele celulare sunt înglobate de fagociți de origine macrofagală. Este important de menționat faptul că corpusculii apoptotici pot fi înglobați nu numai de celule specializate în apoptoză, ci și de celule musculare netede. Condensarea, fragmentarea și desecheștrarea fragmentelor nucleare au fost menționate în celulele peretelui vascular, inclusiv în macrofage și celule musculare netede. Înglobarea reminențelor celulare apoptotice de către celulele fagocitare se manifestă pe diferite căi. Unul dintre mecanismele de bază este interacțiunea fosfatidilserinei de pe suprafața celulelor apoptotice cu fosfatidilserina de pe suprafața celulelor fagocitare. În majoritatea membranelor celulare asimetria fosfolipidelor este un factor de susținere, care facilitează unirea receptorilor cu fosfatidilserina și fosfatidiletanolamina, situate pe partea internă a membranelor celulare. Posibil, prin activarea metabolismului lipidic sau prin inhibiția aminofosfolipidelor translocazei, se diminuează această asimetrie, fiind însoțită de ieșirea fosfatidilserinei la suprafața celulară.

Majoritatea metodelor de determinare a apoptozei pe fragmentele de țesut sau în culturi sunt bazate pe determinarea corpusculilor apoptotici sau nucleelor cu un tablou caracteristic apoptozei, bine determinată cu ajutorul microscopiei electronice. Însă, corpusculii apoptotici sunt fagocitați timp de o oră după moartea celulei. Este greu de diferențiat frag-

mentele celulelor apoptotice, deoarece în stare de apoptoză se află un număr limitat de celule. Mai mult ca atât, microscopia electronică este dificilă în aplicare din motivul acumulării în zona leziunilor aterosclerotice ale arterelor a fragmentelor de celule necrotizate și vacuole lipidice de o densitate electronică diferită. Colorarea nucleelor cu bisbenzimidă fluorescentă permite vizualizarea condensării nucleare și fragmentarea în segmente de țesut și experimente *in vitro* și imunohistochemică a apoptozei celulelor.

La studierea ultrastructurală a petelor lipidice și plăcilor lipido-fibroase se pot distinge unele legități referitoare la transformarea unor macrofage și celule musculare netede în celule spumoase. Această particularitate a aterogenezei este bine cunoscută și este considerată decisivă în formarea plăcilor. În același timp, am observat că nu toate celulele se transformă în celule spumoase, chiar în pofida faptului ca se află printre acestea.

La momentul actual, sunt elaborate alte metode pentru analiza imunohistochemică a apoptozei celulelor. O răspândire mai largă o are metoda TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling), bazată pe marcarea *in situ* a degradării intranucleare a ADN-ului pe calea legării specifice dioxinucleotidtransferazei (TdT) cu digoxigenin – dUTP la 3'OH final al ADN genomic. În pofida momentelor pozitive coroborate de sensibilitatea înaltă și eligibilitatea metodei, este necesar să analizăm unele particularități: prețul înalt al "kitului", dificultățile tehnice legate de respectarea strictă a condițiilor colorării imunohistochemice a preparatelor și finalmente, determinarea 3'OH finală nu este eligibilă numai pentru apoptoză, dar poate fi întâlnită și în procesul distrugerii nespecifice a ADN-ului. Cu toate acestea, specialiștii în domeniu preferă tehnica TUNEL.

Utilizând metoda imunohistochemică, s-a determinat că apoptoza aproape lipsește în arterele normale (14 cazuri control), devine semnificativ detectabilă în bandetele lipidice și mult mai abundentă în plăcile avansate. Morții programate sunt supuse toate tipurile de celule (macrofagele, T-limfocitele și CMN). Apoptoza celulelor spumoase contribuie la formarea nucleului lipidic acelar, în interiorul căruia se conțin CMN necrotizate, înconjurate de capsula fibroasă, care este scindată apoi într-o miriadă de vezicule membranare. Distribuția apoptozei este heterogenă, cu o incidență mai înaltă în regiunile bogate în macrofage, fapt care dezvăluie că acest tip de celule participă la inducția apoptozei.

Secțiunile plăcilor aterosclerotice umane împreună cu intima adiacentă nonaterosclerotică au fost colectate pe parcursul autopsiilor precoce, fiind examinate pe secțiuni longitudinale completă. Astfel, am putut aprecia obiectiv diferite regiuni respectând compoziția celulară, replicarea celulară și apoptoza. Diferența dintre regiunile minimal afectate și cele avansate este exprimată printr-o necroză celulară pronunțată în ultima. Ariile focal extensive de necroză sunt cunoscute sub denumirea de nucleu necrotic, care nu conțin CMN și fibre interstițiale de colagen. Aceasta înseamnă că placa se poate destabiliza odată cu expansiunea acestor regiuni. Termenul de pete lipidice denotă un spectru de leziuni minime și este

format în majoritatea sa din macrofage. Aceste celule au fost găsite inițial în adâncimea leziunilor. Celulele spumoase de origine macrofagală, întâlnite accidental erau prezente în straturile superficiale.

În cazurile, în care era prezent edemul reactiv al intimei și în petele lipidice apoptoza era absentă, pe când în plăcile aterosclerotice avansate replicarea celulară și moartea prin apoptoză era prezentă în ariile cu infiltrație macrofagală. Focare TUNEL- pozitive de nuclee și fragmente nucleare au fost depistate în jurul nucleului și capsulei fibroase. Corelația topografică dintre infiltrația macrofagală și reacția TUNEL- pozitivă ne sugerează ideea că reacțiile inflamatorii, descrise în plăcile aterosclerotice avansate duc la destabilizarea lor cel puțin pe două căi. Prima, este exprimată prin activarea metaloproteinazelor din cauza acumulării macrofagelor ce rezultă în distrugerea collagenului. A doua cale de destabilizare se datorează celulelor spumoase, care au acțiune citotoxică asupra CMN adiacente.

Semnificația morții celulare apoptotice a macrofagelor și CMN poate fi foarte variată. Dispariția macrofagelor pe această cale are un efect pozitiv pentru stabilizarea plăcii. Și invers, dispariția CMN din capsula fibroasă sau alte regiuni vulnerabile ale plăcii conduc la destabilizarea ei. Din acest motiv, este important să clarificăm definitiv tipul de celule implicate în acest proces. Noi am confirmat prezența nucleelor TUNEL- pozitive, care aparțin atât macrofagelor cât și CMN. Deși CMN în placa aterosclerotică sunt programate să moară, este necesară prezența unor factori suplimentari ce ar completa patogeniza morții celulare. Acest concept este sugerat de faptul că numai CMN, care provin din placa aterosclerotică și nu cele din stratul mediu sunt supuse apoptozei. Celulele supuse acestui proces apar ratatinate, cu nucleu dens intens colorat și mici fragmente de colesterol în unele din ele. Procesele de cariorexis și cariopicnoză de asemenea pot fi determinate în această zonă.

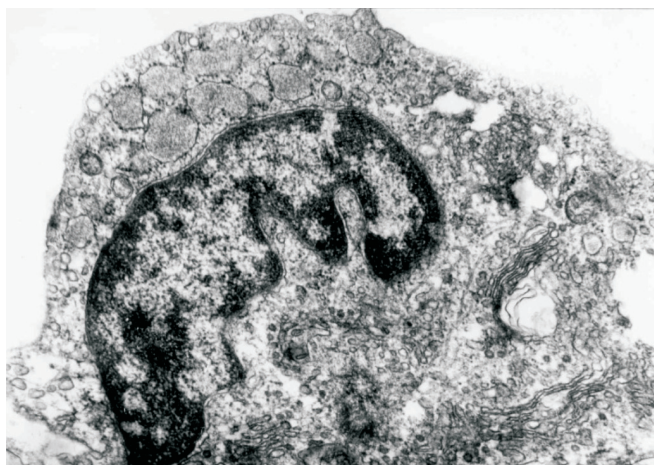


Fig. 1. Etapa inițială a procesului de apoptoză a celulei endoteliale. Marginalizarea parțială a cromatinei nucleare ce se situează de-a lungul părții interne a membranei nucleare. Canaliculele reticulului endoplasmatic și complexului Golgi sunt lărgite (electronogramă), x 46000.

Apoptoza celulelor endoteliale și celulelor spumoase

Celulele endoteliale care mor prin apoptoză pot, de asemenea, participa la destabilizarea plăcii și apariția trombozei (fig. 1).

La cercetarea plăcilor aterosclerotice ale aortei am observat că apoptoza în partea superioară a plăcii este mult mai intensă decât în cea inferioară. Din acest motiv, ariile de eroziune endotelială se formează mai rapid în partea distală a plăcii aterosclerotice. Datorită potențialului procoagulant, proadeziv al celulelor endoteliale și tendinței de agregare și vasospasm a segmentelor denudate de vas, survine tromboza cu progresarea ulterioară a plăcilor. Pentru a înțelege rolul endoteliului în această patologie este important de clarificat următoarele: există o variabilitate fenotipică a celulelor endoteliale din diferite porțiuni ale arborelui arterial, care manifestă diferenți markeri de suprafață și exercită un răspuns diferit față de aceiași stimuli. Celulele endoteliale prelevate de la diferiți indivizi, chiar dacă sunt obținute de pe aceeași porțiune de vas, au o susceptibilitate foarte diferită față de apoptoză. Tipul de răspuns la stimulii stresori poate fi influențat de durata și intensitatea expoziției. Celule endoteliale apoptotice sunt foarte rar determinate în cazul lipsei patologiei vasculare.

Apoptoza macrofagelor

Macrofagele în stare de apoptoză sunt prezente în marea lor majoritate în interiorul nucleului lipidic al plăcii, ele fiind situate sub formă de aglomerări multiple. Intensificarea apoptozei acestora induce următoarele modificări: facilitarea formării și lărgirii nucleului lipidic, dimensiunile cărui corelează cu instabilitatea plăcii, numărul redus de macrofage datorită apoptozei duce la inhibiția metaloproteinazelor prin reducerea collagenului, micșorarea numărului macrofagelor duce la acumularea reminențelor apoptotice.

Atunci când CMN sau macrofagele apoptotice nu sunt fagocitate, are loc formarea nucleului necrotic cu trombogenitate înaltă. Astfel apare o apoptoză anormală ce contribuie la formarea unor schimbări patologice, caracteristice leziunilor avansate: nucleul lipidic necrotizat și leziuni fibrotice hipocelulare. Creșterea volumului tisular pare a fi paradoxal, deoarece odată cu intensificarea nivelului apoptotic, volumul tisular trebuie să se micșoreze în comparație cu nivelul de proliferare. Deci, în condiții de ateroscleroză moartea programată nu reduce volumul tisular. Rata morții celulare prin apoptoză în placa de aterom nu depășește 10%, depășind evident rata proliferării, care, din datele literaturii de specialitate, este mai mică de 1%. Faptul că majoritatea celulelor apoptotice se acumulează în placă (fig. 2) vorbește despre operativitatea scăzută a scavengerilor în ateroscleroză. Unele celule se păstrează în stare mumificată un timp îndelungat până sunt eliminate de fagociți.

Această reținere poate fi explicată prin acumularea intracelulară a lipidelor ce atenuază capacitatea de digerare a macrofagelor, creșterea fagocitozei acestora. Celulele apoptotice rămase pot fi supuse necrozei secundare, fapt ce duce la acumularea extracelulară a lipidelor și perpetuarea răspunsului inflamator.

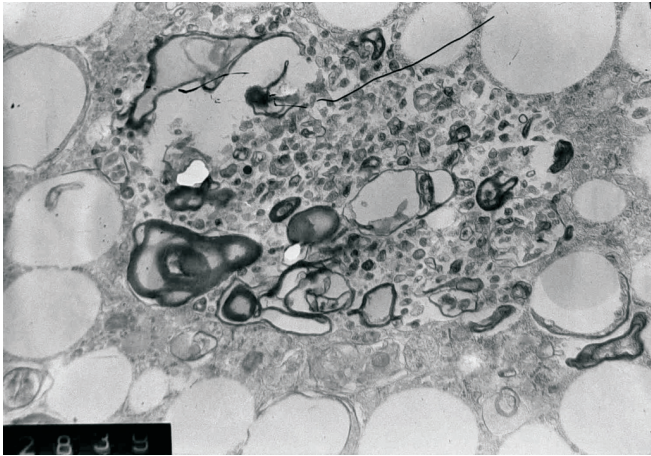


Fig. 2. Reminentele corpusculilor apoptotici ai celulei, citoplasma căreia este complet distrusă. Etapa a patra a procesului de apoptoză (electronograma), x 40000.

Este elocvent faptul că, pe parcursul aterogenezei, placa aterosclerotică tinde spre progresie și nu spre regresie. Cercetările, pe care le-am efectuat, dovedesc că apoptoza, de asemenea, este implicată în progresarea naturală a plăcii. Distribuția heterogenă a apoptozei ne sugerează că o parte din leziuni pot manifesta un nivel substanțial al morții celulare, facilitând ruperea plăcii. Incidența celulelor apoptotice în plăcile avansate este mult mai înaltă, fiind localizată predominant în macrofage.

Ruperea plăcilor este evenimentul-cheie în sindroamele cerebro- și cardiovasculare acute, care poate cauza complicații trombotice severe. Producerea substanțelor citotoxice ce mențin procesul de apoptoză prin activarea celulelor sistemului imun poate induce necroza masivă a celulelor musculare netede, slăbirea și destabilizarea plăcii aterosclerotice. Moartea celulară programată este mai evidentă în intima vaselor, însă

în caz de anevrism aortic se implică și media.

Majoritatea celulelor spumoase TUNEL- pozitive manifestau colorație pozitivă cu anticorpi monoclonali față de CD68 (marker macrofagal) și indicele apoptotic era mai evident în interiorul nucleului ateromatos al plăcilor aterosclerotice. De menționat, că incidența apoptozei era joasă, iar indicele alcătuia 2% din numărul total de celule spumoase.

Concluzii

Prezența procesului infecțios inițiază reacția imună și intensifică procesul de apoptoză și necroză secundară a corpusculilor apoptotici, producând o suprainfecție cu destabilizarea plăcilor și dezvoltarea complicațiilor tardive. Rolul apoptozei în dezvoltarea plăcii de aterom este dependent de celulele implicate în proces. Apoptoza CMN duce la destabilizarea plăcii, iar apoptoza macrofagică este un fenomen benefic în evoluția leziunilor aterosclerotice.

Bibliografie

1. Анастиади ВХ, Зота ЕГ. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Кишинев, 2008.
2. Денисенко АД, Виноградов АГ, Нагорнев ВА, и др. Взаимодействие макрофагов с аутоиммунным комплексом липопротеид-антител. *Иммунология*. 1989;2:32-35.
3. Нагорнев ВА. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006.
4. Нагорнев ВА, Восканьянц АН. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс. *Вестн. РАМН*. 2004;7:3-11.
5. Нагорнев ВА, Анастиади ВХ, Зота ЕГ. Атерогенез и иммунное воспаление. Кишинев, 1997.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1685-1695.
7. Klimov AN, Denisenko AD, Popov AV, et al. Lipoprotein-antibody immune complexes, their catabolism and role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 1985;58:1-5.
8. Shaw PX, Horkko S, Chang MK, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J. Clin. Invest.* 2000;105:1731-1740.

REVIEW ARTICLES

Eficacitatea inhibitorului fosfodiesterazei tip 5 – sildenafil în hipertensiunea pulmonară arterială secundară șunturilor congenitale cu insuficiență cardiacă

I. Palii

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. E-mail: inapalii@yahoo.com
Manuscript received November 23, 2011; revised December 05, 2011

Efficacy of the phosphodiesterase type 5 inhibitor – Sildenafil in pulmonary arterial hypertension secondary congenital shunts and heart failure

Pulmonary arterial hypertension (PAH) resulting from congenital cardiac disease remains one of the most difficult childhood illnesses to treat. Sildenafil, a selective inhibitor of phosphodiesterase type 5, is an inexpensive effective and promising pulmonary vasodilator with few minor adverse side-effects. The research evaluated the efficacy of Sildenafil in long-term treatment programs. This double-blind, placebo-controlled study included 77 children who suffered from advanced, residual PAH and secondary to systemic-to-pulmonary shunts (simple, mixed and complex), some who had undergone radical or palliative surgical procedures, and others whose cases were inoperable. It noted clinical and paraclinical signs of PAH and heart failure (HF), and was supplemented by a questionnaire collecting evidence of adverse reactions. The study showed that sildenafil is an effective medicine in treating PAH secondary to congenital systemic-to-pulmonary shunts and HF; improving FC ($p < 0,001$). The study also showed that Sildenafil increases tolerance of effort ($p < 0,01$) and systemic O₂ saturation ($p < 0,05$), diminishes PAPm ($p < 0,001$), PVRI ($p < 0,001$), proinflammatory cytokines ($p < 0,01$), endothelin 1 and improves performance on the oxidative stress index. This medicine is well tolerated by infants who experienced insignificant negative reactions, and is effective in preventing severe complications, producing a favorable impact on the quality of life.

Key words: sildenafil, pulmonary hypertension, congenital shunt, heart failure.

Эффективность ингибитора фосфодиэстеразы тип 5 – sildenafil при легочной артериальной гипертензии на фоне врожденных пороков сердца с сердечной недостаточностью

Sildenafil – селективный ингибитор фосфодиэстеразы тип 5. Эффективный препарат при лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) как у взрослых, так и у детей с незначительными побочными эффектами, по сравнению с другими легочными вазодилаторами. Целью нашего исследования было определение эффективности sildenafil у детей с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца (ВПС) с лево-правым сбросом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование (двойное слепое, плацебо контролируемое) было включено 77 детей с высокой ЛАГ и ХСН на фоне ВПС в дооперационном периоде или неоперабельные и пациенты после хирургического лечения дефекта, но с резидуальной ЛАГ. Пациенты были разделены на две группы: I группа - 38 детей (средний возраст $19,9 \pm 5,3$ месяцев), которые получали sildenafil и II группа - 39 детей (средний возраст $21,7 \pm 7,1$ месяцев), которые получали плацебо. Протокол исследования включал клинические и параклинические признаки ЛАГ и ХСН. Результаты исследования показали, что sildenafil является эффективным препаратом, новым стратегическим направлением в лечении ЛАГ при ВПС с ХСН, улучшает ФК ($p < 0,001$), глобальную функцию ПЖ, толерантность к нагрузке ($p < 0,001$), сатурацию O₂ ($p < 0,05$), снижает среднее давление в легочной артерии ($p < 0,001$), общее легочное сопротивление ($p < 0,001$), уровень цитокинов ($p < 0,01$) и эндотелина 1 по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: sildenafil, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность.

Introducere

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) este o stare clinică caracterizată de prezența HTP pre-capilare și definită ca o majorare a presiunii medii în artera pulmonară (AP) ≥ 25 mmHg în repaus [1]. Cea mai frecventă cauză de HTPA la copii o constituie șunturile congenitale sistemic-pulmonare (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale și, în lipsa corecției chirurgicale oportune, duc

la remodelare, insuficiență cardiacă cronică (ICC) dreaptă și deces prematur [2].

În prezent, tratamentul copiilor cu HTPA și ICC secundară șunturilor congenitale constituie o provocare. Corecția chirurgicală oportună este remediul cel mai eficace, însă deseori acești copii necesită tratament medicamentos pre- și postchirurgie cardiacă. La o parte dintre ei maladia evoluează cu HTPA reziduală progresivă, disfuncție severă de ventricul drept (VD) și, după corecția chirurgicală - cu succes. Con-

form principiilor medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții, abordare confirmată și în studiile noastre anterioare [3, 4]. Arsenalul actual al remediilor vasodilatatoare pulmonare cuprinde: oxidul nitric, prostacilinele: epoprostenolul intravenos și treprostinilul, iloprostul, beraprostul; antagoniștii receptorilor endotelinei: bosentan (tracleer), sitaxsentan, ambrisentan; inhibitorii fosfodiesterazei (PDE) tip 5: sildenafil, tadalafil, vardenafil [1, 3, 5]. Eficacitatea acestor preparate a fost studiată în mai multe trialuri randomizate, circa 23 în ultimii 12 ani [2]. Preparatele menționate nu sunt uniform efective la toți pacienții, induc reacții adverse, fiind și foarte costisitoare în comparație cu inhibitorii PDE-5.

Sildenafilul - un inhibitor selectiv al PDE tip 5 este recunoscut în prezent a fi un preparat promițător, realmente eficace, mai puțin costisitor, atât la adulți, cât și la copii [6]. Efectul farmacologic al sildenafilului se produce prin sporirea vasodilatației, mediată de către oxidul nitric la pacienții cu sau fără ICC prin inhibiția degradării GMP. Majorarea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare (fig. 1).

Inițial sildenafilul a fost creat pentru tratarea anginei pectorale, apoi s-a dovedit a fi efectiv în disfuncția erectilă, obținând o înaltă aprobare în marketing, pentru ca într-un final să fie demonstrată eficacitatea preparatului ca vasodilatator pulmonar în HTP. Cu siguranță, suprareglarea GMP ciclic a fost raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, incluzând HTP, IC congestivă și hipertrofia ventriculului drept, sugerând o oportunitate terapeutică pentru utilizarea sildenafilului în tratamentul pacienților cu HTPA secundară cardiopatiilor congenitale și disfuncției VD [7, 8]. După eficacitatea clinică sildenafilul este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei bosentan, dar nu provoacă leziuni hepatice [5].

Eficacitatea sildenafilului a fost studiată inițial în HTAP la copii de către Atz și Wessel (1999), apoi de Kohari și Duggal

(2002), Carroll și Dhillon (2002), Schulze - Neick (2003), Erickson (2004) ș. a. În aceste studii mici, unicentrice, nerandomizate s-a dovedit că acest preparat este unicul la moment realmente eficace, cu puține și minore reacții adverse și mai puțin costisitor, în comparație cu alte vasodilatatoare pulmonare.

În anul 2004 a fost publicat studiul randomizat, dublu - orb, placebo controlat (SUPER-1), care a cuprins 278 de adulți cu HTAP simptomatică în CF II și III NYHA, tratați cu sildenafil timp de 12 săptămâni, în doze de 20, 40 și 80 mg, de 3 ori pe zi. Acest studiu (rezultatele au fost raportate la întrunirea Colegiului American al Medicilor Pneumologi în octombrie 2004, apoi în mai 2005) a demonstrat că remediul reduce presiunea medie în AP (PAPm), ameliorează CF și toleranța la efort [9]. După ce au fost prezentate rezultatele trialului randomizat SUPER-1, sildenafilul a fost aprobat de către comitetul FDA (Food and Drug Administration) în tratamentul HTAP, iar în algoritmul terapeutic (2007) al Colegiului American al Medicilor Pneumologi și cel din Ghidul SEC al HTPA (2009) acest preparat deține nivelul de evidență A în tratamentul pacienților cu HTAP, aflați în CF II și III. Astfel de studii randomizate la copii în prezent lipsesc.

Algoritmul terapeutic al adulților cu HTAP poate fi folosit și la copii (conform recomandărilor Ghidului SEC al HTP, 2009), totuși există câteva particularități: la copiii responsivi la strategii specifice de tratament, răspunsul este mult mai bun decât cel observat la adulți. Dacă, însă, nu răspund la schemele de tratament, supraviețuirea este deseori mai scurtă, decât la adulții cu boală vasculară pulmonară severă.

Astfel, în prezent sunt strict necesare probele unui trial larg, multicentric sau poate și monocentric, randomizat pentru validarea eficacității și toleranței sildenafilului la pacienții pediatrici cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC în perioada pre- și postoperatorie.

Scopul studiului nostru a fost estimarea eficacității inhibitorului PDE-5 - sildenafil în tratamentul copiilor cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC.

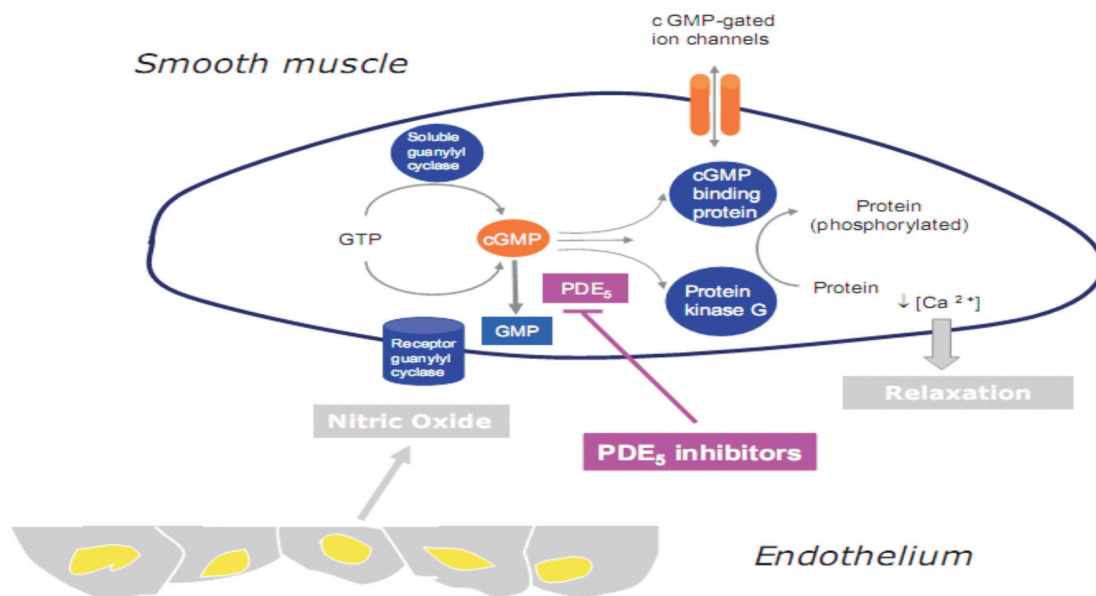


Fig. 1. Mecanismul de acțiune al sildenafilului (după Marco Guazzi, 2008) [15].

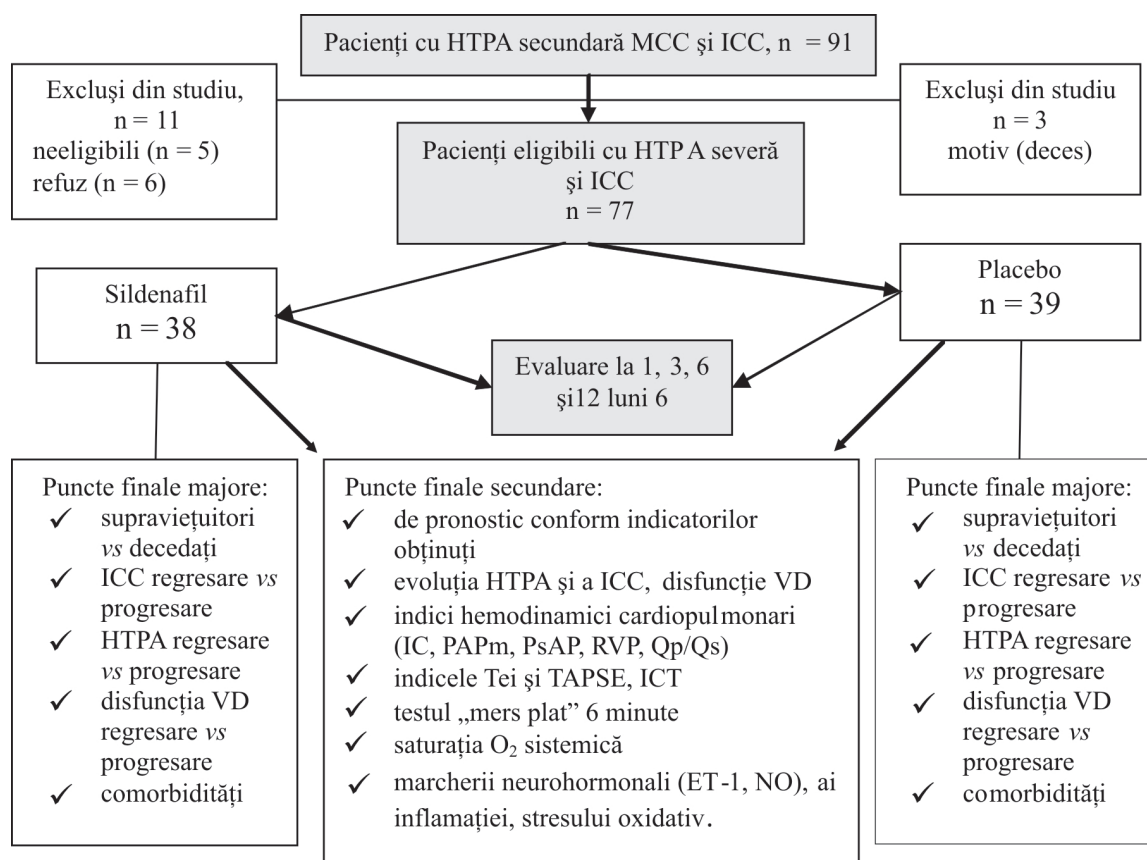


Fig. 2. Design-ul studiului randomizat.

Material și metode

În studiu au fost incluși inițial 91 de pacienți cu HTPA severă secundară șunturilor congenitale S-P și ICC (fig. 2). **Criteriile de includere:** pacienți cu diagnostic de HTPA severă (PsAP > 70% sau 2/3 din cea sistemică) și ICC, CF II și III-IV NYHA/Ross în stadiul preoperator al MCC, dar inoperabili pentru moment (IRVP > 6 și 9 UWood•m²); pacienți în stadiul postoperator (intervenție radicală sau paliativă) al șuntului cu HTPA reziduală persistentă; pacienți care recent nu au folosit medicație cu acțiune asupra presiunii pulmonare cum ar fi antagoniștii de Ca sau nitrați.

Criteriile de excludere: copii cu disfuncție severă de VS (FE < 40%), pacienți cu congestie venoasă pulmonară marcată (IC congestivă severă), cu obstrucția venelor pulmonare, cu afectări oculare (*retinitis pigmentosa*), cu hemoptizii recurente și alte boli asociate cu hemoragii, cu insuficiență hepatică, renală și copii cu alte patologii concomitente grave.

În rezultatul screening-ului 77 de pacienți eligibili au fost înrolați în cercetare: I lot (de bază) - 38 de copii (vârsta medie de 19,9 ± 5,3 luni: 16 băieți și 22 fete), care au administrat tratament cu sildenafil (Cupid, Cadila Pharmaceuticals) și lotul II (de referință) - 39 de copii (vârsta medie de 21,7 ± 7,1 luni: 22 de băieți și 17 fete), care au administrat placebo. Loturile au fost absolut similare după vârstă, sex, CF NYHA/Ross, tipul și dimensiunile șuntului, statutul corecției chirurgicale (în lotul I au fost 5 copii neoperați, 19 corecți total și 14 - paliativ; în lotul II, respectiv, - 6, 16 și 17), prezența ano-

maliilor cardiace, extracardiace și genetice asociate, precum și după alți indici clinico-paraclinici importanți.

Studiul a fost monocentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, aprobat de către Comitetul Național de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS RM (GILF - 0888-06, din 03.07.08, nr. 177) și de la fiecare părinte s-a obținut acord informat în scris.

Doza de sildenafil a fost inițial de 0,5 mg/kg la sugar și câte 1mg/kg la copilul mai mare, la fiecare 6 ore, apoi în decurs de 7-8 zile, la o tolerabilitate bună, doza s-a majorat treptat până la 1 și 2mg/kg/zi (doza medie 1 mg/kg), dar nu mai mult de 20 mg, de 3 ori pe zi la copilul mare, la fiecare 8 ore. Concomitent, pacienților li se administra spironolactonă + furosemid și digoxină la necesitate, conform indicațiilor.

Eficiența și tolerabilitatea preparatului au fost analizate lunar conform unui protocol special, care a inclus semnele clinico-paraclinice ale HTPA, ICC, markerii disfuncției VD și un chestionar special de evidență a reacțiilor adverse. Durata de supraveghere a fost în mediu de 16,97 ± 1,5 luni. Durata tratamentului cu sildenafil - de la 6 până la 12 luni (copii operați, dar cu HTPA persistentă), și în mediu de 8,0 ± 2,99 luni (cei considerați inoperabili).

Metode de cercetare: *clinice* - CF NYHA/Ross și toleranța la efort estimată prin testul „mers plat” 6 minute la copiii cooperanți; *de laborator* - determinarea markerilor biologici (endotelina (ET)-1, oxidul nitric (NO), citokinelor proinflamatoare (IL-1β, IL-6, TNF-alfa), indicii stresului oxidativ - hidroperoxizii lipidici (HPL), dialdehida malonică (DAM)

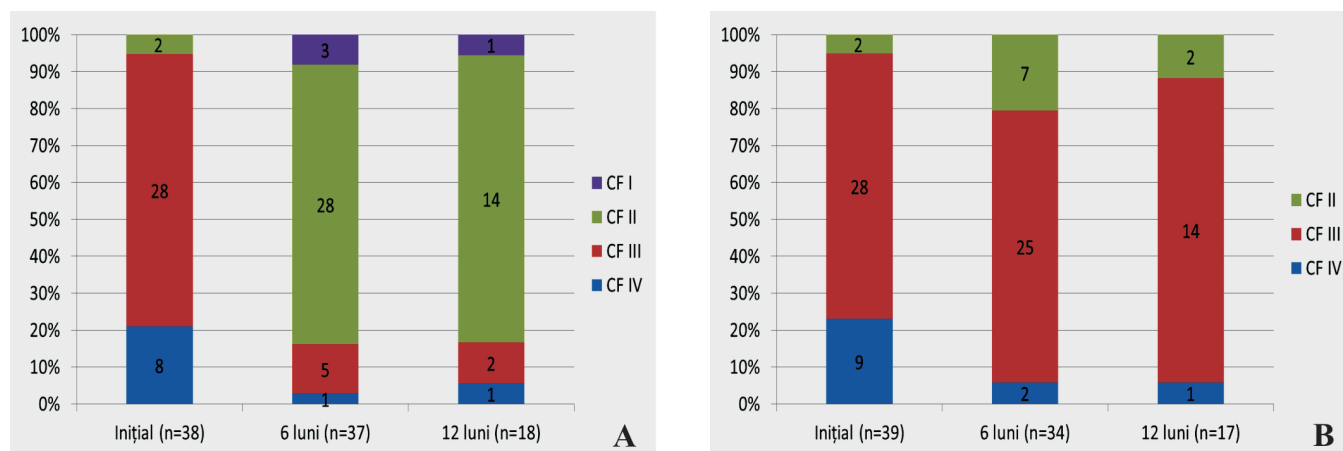


Fig. 3. Dinamica CF NYHA/Ross în lotul cu sildenafilul (A) și placebo (B) la 6 și 12 luni, nr. de pacienți în fiecare CF este indicat pe bare, p - semnificația statistică față de inițial.

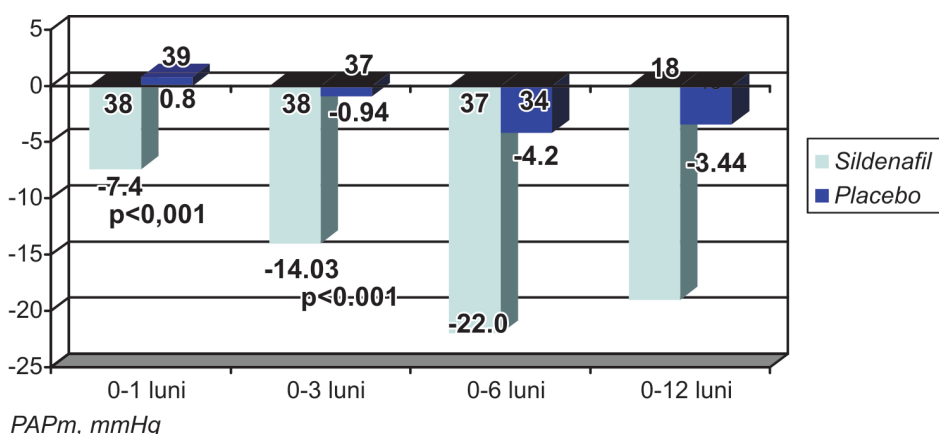


Fig. 4. Influența sildenafilului vs placebo asupra PAPm (mmHg), p - semnificație statistică a modificărilor în loturi; 0 - inițial până la tratament.

și sistemului antioxidant - activitatea antioxidantă totală (AAT), carnozina; *instrumentale non-invasive* - saturația O₂ sistemică prin pulsoximetrie, ECG standard în 12 derivații, ecocardiografia (M-mod, 2D, Doppler, Color) cu estimarea dimensiunilor cavităților drepte (AD, VD, AP), presiunilor sistolică și medie în AP (PsAP, PAPm), indicele Tei al VD, rezistența vasculară pulmonară (RVP) ș. a.; R-gr cardiopulmonară (indicele cardiotoracic - ICT); *instrumentale invazive* - cateterismul cardiac cu aprecierea PsAP, PdAP, PAPm, PADm, PAsm, saturația O₂, Qp, Qs, RVP, RVS.

Semnificația statistică a diferenței valorilor medii ale indicilor evaluați între loturi a fost determinată, utilizând coeficientul de încredere t-Student. Devierile indicilor în cadrul a 2 loturi de comparație s-au considerat statistic semnificative, când p < 0,05. Corelarea datelor s-a estimat cu ajutorul coeficientului r-Pearson.

Rezultate obținute

Influența Sildenafilului asupra simptomelor clinice și toleranței la efort. La pacienții tratați cu sildenafil s-a observat ameliorarea CF NYHA/Ross de la 3,16 ± 0,1 până la 2,15 ± 0,1 (p < 0,001), iar la cei ce au primit placebo de la 3,18 ± 0,1 până la 2,94 ± 0,1 (p < 0,05) (fig. 3). În lotul cu sildenafil s-a

îmbunătățit toleranța la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min (+ 152,5 ± 17,4 m la 6 luni și + 184,3 ± 21,2 m la 12 luni de tratament) (p < 0,001), iar în cel cu placebo - nesemnificativ (+ 46,7 ± 18,2 m și + 52,2 ± 34,2 m) (p > 0,05).

Indicii hemodinamici pulmonari, sistemici și saturația O₂. Analiza eficienței tratamentului asupra indicilor hemodinamici pulmonari a relevat o reducere semnificativă a PsAP, PAPm și a IRVP în lotul cu sildenafil, în comparație cu placebo (p < 0,001). Astfel, PAPm a diminuat sugestiv în lotul medicat cu sildenafil, respectiv cu 22,0 ± 2,22 la 6 luni și cu 19,03 ± 2,3 mmHg la 12 luni față de valorile inițiale (p < 0,001) (fig. 4). Valorile inițiale ale PAPm în loturi au fost de 53,26 ± 1,97 și 49,5 ± 1,32 mm Hg (p > 0,05).

La pacienții tratați cu sildenafil IRVP s-a micșorat cu 2,45 ± 0,19 în comparație cu 0,51 ± 0,18 UWood•m² în lotul cu placebo (p < 0,001). La copiii medicați cu sildenafil, saturația O₂ s-a majorat semnificativ (+ 3,1 ± 0,5%) față de lotul care a administrat placebo (0,6 ± 0,3%) (p < 0,001) (fig. 5).

Analizând efectul medicației specifice asupra parametrilor hemodinamici sistemici s-a observat că schema aleasă de tratament nu influențează esențial TAS și TAd, evidențiind efectul selectiv al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare. S-a observat o moderată ameliorare a indicelui cardiac

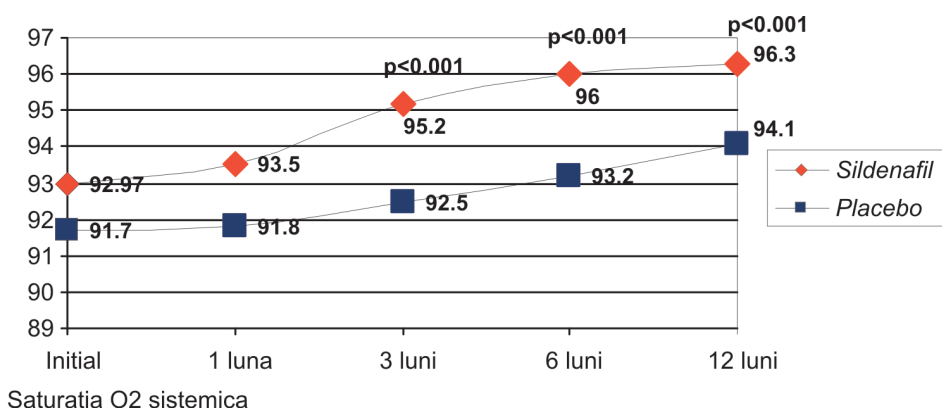


Fig. 5. Influența sildenafilului vs placebo asupra saturației O2 sistemice (%), p - semnificație statistică față de inițial.

Tabelul 1

Corelația dintre parametrii hemodinamici obținuți la CC și cei prin examen Eco Doppler

CC/Eco	PsAPi	PsAPf	PAPmi	PAPmf	IRVpi	IRVPf	Ici	Icf
PsAPi	0,957*** n = 22	0,505* n = 21	0,904*** n = 25	0,511* n = 24	0,565** n = 25	0,516** n = 25	-0,021 n = 25	0,184 n = 24
PsAPf	0,471* n = 20	0,986*** n = 20	0,440* n = 20	0,951** n = 22	0,451* n = 22	0,866*** n = 22	-0,185 n = 22	-0,043 n = 22
PAPmi	0,895*** n = 22	0,374 n = 21	0,976*** n = 25	0,411* n = 24	0,675*** n = 25	0,514** n = 25	0,101 n = 25	0,334 n = 24
PAPmf	0,508* n = 20	0,963*** n = 20	0,513* n = 22	0,957*** n = 22	0,477* n = 22	0,872*** n = 22	-0,153 n = 22	-0,056 n = 22
IRVpi	0,560** n = 22	0,284 n = 21	0,685** n = 25	0,302 n = 24	0,980*** n = 25	0,584** n = 25	0,421* n = 25	0,628** n = 24
IRVPf	0,480* n = 20	0,814*** n = 20	0,519* n = 22	0,818*** n = 22	0,700*** n = 22	0,994*** n = 22	0,089 n = 22	0,165 n = 22
Ici	0,147 n = 22	0,212 n = 21	0,139 n = 25	0,203 n = 24	0,300 n = 25	0,202 n = 25	0,310 n = 25	0,517* n = 24
Icf	0,076 n = 20	-0,231 n = 20	0,179 n = 22	-0,246 n = 22	0,532* n = 22	0,057 n = 22	0,344 n = 22	0,963*** n = 22

* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001, i - inițial, f - final, n - numărul de cazuri.

(IC) la pacienții care au primit sildenafil (+ 0,5 ± 0,1 l/min/m²) față de o creștere ușoară în lotul cu placebo (+ 0,1 ± 0,1 l/min/m²) (p < 0,01).

Parametrii hemodinamici cardiopulmonari, obținuți la cateterismul cardiac. Analizând datele obținute la cateterismul cardiac (CC) în dinamică s-au observat aceleași tendințe de diminuare a PsAP, PAPm, IRVP și o majorare ușoară a DC sau IC similare rezultatelor obținute prin metode ecocardiografice la pacienții tratați cu sildenafil vs placebo și descrise mai sus. Pentru documentarea mai precisă a celor relatate, am efectuat analiza corelativă dintre parametrii hemodinamici, obținuți la CC, cu cei determinați prin examen ecocardiografic Doppler cu ajutorul indicelui de corelație Pearson (tab. 1). S-au obținut corelații directe și puternice dintre valorile inițiale și finale ale PsAP, PAPm și IRVP apreciate prin ambele metode (p < 0,001).

Evoluția proceselor de remodelare cardiacă, funcția VD, ICT în tratamentul cu sildenafil. Suprareglarea GMPciclic, fiind raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, inclusiv în hipertrofia de VD, ne-au sugerat oportunitatea de a analiza efectul sildenafilului asupra proceselor de remodelare

cardiacă (hipertrofie, dilatare) la pacienții cu HTPA severă și ICC. Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul influențează procesele de remodelare cardiacă, reduce hipertrofia și dilatarea cavitațiilor drepte: diametrul VD (DvDd) (- 1,71 ± 0,94 mm), grosimea peretelui anterior al VD (PAVDd) (- 0,72 ± 0,19 mm), diametrul AD (DAD) (- 0,94 ± 1,24 mm), dilatarea trunchiului AP (DAPtr) (- 1,31 ± 0,96 mm) și, respectiv, gradele insuficiențelor valvulare: IVTr (- 0,65 ± 0,16) și IVP (- 0,34 ± 0,15) vizavi de pacienții tratați cu placebo, care dimpotrivă s-a asociat cu progresarea fenomenelor de remodelare (fig. 6).

La analiza influenței sildenafilului asupra disfuncției VD s-a observat o reducere semnificativă a valorilor indicelui Tei, cu 0,15 ± 0,01 (-31%) față de inițial (p < 0,001), ceea ce denotă o ameliorare a performanței VD. La pacienții ce au primit placebo, dinamica funcției globale a VD a fost nesemnificativă, observându-se diminuarea indicelui Tei doar cu 0,01 ± 0,01 (-2%) față de inițial (p > 0,05). La estimarea efectului medicației asupra cardiomegaliei s-a observat diminuarea semnificativă a ICT în lotul medicat cu sildenafil (- 0,08 ± 0,01, p < 0,001) față de micșorarea neînsemnată în lotul cu placebo (- 0,02 ± 0,01).

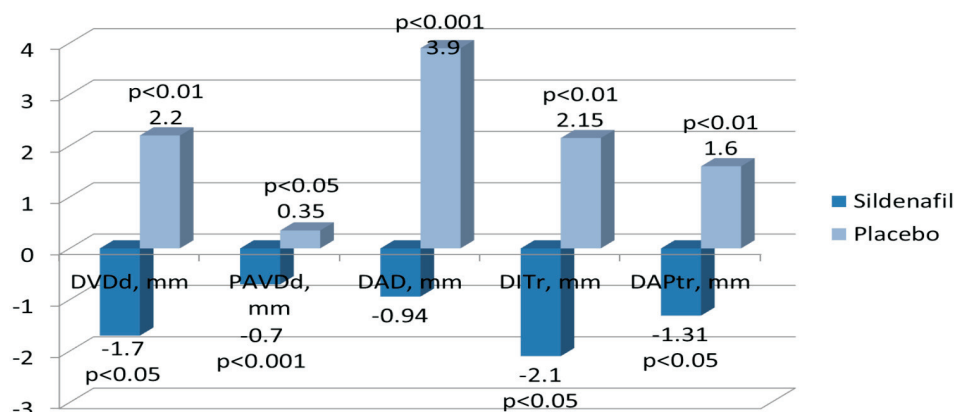


Fig. 6. Influența sildenafilului vs placebo asupra proceselor de remodelare cardiacă, p - semnificație statistică față de inițial.

Tabelul 2

Influența sildenafilului vs placebo asupra citokinilor proinflamatorii, NO și ET-1

Indici	Perioada, luni	Lot I sildenafil n = 18 (1)	Lot II placebo n = 15 (2)	P 1-2	Dinamica, față de inițial L I	Dinamica, față de inițial L II	p dinamici
IL-1β, pg/ml	Inițial	11,72 ± 2,9	9,84 ± 2,8	> 0,05	-	-	-
	Final	4,4 ± 0,58***	7,28 ± 1,54	> 0,05	-4,68 ± 1,15	-2,56 ± 1,52	> 0,05
IL-6, pg/ml	Inițial	9,32 ± 2,1	8,14 ± 1,14	> 0,05	-	-	-
	Final	4,19 ± 0,51***	6,26 ± 0,65	< 0,01	-2,97 ± 0,61	-2,01 ± 1,0	> 0,05
TNF-alfa, pg/ml	Inițial	8,2 ± 2,76	6,26 ± 0,7	> 0,05	-	-	-
	Final	3,14 ± 0,38**	5,83 ± 0,71	< 0,001	-2,38 ± 0,78	-0,44 ± 0,49	< 0,05
NO, μmol/l	Inițial	93,8 ± 5,3	101,4 ± 7,6	> 0,05	-	-	-
	Final	109,9 ± 8,2	81,51 ± 4,8*	< 0,01	16,1 ± 8,7	-19,9 ± 8,7	< 0,01
ET-1, pg/ml	Inițial	7,8 ± 0,42	7,59 ± 0,54	> 0,05	-	-	-
	Final	5,21 ± 0,47***	6,1 ± 0,50*	> 0,05	-2,65 ± 0,49	-1,8 ± 0,2	> 0,05

* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001, față de inițial.

Dinamica marcherilor biologici în tratamentul de durată cu sildenafil. Marcherii inflamației, oxidul nitric și endotelina-1. Ne-am propus să estimăm posibila implicare a vasodilatatorului pulmonar sildenafil, asupra proceselor de vasodilație sau vasoconstricție dependente de endoteliu, precum și asupra mediatorilor inflamatori. La pacienții medicați cu sildenafil s-a observat reducerea semnificativă a valorilor citokinilor proinflamatorii în comparație cu diminuarea modestă în lotul cu placebo: IL-1β s-a micșorat cu 40% vs 26%; IL-6 cu 32% vs 24%; TNF-alfa cu 29% vs 7% (p < 0,05) (tab. 2).

Sildenafilul a dus la creșterea mediatorului vasodilatator - NO (+ 16,1 ± 8,7 μmol/l sau 17,2%), posibil datorită îmbunătățirii funcției endotelului vascular pulmonar odată cu reducerea semnificativă a nivelului ET-1 - mediator vasoconstrictor (- 2,65 ± 0,49 pg/ml, sau 34%) față de valorile inițiale (p < 0,001). Rezultate viceversa s-au obținut la pacienții ce au primit placebo, valorile NO s-au micșorat semnificativ (- 19,9 ± 8,7 μmol/l, p < 0,05), ceea ce denotă agravarea leziunilor endoteliale și diminuarea sintezei de agenți vasodilatatori cum ar fi NO; nivelul ET-1 s-a redus, dar mai puțin semnificativ, (- 1,8 ± 0,2 sau 23,7%) față de inițial (p < 0,05).

Stresul oxidativ și sistemul antioxidant. Studiul nostru a vizat și estimarea influenței sildenafilului asupra produșilor

de peroxidare a lipidelor (POL) - HPL și DAM - componente esențiale ale stresului oxidativ, precum și asupra sistemului antioxidant. Sildenafilul a redus nivelurile circulante ale HPL timpurii (- 0,14 ± 0,02 u/l, p < 0,001) și DAM (- 5,7 ± 1,2 μmol/l, p < 0,001) vs placebo (p < 0,001), posibil datorită efectului său vasodilatator și încetării procesului de inactivare precoce a NO. Preparatul a dus și la reglarea disbalanței dintre POL și sistemul de neutralizare a radicalilor liberi (RLO) prin majorarea AAT (+ 0,52 ± 2,02 mmol/l) și a nivelului carnozinei (+ 28,27 ± 8,3 mmol/l, p < 0,01) vs placebo (p < 0,01).

Efecte adverse ale tratamentului. Tratamentul cu sildenafil a fost bine tolerat de către pacienți. Modificări ale creatininei serice, ureei, marcherilor funcției ficatului, numărului de trombocite nu s-au constatat. Totuși, la 21 (55%) de copii medicați cu sildenafil s-au observat unele reacții adverse, majoritatea în primele 3 luni, dar minore și tranzitorii (tab. 3). De menționat, că în nici un caz tratamentul n-a fost sistat, reacțiile adverse fiind minore și tranzitorii.

Rezultatele finale majore și secundare ale studiului sunt reprezentate în figura 7. Pacienții, care au primit sildenafil, au fost observați în medie 17,97 ± 1,53 luni, iar copiii cu

Tabelul 3

Efecte adverse ale tratamentului cu sildenafil

Efecte adverse	0 – 1 luni	1 – 3 luni	3 – 6 luni	6 – 12 luni
Cefalee	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hiperemia feței	2 (5,3%)	0	0	0
Dispepsie	3 (7,9%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	0
Diaree	1 (2,6%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0
Congestie nazală	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Erupții cutanate	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hipotensiune	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hemoragie	1 (2,6%)	0	0	0

placebo – 16 ± 2,57 luni. În lotul cu placebo au decedat 5 (12,8%) copii în primele 6 luni de tratament. De menționat, cauza decesului în toate cazurile a fost progresarea HTPA și a ICC cu insuficiența VD și a ventriculului unic (VU) funcțional într-un caz; trei copii fiind după tratament chirurgical și doi pacienți neoperați. În lotul medicat cu sildenafil cazuri de deces pe parcursul a 12 luni de observație n-au fost, însă băiețelul în vârstă de 3 luni, exclus din studiu după prima lună de tratament, a decedat ulterior datorită progresiei ICC congestive și exacerbării acute.

Astfel, analiza supraviețuirii după curba Kaplan Meier a constatat 97% în lotul cu sildenafil la 17 luni și 87% - în lotul cu placebo la 6 luni (fig. 8). Analizând punctele finale secundare obținute, putem concluda că o ameliorare clinico-paraclinică s-a constatat la 30 (78,9%) de pacienți ai lotului medicat cu sildenafil, în comparație cu doar 10 (25,6%) din lotul cu placebo.

Astfel, 2 copii din cei inițial apreciați a fi inoperabili au putut fi tratați chirurgical radical, 8 - după etapa paliativă (*banding* de AP) și medicați cu sildenafil și la 2 copii cu VU și *banding* de AP a fost posibil de efectuat etapele Glen și Fontan. Din lotul cu placebo doar 4 copii au putut fi tratați chirurgical, toți după *banding* de AP: 3 corecți radical și un copil cu VU a beneficiat de procedura Glen.

Discuții

Acest studiu clinic a fost efectuat conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, cu permisiunea CNE pentru Studiul Clinic al Medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS din RM și încurajat de a fi continuat de către Forumul Internațional „Probleme actuale ale cardiologiei pediatrice. Hipertensiunea pulmonară”, care a avut loc în Centrul Științific de Chirurgie Cardiovasculară „A. H. Бакүлев” din Moscova la 6 martie 2008, unde noi am raportat unele rezultate preliminare. De asemenea, metodologia, *design* al acestui studiu, criteriile de includere și excludere au fost concordate cu Taskforce PAH-CHD.

Rezultatele studiului au adus dovezi în favoarea tratamentului cu sildenafil prin ameliorarea substanțială a CF NYHA/Ross și toleranței la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min la pacienții cu HTPA secundară șunturilor congenitale S-P și ICC în comparație cu placebo ($p < 0,001$, $p < 0,01$). Rezultate similare sunt descrise în studiul randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, efectuat de către Singh TP. Rohit, M. Grover, 2006. În acest studiu la pacienții cu HTPA severă (idiopatică și secundară MCC) CF NYHA s-a ameliorat de la 2,65 +/- 0,59 până la 1,55 +/- 0,51 ($p < 0,001$), iar testul „mers plat” 6 min - de la 262 +/- 99 până la 358,9 +/- 96,5 m ($p < 0,001$). Acest studiu, însă, nu a cuprins pacienți cu HTPA

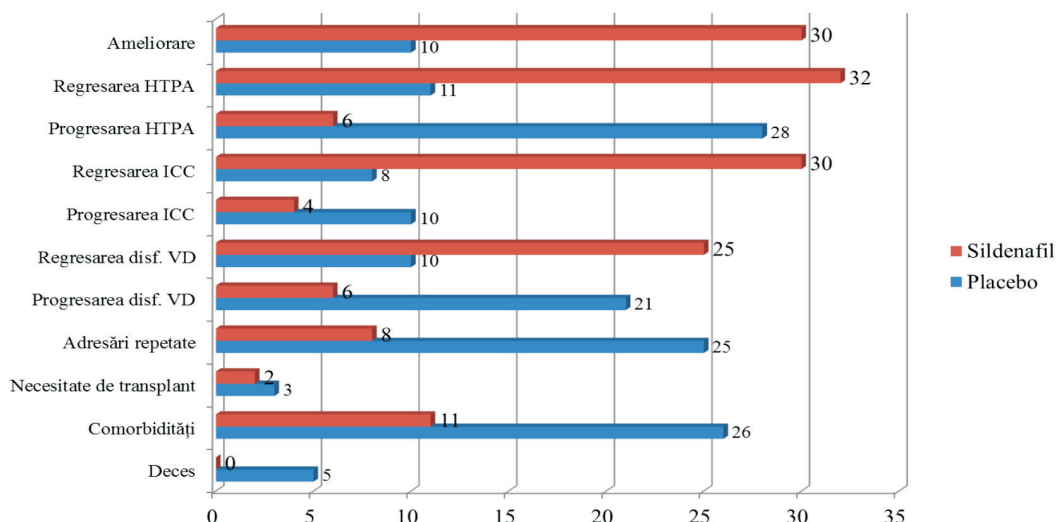


Fig. 7. Punctele finale majore și secundare ale studiului.

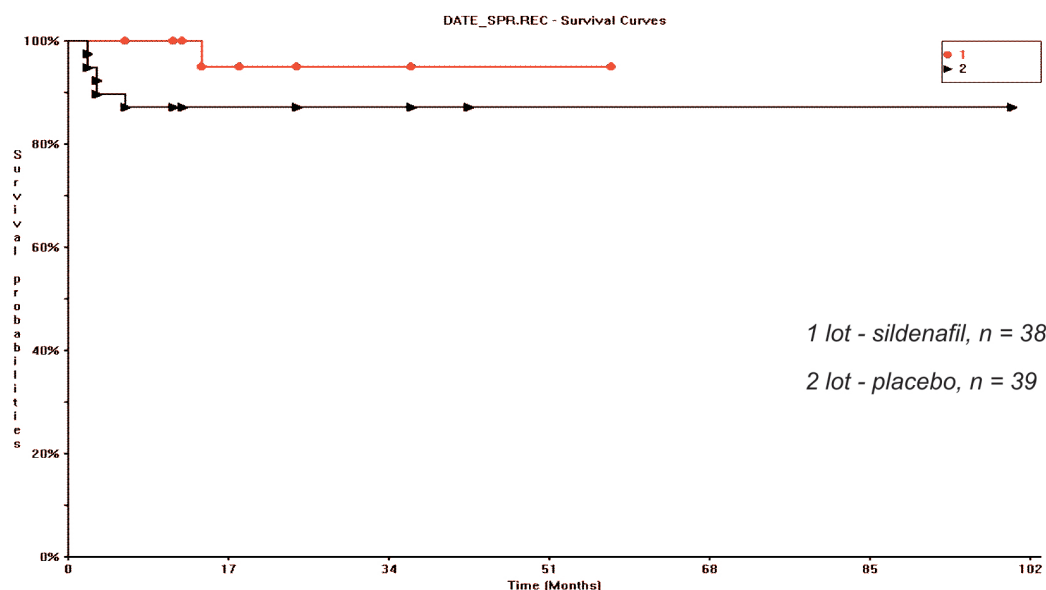


Fig. 8. Curba Kaplan Meier de supraviețuire în loturi.

după chirurgie cardiacă, la care rezultatele sunt considerate a fi totuși mai bune decât în HTPA idiopatică sau în sindromul Eizenmenger.

Trialul analogic, cu o durată de 12 luni (dar nerandomizat și fără placebo sau lot de control), efectuat de Tilman Humpl și colab. în 2005 denotă, de asemenea, îmbunătățirea CF NYHA și a toleranței la efort la copiii cu HTPA reziduală după corecția chirurgicală a șuntului și tratați cu sildenafil per os ($n = 14$) [10]. În acest studiu distanța parcursă în 6 min s-a majorat la 6 săptămâni, 3, 6 și 12 luni precum urmează: până la 331 (± 112), 355 (± 91), 443 (± 107) și 432 (± 156) m, respectiv ($p < 0,01$).

Noi, de asemenea, am comparat datele noastre cu rezultatele studiului randomizat, dublu-orb, placebo-controlat SUPER-1 și 2, care a cuprins 278 de adulți cu HTPA simptomatică (idiopatică, din colagenoze sau după chirurgia corectivă a șuntului S-P), CF II-III NYHA tratați cu Sildenafil [9]. Rezultatele acestui studiu au demonstrat un beneficiu substanțial al toleranței la efort (+ 51 m) și a CF OMS/NYHA (ameliorarea CF în 42% cazuri) la 12 luni de tratament și doar 6% din pacienți au necesitat terapie adițională. Totuși, răspunsul tratamentului la copii pare a fi mai bun, posibil datorită faptului că în perioada creșterii și dezvoltării vascularizarea pulmonară se remodelează continuu.

Influența tratamentului asupra indicilor hemodinamici cardiopulmonari a relevat o reducere semnificativă a PAPm și a IRVP în lotul cu sildenafil, în comparație cu placebo ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Schulze-Neick I. și colab în 2003, într-un studiu compară efectele NO inhalator înainte și după inhibiția specifică a PDE-5 de către sildenafil i/v la copiii cu șunturi congenitale S-P și RVP, crescută în perioada pre- și postchirurgie cardiacă ($n = 24$) [11]. Sildenafilul a redus mai efectiv RVP decât NO (11,5% vs 4,3% la copii în perioada preoperatorie, $p < 0,05$ și 25,8% vs 14,6% în lotul de pacienți operați deja, $p = 0,09$). Creșterea concentrației GMPc (estimată în studiul respectiv) ca răspuns la administrarea NO a fost potențată, probabil, de către inhibiția PDE-5. Acest studiu demonstrează

și efectul superior al sildenafilului ca vasodilatator pulmonar față de NO inhalator la copiii cu MCC și HTPA. Date similare au obținut și Poongundran N. în 2006, utilizând sildenafilul într-un studiu randomizat pentru a preveni *rebound-ul* după administrarea de NO inhalator la 30 de copii sugari cu MCC și HTPA după chirurgie cardiacă de corecție.

Studiul efectuat de Humpl T, 2005, amintit deja, denotă, de asemenea, diminuarea semnificativă a PsAP de la 86 (interval, 69 - 136) până la 70 mmHg (54 - 120), PAPm - de la 60 (50 - 105) până la 50 mmHg (38 - 84) ($p = 0,014$), RVP - de la 15 UWood \cdot m² (9 - 42) până la 12 UWood \cdot m² (5 - 29), ($p = 0,024$); rezultate aproape similare datelor noastre [10].

Nemoto Sh. și colab, în 2010, într-un studiu ce a cuprins 100 de copii cu HTPA reziduală, după tratament chirurgical, demonstrează la fel efectul sildenafilului asupra circulației pulmonare [10]. PsAP a diminuat de la 51,8 \pm 12,7 până la 36,1 \pm 11,8 mmHg ($p < 0,05$). În studiul dat, efectul preparatului asupra parametrilor hemodinamici sistemici a relevat creșterea TA medii de la 59,6 \pm 11,1 până la 64,2 \pm 12,2 mmHg ($p < 0,05$). Studiul efectuat de Stocker și colab., 2003 denotă reducerea TAs și IRVS ($p < 0,01$) în ambele loturi de pacienți, precum și înrăutățirea oxigenării arteriale, gradientului alveolar-arterial ($p < 0,05$) [13]. În această cercetare copiii au primit sildenafilul i/v. Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul nu influențează TA sistemică, observându-se modificări ușoare ale TAs și TAd față de inițial ($p > 0,05$). Studiile efectuate de Humpl T. și colab. 2005 [10], Vladimiro L. Vida și colab. 2007 [14], denotă schimbări nesemnificative ale indicilor hemodinamici sistemici (TAs, FCC, DC).

Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul influențează procesele de remodelare cardiacă, reducând hipertrofia și dilatarea cavitațiilor.

Mecanismele implicate în efectele antihipertrofice ale inhibitorilor PDE-5 sunt complexe și cuprind: concentrația crescută de GMPc activează protein kinaza G (PKG), care dezactivează cascada signalelor hipertrofice prin supresia stimulării calcineurinei, kinazei extracelular regulată (ERK)

- protein kinaza mitogen activată (MAPK), protein kinaza C (PKC), kinaza Rho-asociată (ROCK) ș. a. Aceste mecanisme au fost elucidate de către Marco Guazzi în 2008 [15], iar influența inhibitorilor FDE-5 asupra proceselor de remodelare miocardică a fost descrisă de către Das în 2005, Fisher în 2005, Gori în 2005, Salloum în 2007. Efectul antihipertrofic și antifibrotic al inhibitorilor PDE-5 a fost elucidat în studii, efectuat de către Takimoto și colab. în 2005.

Evaluarea influenței sildenafilului asupra disfuncției VD relevă ameliorarea funcției globale a VD, estimată prin diminuarea indicelui Tei în comparație cu placebo ($p < 0,001$). Influența pozitivă a sildenafilului asupra performanței VD, posibil, se datorează scurtării timpului de contracție și relaxare isovolumică și creșterii timpului de ejeție a ventriculului respectiv, odată cu diminuarea presiunilor și rezistențelor pulmonare. Efectul valoros al inhibitorilor PDE-5 în HTPA și disfuncția VD prin majorarea performanței ventriculare a fost dovedit în studiile efectuate de Ghofrani HA., 2002, Guazzi și colab., 2004, 2007, Lewis și colab., 2007 ș. a.

Studiul nostru a vizat și elucidarea influenței sildenafilului asupra concentrațiilor serice ale mediatorilor proinflamatori (IL-1 β , IL-6 și TNF-alfa), mediatorului vasodilatator (NO) și vasoconstrictor (ET-1), indicilor stresului oxidativ.

Se știe că pe parcursul *bypass*-ului cardiopulmonar are loc agravarea disfuncției endoteliale preexistente, creșterea RVP, ce duce la efecte negative asupra circulației pulmonare imediat postoperator la copiii cu HTPA secundară șunturilor congenitale. Studiul nostru, precum și alte studii [11, 12], au demonstrat inițial concentrații NO scăzute la acești pacienți în perioada pre- și postoperatorie, apoi creșterea valorilor serice ale mediatorului vasodilatator - NO, reducere semnificativă a nivelului seric de ET-1 - neurohormon cu efect puternic vasoconstrictor și proliferativ, al citokinelor proinflamatorii.

Tratamentul cu sildenafil a fost bine tolerat de către pacienți, iar reacțiile adverse observate la 21 (55%) de copii au fost minore și tranzitorii. Efecte adverse similare au fost înregistrate în studiul randomizat, dublu-orb, placebo-controlat SUPER-1 și 2 [9], în studiul efectuat de Humpl T și colab. în 2005 [10], un *flushing* facial în 5 cazuri raportează Nemoto Sh. și colab. în studiul publicat în 2010 [12].

În studiile SUPER-1 și 2 [9] indicele mortalității în grupul tratat cu sildenafil, de asemenea, a fost mai jos (similar studiului nostru), fiind mult mai jos (supraviețuirea 96% la un an) față de supraviețuirea de 71%, estimată de Registrul Institutelor Naționale de Sănătate (NIH) (D'Alonzo GE, 1991).

Concluzii

1. Inhibitorul PDE-5, sildenafil ameliorează substanțial CF NYHA/Ross (cu 32%) toleranța la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min (+ 184,3 m) și saturația O₂ sistemică (cu 4%) la pacienții cu HTPA secundară șunturilor congenitale sistemice pulmonare și ICC în comparație cu placebo. Preparatul reduce semnificativ PsAP, PAPm (cu 35,7%) și IRVP (cu 38,9%), ceea ce confirmă efectul selectiv al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare, dar nu influențează TA sistemică și ameliorează moderat DC.

2. Tratamentul cu sildenafil a contribuit la regresarea semnelor de remodelare cardiacă prin reducerea hipertrofiei și dilatării cavităților drepte (VD și AD), a trunchiului AP și respectiv gradelor IVTr și IVP vizavi de placebo care, dimpotrivă, s-a asociat cu progresarea fenomenelor de remodelare. Remediul dat ameliorează funcția sistolică și globală a VD (cu 30,6%), reduce ICT (cu 12,5%).

3. Sildenafilul micșorează semnificativ nivelurile serice ale citokinelor proinflamatorii - IL-1 β (cu 40%), IL-6 (cu 32%) și TNF-alfa (cu 29%) la pacienții cu HTPA, grad sever și ICC vs placebo; reduce substanțial nivelul ET-1 (cu 34%), totodată duce la creșterea eliberării NO (cu 17,2%); reduce nivelurile circulante ale componentelor stresului oxidativ - HPL și DAM, datorită efectului său vasodilatator și încetirii procesului de inactivare precoce a NO. Preparatul reglează disbalanța dintre POL și sistemul de neutralizare a RLO prin majorarea AAT și a nivelului carnozinei vs placebo.

4. Sildenafilul în doză medie de 1mg/kg, la fiecare 8 ore, denotă o tolerabilitate bună, suscită reacții adverse minore și tranzitorii, reduce nivelul mortalității (supraviețuirea fiind de 97% vs 87% în lotul cu placebo) și a morbidității (reprezentată prin adresări repetate la medic, progresarea HTPA, ICC, a insuficienței VD, necesitatea transplantului cord-pulmoni, prezența de comorbidități) la copiii cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC.

Bibliografie

- Galie N, Hoepfer Marius M, Humbert Marc, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2009;30:2493-2537.
- Berger RMF. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:311-314.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;126:35S-62S.
- Palii I, Vataman E, Maniuc L, ș.a. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension secondary congenital systemic-to-pulmonary shunts and RV dysfunction. În: Abstracts of the Congress of European Society of Cardiology. Paris, 2011;P759.
- Van Loon RL, Roofhooft M, Berger R. Pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *PVRI Review*. 2009;1:203-207.
- Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Phosphodiesterase 5 inhibitor for pulmonary hypertension. EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Airways Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2009.
- Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of Sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2136-2144.
- Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116(3):238-248.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A. Sildenafil Citrate Therapy for pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med*. 2005;353:2148-2157. 10. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274-3280.
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108:II167-73.
- Nemoto Sh, Sasaki T, Ozawa H. Oral Sildenafil for persistent pulmonary

- hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:71-77.
13. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, et al. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: A randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1996-2003.
14. Vida VL, Gaitan G, Quezada E, et al. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: A cost-effective solution in countries with limited resources. *Cardiol Young.* 2007;17:72-77.
15. Guazzi M. Clinical Use of Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:272-280.

Mulțumiri

Eleonora Vataman, dr. hab., profesor universitar
Petru Stratulat, dr. hab., profesor universitar

Valentin Gudumac, dr. hab., profesor universitar
Ninel Revenco, dr. hab., profesor universitar
Marc Rudi, dr., profesor universitar
Liviu Maniuc, dr., cardiochirurg
Oleg Repin, dr., cardiochirurg
Anatol Ciubotaru, dr. hab., profesor universitar
Nicolae Cebanu, dr., conferențiar
Anatol Caraman, dr., imagist
Mihaela Vataman, dr., imagist
Constantin Jucovschi, matematician

Educația pacienților în percepția calității asistenței medicale

L. Moraru

National Center of Health Management
3, A. Cosmescu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37360487194. E-mail: moraru28@yahoo.com
Manuscript received October 27, 2011; revised December 05, 2011

Patient education in the perception of the quality of health services

This study was conducted to decrease the difference in the perception of health assistance quality between patients and medical personnel. That investigations developed an analysis on how preceptions of this problem are formed by medical personnel and patients, an elaboration of the model of the logarithm of the perception, and a program with new methods of patient education. This decreased tension and motivated the medical personnel to solve the problems and increase the quality of the health assistance. That investigation solved many of the expectancies of the population, patients and formed a medicine directioned to a patients needs.

Key words: quality health care services, perception of quality, logical minds, model of quality perception.

Воспитание пациентов по поводу восприятия качества медицинских услуг

Наша работа поставила перед собой цель объяснить поступление множества жалоб на качество медицинских услуг путем анализа способности восприятия качества медицинских услуг пациентами, населением и медицинскими работниками, так как множество тяжелых заболеваний, не имеющих позитивное разрешение, могут быть объяснены как некачественное медицинское обслуживание. Результаты анализа позволили нам узнать логику мышления пациентов и медработников, разработать модель восприятия качества и программу воспитания с целью правильного понимания, как пациентами, так и медработниками своей роли в достижении выздоровления.

Ключевые слова: качество медицинских услуг, восприятие качества, логика мышления, модель восприятия качества.

Introducere

Noțiunea de „satisfacție a nevoilor pacienților și calitatea asistenței medicale”, după părerea noastră, este procesul de acordare a serviciilor de sănătate în așa mod încât rezultatul să corespundă în mare măsură cu expectanțele pacienților.

Problema calității asistenței medicale trebuie abordată multilateral. Astfel, OMS propune trei aspecte ale acesteia: **calitatea structurii** (asigurarea unei baze tehnico-materiale

corespunzătoare); **calitatea procesului** (respectarea algoritmului tehnologiilor, a numărului de servicii medicale necesare fiecărui caz, a eticii și deontologiei, etc.); **calitatea rezultatelor** (însănătoșirea pacienților).

Finalul procesului de acordare a asistenței medicale poate fi caracterizat prin: îmbunătățirea stării de sănătate a populației, atingerea unor rezultate clinice benefice, satisfacția populației și a personalului medical de nivelul calității

asistenței medicale acordate, de performanțele obținute, de eficacitate, eficiență economică, iar cea mai mare însemnată o are însănătoșirea pacientului.

În sensul teoriei umanitare a personalității, lansată de psihologul american A Maslow, dorința de a primi asistență medicală este nevoia de protecție (siguranță) [1].

Desigur, un aspect important în evaluarea calității asistenței medicale de către pacient ar fi nivelul de organizare al omului, adică cu cât acesta este mai organizat cu atât el are mai mari cerințe față de serviciile medicale, de calitatea acestora, unde cerințele s-ar transforma în așteptări, iar asigurarea acestora ar fi cheia spre satisfacere.

Ar fi de menționat aici și marea însemnată a sincronizării capacității de percepție de către pacienți și personalul medical a noțiunii și nivelului calității asistenței medicale.

Sociologul American T. Parsons în lucrarea sa „Sistemul social” analizează bolnavul din două puncte de vedere: ca om - purtător de boală, dar și om cu un anumit statut social. Aceste deziderate atrag asupra individului atât momente negative (se limitează activitatea sa socială, se măresc cheltuielile pentru tratament, se micșorează și posibilitatea de a munci, scad veniturile), cât și pozitive, precum posedarea diverselor drepturi sociale (de a nu lucra, de a primi susținere din partea celor din jur, de a transpune responsabilitatea pentru starea sa de sănătate pe umerii medicului, ai rudelor, ai societății).

Unele privilegii pot deveni atractive, ceea ce îl împinge spre prelungirea artificială a „rolului de bolnav”, declanșând, în același timp niște măsuri de apărare a societății, care va delega pacientului un set de îndatoriri: respectarea strictă a prescripțiilor medicului, a dietei, a activității vitale, etc. - măsuri care, de obicei, ar trebui să faciliteze însănătoșirea cât mai rapidă a pacientului [1].

Există o legătură importantă între satisfacția față de calitatea asistenței medicale și autoevaluarea nivelului său de sănătate de către pacienții cu diferit nivel de educație. Persoanele cu studii superioare, superioare incomplete, atestă cea mai mare insatisfacție față de nivelul calității asistenței medicale, iar persoanele cu capacitate joasă de evaluare a stării sale de sănătate au o încredere mai mare față de personalul medical. [2]

Atitudinea personalului medical, modul acestuia de a se comporta, are o mare însemnată în satisfacția pacientului în ceea ce privește calitatea asistenței medicale. Rolul medicului constă în: etalarea competențelor, a cunoștințelor pe care le posedă, a experienței, dexterităților, a spiritului de decizie, pe care le are, a acurateței, a tactului și răbdării față de pacienții săi, a capacității de a organiza și determina bolnavii și rudele acestora să participe activ la procesul de ameliorare a stării sănătății lor.

Pacienții vor prezenta o mare insatisfacție față de lipsa de atenție din partea personalului medical, brutalitatea cu care ar fi tratați, lipsa unui efect pozitiv al tratamentului aplicat, prelungirea stării de boală, rândurile mari de așteptare, lipsa specialiștilor corespunzători, calitatea alimentației în spital, confortul. Relația pacient-medic adesea implică doar responsabilitatea personalului medical față de starea de sănătate a

pacientului, organizarea procesului de tratament, respectarea prescripțiilor, transformându-l în observator pasiv și evaluator subiectiv al acțiunilor medicului. O așa interrelație nu ar satisface nici personalul medical, nici pacientul.

Există multiple definiții ale calității asistenței medicale. Comune pentru ele sunt următoarele caracteristici: eficiența, echitatea, accesibilitatea, înțelegerea, acceptabilitatea, percepția corectă, corespunderea, continuitatea acțiunilor, confidențialitatea, mijloacele utilizate, educația pacienților și a familiei în ceea ce privește obiectivele trasate, participarea familiei și a pacientului la planificarea tratamentului, în luarea deciziilor și satisfacerea nevoilor sale. Astfel, distingem următoarele dimensiuni ale calității asistenței medicale:

Echitatea - serviciile medicale se acordă întregii populații, care recurge la ele.

Accesibilitatea - facilitarea accesului la serviciile de sănătate.

Corespunderea (appropriateness) - aplicarea asistenței medicale corespunzătoare și evitarea erorilor.

Înțelegerea, percepția corectă a procesului de asistență medicală va include serviciile de sănătate, care să acopere toate aspectele bolii prin managementul total, începând de la profilaxie, până la remediare, luând în considerație și asistența psihosocială.

Eficacitatea este producerea prin serviciile de sănătate a unor schimbări pozitive în starea sau calitatea vieții pacientului.

Eficiența este asistența medicală de calitate înaltă, acordată în concordanță cu prețurile reale ale acestora (OMS, 2000).

Calitatea asistenței medicale include și modul de acordare al acesteia: cunoștințele și tehnologiile care pot crește eficiența serviciilor acordate sau minimiza riscul, relațiile interpersonale, nivelul de organizare.

Luarea în considerație a acestor trei componente ar determina un management eficace al calității serviciilor de sănătate: accesibilitatea, satisfacerea așteptărilor, eficacitatea.

Sillamy N, 1995 afirmă că „normalitatea este o variabilă relativă în medicină, fiind descrisă prin noțiunea de sănătate. Din această perspectivă, normalitatea este percepută ca o îmbinare echilibrată, armonioasă, optimă mintal, având drept rezultat o funcționalitate bună a organismului”. [3].

În același timp, medicina identifică fenomenele patologice ca abateri de la normalitate, care produc dereglarea unei organizări a sistemului viu, boala fiind percepută ca o alterare globală sau parțială, acută sau cronică.

Fundamentarea științifică

Calitatea asistenței medicale este determinată nu numai de activitatea și acțiunile întreprinse de către personalul medical, eficiența, performanța, eficacitatea, baza tehnico-materială, etica și deontologia, estetica și ergonomia, dar și de gradul de satisfacție a pacienților, modul lor de percepție a calității, imaginea și capacitatea concurențială a organizațiilor medicale, a fiecărui colectiv în parte.

Multiplele sesizări (2660 în anul 2009 și 2822 în anul 2008) și expresii de nemulțumire ale pacienților și rudelor acestora în număr de 1199 în Chișinău, 66 - în municipiul Bălți, 104 -

în Soroca, 74 - în Orhei, 73 - în Strășeni, 61 - în Drochia, 57 - în Hâncești, etc [4]; unele cazuri de uimire ale personalului medical, care afirmă că au făcut tot posibilul pentru atingerea unui nivel înalt al calității asistenței medicale, ne-au sugerat ideea efectuării unui studiu al ipotezei percepției acesteia de către pacienți și personalul medical în mod diferit.

Astfel, **scopul** studiului nostru este determinarea modului de gândire în percepția calității asistenței medicale de către pacienți și elaborarea unei metodologii de educație a acestora. Pentru aceasta am trasat următoarele **obiective**:

- Studiul modului de gândire al pacienților în percepția calității asistenței medicale.
- Studiul modului de gândire al personalului medical în percepția calității asistenței medicale.
- Elaborarea procedurilor de gândire în percepția calității asistenței medicale de către aceste grupuri.
- Elaborarea unei metodologii de educație a pacienților în acest domeniu.

Însemnătatea teoretică a lucrării constă în identificarea unui anumit mod de gândire al pacienților și personalului medical în percepția calității asistenței medicale, determinarea unor legități, teorii.

Însemnătatea practică

Metodologia de evaluare a modului de gândire al pacienților și personalului medical în percepția calității asistenței medicale. Metodologia de educație a pacienților și instruire a personalului medical în ceea ce privește percepția calității asistenței medicale. Atingerea unui nivel înalt de satisfacție a pacienților de calitatea asistenței medicale.

Implementarea practică în domeniul:

-medicinii: evaluarea calității serviciilor medicale, în particular, și a asistenței acordate, în general, în formarea unui mod de percepție a acesteia;

-științei: metodologia efectuării studiilor (cercetărilor) științifice, care implică modul de gândire și percepție a calității asistenței medicale.

Evaluarea este un proces care asigură atingerea scopurilor Sistemului de Sănătate, a organizațiilor, personalului medical și serviciilor de sănătate.

Există câteva clasificări ale formelor de evaluare a activității medicale, a volumului și calității acesteia: evaluarea preliminară, curentă și finală.

Evaluarea preliminară presupune elaborarea diverselor regulamente, protocoale, lucrări metodice, ghiduri, instrucțiuni, grafice, stabilirea de standarde. Deoarece bugetul este limitat, este necesară garanția unor resurse financiare.

Evaluarea curentă se efectuează prin monitorizare, observare la locul de muncă, retrospectiv, conform fișei bolnavilor, ghidurilor și protocoalelor, care ar reflecta calitatea asistenței medicale specifice în diverse momente de activitate și timp, ceea ce ar permite schimbări organizatorice, în standarde și chiar în procesul de evaluare.

Evaluarea finală se face pentru o anumită perioadă de timp (1 an), comparându-se activitatea personalului medical și standardele, criteriile, ghidurile sau protocoalele elaborate, analiza impactului implementării standardelor în medicină,

a variabilității și utilității lor practice, aplicarea unor măsuri și planificarea normativelor de calitate a asistenței medicale. O evaluare eficientă trebuie să aibă o directivitate strategică, orientată spre rezultate, spre pacient, acele aspecte ale activității, care pot fi real îmbunătățite astfel ca să fie adecvate domeniului de activitate, să fie flexibile, simple și economice, efectuate la timp.

Evaluarea se face de către experții străini, interni, de la diverse niveluri manageriale ale sistemului de sănătate (Guvern, MS, administrație raională, locală, comunitate, utilizatori, companii de asigurări).

Determinarea eșantionului raioanelor incluse în studiu

Eșantionul este reprezentat (în cazul nostru) de subiecți din colectivitatea generală, selectați pentru a obține o informație despre întreaga populație.

Eșantionul pacienților în studiu (a fișelor de boală) va fi determinat după formula:

$$n = \frac{N t^2 Pq}{N \Delta x^2 + t^2 Pq}$$

Unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ;

N – volumul colectivității generale;

t² – factorul de probabilitate generală egal cu 1,96 și, respectiv, unei veridicități de 95%;

P – probabilitatea de apariție a fenomenului, iar q – contraprobabilitatea.

Ținând cont de faptul că $0 \leq P \leq 1$ și $q = 1 - P$, produsul $P \times q$ este maxim atunci, când $P \times q = 0,5$.

Δx – este eroarea limită admisă egală cu 0,05 (5%).

Selecția se va face prin metoda stratificării la nivel național pentru întreg eșantionul, iar apoi pentru o reprezentativitate mai bună vor fi studiate câte 3 raioane din diverse regiuni ale țării - Nord, Sud, Centru, cu selecția la locul de evaluare a fișelor pacienților din diverse sate ale acestor raioane.

Nord - raioanele: Edineț, Dondușeni, Șoldănești.

Sud: Vulcănești, Cantemir, Căușeni.

Centru: Călărași, Hâncești, Anenii-Noi.

Selecția și pregătirea experților. Formarea grupului de experți.

Evaluarea calității asistenței medicale include: formarea grupurilor de experți, elaborarea regulamentului de activitate, editarea și implementarea metodologiei.

Activitatea grupurilor de experți este coordonată de organul de expertiză (Ministerul Sănătății, Centrul de Management, care se ocupă de evaluare la nivel național, raional, local), reprezentate de conducătorii respectivi (Ministrul sau adjunctul ministrului, medicul-șef de raion, sau adjunctul său, medicul-șef de policlinică, etc.). În cazul nostru organul național al Ministerului Sănătății sau viceministrul – organul principal, iar în fiecare grup, specialistul principal sau republican pe domenii aparte (chirurgie, cardiologie, alergologie, etc.) și 4 medici-șefi ai spitalelor raionale, adjuncții lor sau specialistul cel mai bun din raioanele adiacente celor din studiu (evaluarea încrucișată), reprezentanți farmaciști, reprezentanți ai agențiilor de asigurări, specialiști în investigații paraclinice.

Astfel, fiecare grup va avea un Președinte, un secretar, iar numărul membrilor variază în dependență de volumul activității. Activitatea grupului de experți este determinată de Ordinul Ministerului, care va stabili scopul, obiectivele, principiile și ordinea de acțiune, instrucțiunile de funcționare a grupului, lista, responsabilii pentru fiecare standard și specialitate aparte.

Toate ședințele grupurilor vor fi protocolate (Anexa 1), iar propunerile membrilor grupurilor vor fi evaluate în scris.

Pentru fiecare membru al grupului de experți și specialitate vor fi pregătite mape speciale, unde se va acumula toată informația (standarde, protocoale, ghiduri etc.) și schimbările sau completările survenite. După finalizarea evaluărilor, protocoalele grupurilor de experți (în formă scrisă sau electronică) vor fi trimise la **Biroul Național de Statistică** din cadrul Centrului de Management în Sănătate, pentru prelucrarea datelor.

Metode de formare a grupurilor de experți

Competența experților include:

- analiza concordanței și discordanței rezultatelor expertizei acestora;
- analiza asemănării valorilor existente ale obiectelor analizate din punct de vedere al semnificației statistice, prescrise de expert;
- analiza gradului de deviere a părerilor experților față de părerea grupului.

Competența experților va fi determinată prin caracteristici obiective și subiective:

- caracteristicile existente de competență profesională a experților (postul, pe care îl ocupă, vechimea în muncă, gradul științific, numărul de lucrări publicate, invenții, inovații, etc.);
- indicatori ai capacității de expertiză care vor fi determinați în rezultatul autoevaluării sau evaluării de către superiori, subalterni și șefii de același nivel ierarhic, experți cu vechime. Se evaluează cunoștințele în domeniul expertizei, dar și capacitatea expertului de a evalua obiectiv.

Președinți ai grupurilor vor fi specialiștii Principali ai Ministerului Sănătății sau specialiștii organizațiilor medicale Republicane (cu vechime în muncă de 15 ani, categorie superioară), iar membrii lor – specialiștii cei mai buni din raioanele adiacente celor cuprinse în studiu.

Deoarece eficacitatea activității grupurilor este determinată nu numai de competența specialiștilor în diverse domenii medicale, dar și de competența și dexteritățile acestora în domeniul expertizei prin standarde, ghiduri, protocoale.

Înainte de a începe activitatea, experții vor fi instruiți (teoretic și practic) pentru execuția corectă a funcțiilor lor (Anexa 2, 3).

Domeniile de instruire: sistemul de management al calității în sănătate; principiile generale de elaborare și implementare a standardelor și protocoalelor, organizare a procesului de expertiză a calității asistenței medicale; taxonomia serviciilor și procedurilor medicale; registrul preparatelor medicale; Instrucțiunile Naționale de utilizare a medicamentelor; Ghidul preparatelor medicale, esența medicinei bazate pe dovezi;

analiza clinico-economică; rolul standardizării în Sistemul de Management al Calității, etc. Dacă este necesar, se vor organiza cursuri de instruire conform fiecărei specialități, conform tematicilor standardelor și a programelor de perfecționare pe specialități.

Metode de luare a deciziilor

Organizarea activității grupurilor de experți se va efectua în concordanță cu principiile funcționării grupurilor. Graficul, algoritmul și metodele vor fi descrise, formalizate, concordate și aprobate de membrii grupurilor. Toate deciziile de efectuare a expertizei vor fi luate în grup, pe bază de consens și a metodelor raționale de decider.

Vom invita psihologi, sociologi și medici, care au vechime în muncă de cel puțin 10 ani, categoria unu și superioară, care cunosc problema în cauză. Această comisie specială, multidisciplinară va intervieva (discuta cu persoanele invitate) și va determina cunoștințele inițiale ale acestora în domeniul procesului de expertiză, de percepție și gândire în ceea ce privește calitatea asistenței medicale, pentru ca apoi să fie instruiți la cursurile de perfecționare, unde se vor aplica diverse metode de evaluare a nivelului acumulării cunoștințelor (prin note, teste, lucrări de control, seminare, chestionare, workshopuri, jocuri, grupuri nominale, metoda Delphy, capacitatea de participare, de a soluționa individual problemele, etc.). Vor fi instruiți în aplicarea metodelor de observare, de determinare a nivelului de satisfacție a pacienților și rudelor acestora (împreună cu pedagogii psihologi, sociologi, medici).

Modul de activitate a grupului de lucru

Grupurile de lucru instruite vor dispune de criteriile, chestionarele și agende de studiu a modului de percepție și gândire, pentru investigarea pacienților și personalului medical. Rezultatele vor fi înregistrate în Carta colectoare sau baza de date informațională.

Analiza și interpretarea datelor

Prelucrarea datelor se va efectua în programul Excel sau SPSS, sau metoda Content (care constă în cuantificarea și repartitia în grupuri echivalente), unde vor fi determinate, criteriile, senzațiile reale, modul de gândire al pacienților și personalului medical în ceea ce privește calitatea asistenței medicale. Din multitudinea acestor senzații și criterii vor fi determinate cele predictive.

În capitolul de interpretare a rezultatelor vor fi explicate legitățile, metodele, teoria percepției calității.

Procesul de educație a pacienților se va efectua conform pregătirii medicilor și asistentelor medicale. Instruirea personalului medical se va face la bazele de perfecționare existente (a clinicienilor, managerilor, etc.) conform unui program special, posibil, prin aplicarea unor module aparte și prin determinarea nivelului inițial și final al cunoștințelor, a modului lor de percepție și gândire. Personalul medical va fi instruit și în vederea intervieării pacienților, a înregistrării rezultatelor în baza de date.

Demonstrarea ipotezei noastre se va efectua prin compararea acestor două grupuri - pacienții și personalul medical (în special medicii), după determinarea gradului de percepție al calității asistenței medicale, determinarea indicelui global, al

valorii acestora (prin metoda transformării indicatorilor cantitativi în calitativi, conferirea de puncte de la 1 la 5). Grupurile comparate vor fi omogene din punct de vedere al numărului acestora, al numărului de femei și bărbați și grupuri de vârstă.

Educația pacienților în ceea ce privește percepția calității asistenței medicale și formarea unui mod anumit de gândire se va face prin metode: psihologice, de promovare a sănătății.

Metode și mijloace de promovare a sănătății, pentru formarea unui anumit mod de gândire:

- lecții;
- convorbiri;
- întrebări și răspunsuri;
- serate tematice;
- universități de popularizare a cunoștințelor medicale;
- emisiuni TV;
- emisiuni radio;
- ziare, reviste;
- broșuri;
- afișe;
- pliante.

Lecția este redarea unei tematici de către o persoană sub formă de monolog. În timpul lecției se vor utiliza materiale didactice, iar la final se vor pune întrebări sau se va demonstra un film de popularizare a cunoștințelor medicale.

În cazul percepției calității asistenței medicale, pacienților li se vor demonstra metodele și tehnologiile de top utilizate în medicină, în spitalul sau unitatea medicală vizată; o analiză a succeselor în stabilirea diagnosticului și tratamentului, câți pacienți au fost tratați și dependența rezultatelor de restabilire a sănătății de încrederea lor în personalul medical, de atitudinea lor activă în procesul curativ.

Cea mai necesară ar fi explicarea modului de percepție a pacienților a calității asistenței medicale, care va fi determinat în rezultatul studiului nostru. Aceste explicații ar trebui să cuprindă diverse aspecte ale percepției calității asistenței medicale cum ar fi: de ce personalul medical a procedat astfel și nu așa cum ar crede dânsii, capacitățile aparatelor, limitele lor de investigare; despre faptul că medicina nu posedă posibilități nelimitate în tratamentul anumitor boli; că organismele reacționează în mod diferit la acțiunea medicamentelor.

Dacă ar mai explica și rolul distribuției anumitor spații, a mobilierului (diferit de cel casnic sau cel perceput de ei); utilizarea unor culori agreabile la vopsirea pereților, a inventarului, aparatelor, etc. – aspecte estetice, de comportament al medicilor și asistentelor medicale care, de fapt, au studiat deontologia și au încredere în respectarea climatului psihosocial protector față de pacienți.

Conversațiile constituie o formă de dialog medic-pacient sau asistentă medicală-pacient, sau personalul medical cu un grup de pacienți pe o temă oarecare, (precum unele noțiuni despre boala dată sau igiena personală, graficul și orarul intern al spitalului; distribuția încăperilor (a saloanelor, dușurilor, saloanelor de proceduri sau pansamente); rolul somnului în evoluția bolii). Se va explica, mai ales în timpul conversațiilor individuale, de care pacienții au mare nevoie și în timpul cărora se stabilește încrederea că personalul medical va face tot

posibilul pentru atingerea calității înalte a asistenței medicale pentru însănătoșirea lor; despre particularitățile bolii, gradul de avansare, predicția evoluției acesteia, în fiecare caz aparte, pentru ca pacienții să înțeleagă diferența dintre calitatea asistenței medicale și ceea ce se întâmplă cu el, sau gradul de atingere a expectanțelor sale (pentru că ei pot să aștepte mai mult decât se poate face în cazul dat). În timpul convorbirilor se va acorda o mare atenție formării unor atitudini a acestora față de atingerea scopului final.

La sfârșitul convorbirilor se vor înmâna broșuri, pliante și se va oferi răspuns la întrebările pacienților. Lecțiile și convorbirile pot fi intercalate cu serate tematice sau serate de întrebări și răspunsuri.

Seratele tematice sunt metode de combinare a unor lecții, abordând o anumită problemă, care se impune în mod imperios. Pentru aceasta pe avizier se va pune un anunț despre organizarea unei serate, cu tema concretă și ora la care va avea loc. Lecția se va completa prin demonstrarea unui film de popularizare a modului cum procedează personalul medical în atingerea unei calități înalte în acordarea serviciilor de sănătate; rolul pacienților în luarea deciziilor și facilitarea derulării proceselor curative. Și aici se vor împărți broșuri, pliante, recomandări tipizate.

Seratele de întrebări și răspunsuri se efectuează ca și cele tematice cu deosebirea că vor începe cu întrebările din partea pacienților, a populației participante. În caz dacă nu apar întrebările de la început, unul dintre organizatori va avea pregătite 1-2 întrebări, care ar cointeresa auditoriul și îl va stimula să se intereseze despre problemele sale de sănătate. În cadrul acestor serate pot fi invitați specialiști din mai multe domenii (medici, psihologi, sociologi, etc.); să includă turnichete, expoziții, ziare de profil medical.

Universitățile și școlile de promovare a sănătății sunt bazate pe programe, manuale, forme pedagogice din domeniul medicinei, cu scopul popularizării cunoștințelor medicale, în cazul nostru a modului de percepție a calității asistenței medicale și a formelor utilizate de personalul medical în acordarea serviciilor.

În dotarea acestora s-ar include materiale didactice, computere, aparate de proiectare a filmelor de popularizare a culturii medicale cu scopul facilitării percepției calității asistenței medicale.

Mijloacele mass-media, presa, radioul, televiziunea, în diverse emisiuni de popularizare a serviciilor medicale, vor reflecta activitatea personalului și a organizațiilor medicale în atingerea unui nivel înalt al calității asistenței medicale (procentul bolnavilor însănătoșiți în comparație cu trecutul, alte țări, alte organizații medicale; micșorarea numărului complicațiilor după intervențiile medicale, etc.).

Printre mijloacele de promovare a sănătății se utilizează: broșurile, pliantele, afișele.

Broșurile sunt fasciculele tipărite care reflectă o tematică anumită și are un număr de pagini de la 12 în sus, incluzând anumite fotografii, diagrame, grafice, ce reflectă anumite momente din viața medicală, în cazul nostru fiind atenția grijulie față de pacienți, satisfacerea nevoilor acestora, confortul din

saloane (în cazul relațiilor publice concurențiale, a creării unor imagini despre spital, personalul medical, etc.).

Pliantele conțin mai puține pagini (2-4) și reflectă probleme mai particulare, care interesează populația în mod deosebit. Ele se completează cu fotografii sau diagrame, dar includ, în special, sfaturi profilactice (necesitatea vaccinărilor, necesitatea adresării la timp la medic, mai ales în cazul unui abdomen acut, dureri abdominale de orice localizare, etc.).

Bibliografie

1. Хьелл Л, Зиглер Д. Основные положения, исследования и применение теории личности. СПб.: Питер.
2. Нилов ВМ. Социология здоровья. Учебное пособие. Петрозаводск, 2002;76-80.
3. <http://www.scribd.com/doc/6743902/Psihologie-Medicala-Curs>.
4. Studiul privind examinarea petițiilor adresate Ministerului Sănătății pentru anii 2008, 2009 și în evoluție.

Factorii de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți

N. Mătrăgună, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, O. Culicova, L. Suveica

Department of Pediatrics Cardiology, Institute of Cardiology
20/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322208881. E-mail: cojocarusetlana@rambler.ru
Manuscript received October 03, 2011; revised December 05, 2011

The major risk factors of arterial hypertension in children and adolescents

Despite the progress in terms of prevention, detection and therapeutic possibilities in recent years, hypertension (HT) remains one of the biggest challenges to public health, and the metabolic syndrome is the disease becoming the most common diagnoses in the 21st century. These conditions produce high rates of morbidity and mortality in the general population as well as in the contingent of young people. The problem of hypertension in children has become a major concern for pediatricians due to the increase in incidence of infants' obesity and the correlation established between the child's and adult's hypertension. It argues for the prompt identification and removal of risk factors in children's and adolescents' age to reduce cardiovascular events in adults.

Key words: risk factors, arterial hypertension, children, adolescents, metabolic syndrome.

Основные факторы риска артериальной гипертензии у детей и подростков

Несмотря на прогресс в плане профилактики, выявления и терапевтических возможностей, в последние годы артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых больших проблем для общественного здравоохранения. И метаболический синдром, как болезнь, становится все более распространенным диагнозом в XXI веке. Эти проблемы ведут к высокому уровню заболеваемости и смертности среди населения в целом, а также в контингенте молодых людей. Проблема артериальной гипертензии у детей стала серьезной проблемой для педиатров за счет увеличения числа случаев ожирения у детей и корреляции, установленной между гипертензией ребенка и взрослого. Это аргументирует раннее выявление и устранение факторов риска у детей и подростков для снижения сердечно-сосудистых осложнений у взрослых.

Ключевые слова: факторы риска, артериальная гипертензия, дети, подростки, метаболический синдром.

Introducere

Hipertensiunea arterială reprezintă una dintre problemele medicinei moderne, fiind o cauză importantă de invaliditate și deces precum și un factor de risc principal pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, care constituie 40% din cauzele de deces în rândul adulților și mai mult de 80% din toate decesele în urma bolilor cardiovasculare. În prezent nu există nici o îndoială că originea HTA se află în copilărie și adolescență, existând adesea un continuum între

HTA esențială, cu debut precoce în copilărie sau adolescență și boala adultului.

Valoarea tensiunii arteriale în copilărie crește odată cu înaintarea în vârstă și se corelează cu sexul și excesul ponderal. Se consideră că un copil este hipertensiv, când valoarea medie a presiunii sistolice și/sau diastolice (la cel puțin 3 determinări) depășește percentila 95 corespunzătoare vârstei, sexului, înălțimii, iar prehipertensiv - când valoarea medie a presiunii sistolice și/sau diastolice este cuprinsă între percentila 90-95 [4, 11, 21, 22].

În ultimul timp, s-a constatat o scădere a pragului vârstei de debut a HTA, la copii, de la vârsta de 14-15 ani - la 10-12 ani și chiar sub 10 ani. Este îngrijorătoare perspectiva unei viitoare populații adulte, care deja este „consumatoarea” unei medicații, costisitoare de altfel, precum și perspectiva „coborârii” pragului de vârstă, la care debutează afecțiunile cardiovasculare. Astfel, cercetările sunt direcționate spre depistarea și combaterea factorilor de risc cardiovascular, care provoacă hipertensiunea arterială. Unii dintre ei sunt prezenți încă din timpul vieții intrauterine, alții apar în copilărie și evoluează, încât se mențin pe tot parcursul vieții. La copilul mare și la adolescent este constatată prezența concomitentă a mai multor factori de risc, care devin indicatori fideli ai evenimentelor cardiovasculare la vârstă adultă. Factorii de risc ai HTA sunt grupați în două categorii: factori de risc individuali, cum ar fi ereditatea, vârsta, sexul, rasa, prezența altor boli care, practic, nu pot fi influențați; factori de mediu și socio-economici: obiceiuri alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul și regimul de activitate fizică, factori care constituie „șinta” metodelor de prevenire și tratament.

Un concept recent și tot mai studiat este ereditatea. Mecanismele genetice sunt implicate în 30% până la 60% dintre cazuri. HTA apare cu precădere la copiii cu istoric familial de creștere a presiunii arteriale. De asemenea, s-a demonstrat că greutatea mică la naștere predispune copilul la creșteri ale presiunii arteriale. Studii epidemiologice ample, care au inclus cupluri părinți-copii naturali și părinți-copii adoptivi au demonstrat frecvența apariției HTA mult mai ridicată la cuplurile părinți-copii naturali și valori mai mari ale TA, chiar dacă acestea se mențineau în limitele normale, precum și un profil lipidic, caracterizat prin HDL colesterolul scăzut și incapacitatea de supresie a reninei plasmatică de către angiotensina II. Au fost identificate un număr de gene, responsabile de producerea HTA și, mai ales, a fost studiat polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinogenului.

Un alt factor de risc nemodificabil îl constituie sexul, care se implică prin intermediul estrogenului și modulează exprimarea genelor pentru receptorii angiotensinei II, ceea ce ar putea explica frecvența semnificativ mai scăzută a HTA la exponențele genului feminin. La populația pediatrică nu există diferențe semnificativ statistice privind HTA la băieți și fete [8, 9, 10, 12].

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fundal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea timpurie și incorectă a alimentelor.

Consumul de alcool și fumatul, alți factori de risc modificabili, mult timp au fost atribuiți doar patologilor adulților, însă în ultimul timp se constată cu îngrijorare o expunere tot

mai mare a populației pediatrice la aceste deprinderi dăunătoare. Aceștia reprezintă factori de risc cu acțiune sinergică, majorând riscul de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme, prin care consumul excesiv de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortisol și renină, creșterea nivelurilor plasmatică de sodiu și calciu. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelial să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă niveluri joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului, tot ei au titre crescute de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [10, 11, 12, 13].

Factorii psiho-sociali și psiho-emoționali de durată stau la baza proceselor patogenetice ale HTA. Stresul sever și prelungit, conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția hipertensiunii arteriale și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cel mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul, prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale „părinte-copil”, prezente la această vârstă datorită diferenței dintre generații.

Printre factorii de risc ai hipertensiunii arteriale, un rol deosebit se acordă obezității. Efectul masei corporale asupra TA se poate observa din copilărie până la vârsta avansată. Copiii care adaugă kilograme foarte rapid, în special în perioada adolescenței, demonstrează, în genere, o creștere mai rapidă a TA, în relație cu vârsta și sunt predispuși la apariția HTA de adult. Conform datelor IOTF 155 de milioane de copii și adolescenți, cu vârsta de 5-17 ani prezintă exces ponderal, dintre aceștia 30-45 de milioane sunt obezi. În anul 2009, în Europa s-a înregistrat 14 milioane de copii supraponderali, dintre care 3 milioane – obezi. Conform datelor prezentate la Congresul Societății Europene de Cardiologie din Barcelona (anul 2009), 1 miliard de oameni din întreaga lume prezintă exces ponderal, 22 de milioane fiind copii sub vârsta de 5 ani. România se situează pe locul trei în Europa după parametrii obezității la copii (OMS), iar în Republica Moldova prevalența obezității la copiii de 0-18 ani a constituit 2242 (a. 2009) la 10 000 populație generală (Direcția statistică medicală a CNMS). Se preconizează pentru anul 2010 că 26 de milioane de copii din țările Uniunii Europene vor prezenta exces ponderal, dintre care 6,4 milioane vor fi obezi. Prevalența obezității la copii și adolescenți este în continuă creștere, fiind raportată de OMS ca stare epidemică la nivel mondial [3, 5, 6, 15].

Giovanni Di Salvo et al (2006), în studiul său pe 300 de copii au demonstrat, că obezitatea, în absența HTA, se asociază cu scăderea semnificativă a funcției sistolice ventriculare stângi și drepte. Astfel, obezitatea prezentă din copilărie este nu numai un factor de risc cardiovascular pentru adult pe vi-

itor, dar deja la o vârstă pediatrică se asociază cu remodelarea longitudinală a miocardului, care ar putea avea o importanță clinico-evolutivă separată.

Diverse studii prospective, bazate pe analize multivariate au confirmat corelarea obezității cu creșterea riscului de dezvoltare și agravare a afecțiunilor cardio-vasculare, care dețin primul loc în topul maladiilor umane în toate zonele geografice ale lumii.

Ațiunea nocivă a obezității și supraponderabilității corporale, asupra vaselor sangvine este accentuată prin dereglările de metabolism lipidic și glucidic, concomitent cu tulburările hormonale, care stau la baza mecanismelor endocrine în declanșarea hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți. Sunt suficiente dovezi, care demonstrează o creștere a prevalenței HVS, microalbuminemiei și anomaliilor vasculare, legate de HTA atât la adulți, cât și la copii. În rândul copiilor cu HTA, creșterea IMC este direct corelată cu HVS și poate constitui un factor cauzal al acesteia. Astfel, prevenirea HVS, un factor de risc independent pentru afectarea cardiovasculară la adulți, devine o sarcină majoră în practica pediatrică, ținând cont de caracterul "epidemic" al obezității la copii și adolescenți.

Datele investigațiilor populaționale efectuate subliniază frecvența crescută a hipertensiunii arteriale la indivizii supraponderali și obezi la diferite categorii de vârstă, inclusiv la copii, cu indici anuali ascendenți. La persoanele obeze se determină predominarea activității sistemului nervos simpatic. Alimentația hipercalorică contribuie la majorarea nivelului de noradrenalină în plasmă și excreția ei. Mediatori ai activării sistemului nervos simpatic în obezitate pot fi: hiperinsulinemia, majorarea acizilor grași și hiperleptinemia. Iar adipocitele nu sunt doar un țesut pasiv de stocare a excesului de energie sub formă de grăsime, ci ele se comportă ca celule endocrine cu funcții secretorii complexe, fiind sursa unor substanțe cu proprietăți vasoactive: hormoni (leptină, estrogeni), citokine (TNF-alfa, IL-6), factori de creștere (transforming growth factor-beta, TGF beta), oxid nitric, substanțe care intervin în reglarea metabolismului lipoproteinelor (lipoprotein-lipaza, apolipoproteina E, proteina de transfer a colesterol-esterului), angiotensinogenul. Deoarece vasele sanguine prezintă receptori specifici pentru majoritatea substanțelor sintetizate de adipocite, acestea din urmă intervin activ în modularea răspunsului vasomotor și, deci, în declanșarea HTA [4, 6, 16, 19, 23].

În ultimii ani se discută rolul leptinei în patogenia hipertensiunii arteriale la persoanele obeze. Leptina este un produs al genei "ob" - gena obezității, descoperită în 1994. Trecând bariera hematoencefalică, leptina se leagă cu receptori specifici în hipotalamus, ceea ce contribuie la scăderea poftei de mâncare și la activarea termogenezei. Nivelul leptinei serice la persoanele obeze și supraponderale este în corelație cu indicele masei corporale. La pacienții obezi cu HTA există o rezistență tubulară (genetic determinată) la acțiunea leptinei, ceea ce favorizează scăderea excreției renale de NaCl și retenția hidrosalină, contribuind și la creșterea sintezei de angiotenzină II la nivelul adipocitelor [17, 18].

Prin urmare, obezitatea și HTA au mecanisme patogenice comune, care duc la disfuncție endotelială, iar la copiii supraponderali sau obezi incidența HTA este mai mare. Ateroscleroza, afecțiune care poate debuta în copilărie, este rezultatul proceselor oxidative, care au loc la nivelul peretelui vascular și care implică lipidele și proteinele. La fel, ca și în cazul HTA și obezității, aceste procese patologice au ca rezultat disfuncția endotelială. Au fost identificați factorii inductori ai stresului oxidativ, care sunt sintetizați și secretați în celula musculară netedă vasculară. Rezultatul îl constituie apariția hipertrofiei și hiperplaziei, inflamației și apoptozei celulelor endoteliale, inițierea leziunilor și a remodelării vasculare.

În prezent se constată o corelație între obezitate și dereglarea metabolismului lipidic, scăderea toleranței la glucoză, hiperinsulinemie și supravaloare ale tensiunii arteriale. Acest complex de simptome a căpătat denumirea de sindrom metabolic, care începe să se dezvolte încă din perioada de adolescență. Manifestările precoce ale acestui sindrom la copii fiind: obezitatea, dislipidemia și majorarea tensiunii arteriale [12, 19, 22, 23].

Deși fiecare dintre acești factori crește riscul unui eveniment coronarian, asocierea acestora reprezintă un mecanism sinergic. Cel mai important factor în constelația sindromului metabolic este rezistența la insulină. Rezistența la insulină produce numeroase modificări patologice, dislipidemie, efecte procoagulante, care cresc riscul de ateroscleroză și ateroscleroză. Sindromul metabolic este denumit și sindromul X, sindromul rezistenței la insulină, sindromul hipertensiunii sau sindromul excesului de catecolamine. Rezistența la insulină poate fi la nivel de pre-receptor (secreție anormală, prezența de anticorpi anti-insulinici), receptor (anticorpi anti-receptori insulinici, receptori anormali, număr scăzut de receptori) sau post-receptor (defecte de transport intracelular al glucozei). O consecință a tuturor acestor factori metabolici este apariția bolii cardiovasculare aterosclerotice și a hipertensiunii arteriale. Insulina are un efect protector asupra endoteliului și stimulează activitatea cordului: produce vasodilatație (prin sistemul NO-GMPc și prin pompa Na/K ATP-aza), are efect inotrop pozitiv (crește forța de contracție a inimii, crește volumul bătaie și debitul cardiac), stimulează sistemul nervos vegetativ simpatic, reglează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, are efect mitogen. Insulinorezistența din sindromul metabolic duce la diminuarea acestor efecte benefice asupra aparatului cardiovascular. De asemenea, existența tulburării de glicoreglare duce la hiperglicemie persistentă și la glicozilarea diverselor proteine din sânge, printre care și antitrombina III. Glicozilarea AT III duce la blocarea funcției sale și la instalarea unui status protrombotic, favorizat și de disfuncția endotelială, cauzată de hipertensiunea arterială. Acizii grași liberi și citokinele descărcate de adipocite cresc de asemenea sinteza factorilor de coagulare. Obezitatea viscerală, nivelul crescut de leptină și scăzut de adiponectină favorizează și ele insulinorezistența [7, 18, 23].

Datorită dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, statutului proinflamator și protrombotic, sindromul metabolic

asociază riscuri cardiometabolice majore: boală cardiacă ischemică, ateroscleroză cerebrală, steatoză hepatică, diabet zaharat, gută. SM apărut la o vârstă fragedă va avea cu siguranță repercusiuni în viața adultă. Promptitudinea identificării acestuia și a complicației sale majore – ateroscleroza precoce – ar permite ca intervențiile profilactice, care au ca scop o reală îmbunătățire a sănătății cardiovasculare, să fie cât mai eficiente și cât mai țintite.

Concluzii

Hipertensiunea arterială constituie un factor important în structura morbidității și mortalității, în determinarea stării de sănătate a omenirii. Un rol evident în aceasta îi aparține modificării stilului de viață, limitării activității fizice, consumului crescut de calorii cu încălcarea calității dietei, creșterea stresului emoțional, obiceiurile proaste - toate acestea duc la o predispoziție genetică, și în cele din urmă, la formarea și potențarea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, așa-numitul sindrom metabolic. Prin urmare, abordarea hipertensiunii arteriale trebuie începută prin combaterea factorilor de risc în perioada copilăriei și adolescenței.

Măsurile profilactice adecvate, orientate spre excluderea factorilor de risc în perioada copilăriei și adolescenței, au un efect medical, social și economic mai înalt decât tratamentul hipertensiunii arteriale la vârsta adultă.

Bibliografie

- Alexescu T, Motocu M, Negrean V, et al. Obezitatea și sindromul metabolic. Epidemiologie și etiopatogenie. *Clujul medical*. 2009;32(3).
- Poiac M, Brega D, Popa I. Sindromul metabolic la copil și adolescent- factor de risc cardiovascular la adult. *Revista Română de pediatrie*. 2009;58(3).
- Falascetti Emanuela, Hingorani Aroon D, Jones Alexander, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal children. *European Heart Journal*. 2010;23.
- Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119:628–47.
- Takehiro Sugiyama, Dawei Xie, Graham-Maar Rose C, et al. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Blood Pressure among U.S. Adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2007;40(2):166-172.
- Skelton JA, Cook SR, Auinger P, et al. Prevalence and Trends of Severe Obesity Among US Children and Adolescents. Academic Pediatric Association Published by Elsevier Inc. 2009.
- Aguilera CM, Gil-Campos M, Canete R, et al. Alterations of plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2008;114:183–93.
- Raitakari OT, Juonala M, Ronnema T, et al. Cohort profile: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1220–6.
- Winnicki M, Somers VK, Dorigatti F, et al. HARVEST Study Group Lifestyle, family history and progression of hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:1479–1487.
- Li R, Alpert BS, Walker SS, et al. Longitudinal relationship of parental hypertension with body mass index, blood pressure and cardiovascular reactivity in children. *J Pediatr*. 2007;150:498–502
- Vogt B.A hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factor and long-term sequelae. *Current Therap Res*. 2001;62:283–297.
- McGavock Jonathan M, Torrance Brian, McGuire Karen Ashlee, et al. The Relationship Between Weight Gain and Blood Pressure in Children and Adolescents. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(10):1038-1044.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-1656.
- The Rio de Janeiro study. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):608-615.
- Pastucha D, Talafa V, Malincikova Jana, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood body mass index trend and its association with blood pressure distribution in children.– a pilot study, biomed pap med fac univ palacky olomouc Czech repub. 2010 mar; 154(1):77–82. *Journal of human hypertension*. 2010;24:652–658.
- Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatrics*. 2007;150(1):18-25.
- Cinaz P, Bideci A, Camurdan MO, et al. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese children in fasting and satiety states. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:303–7.
- Kempf AM, Strother ML, Li C, et al. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students. *J Am Coll Health*. 2006;55:175–80.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*. 2007;120:e215–9.
- Беляева ЛМ, Король СМ. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Минск, 2005;130.
- Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации. М., 2008.
- Сафина АИ, Лутфилин ИЯ, Гайнулина АВ. Метаболический синдром у детей и подростков как комплексный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Казань: Практика, 2011.
- Щербакова МЮ, Порядина ГИ, Ковалева ЕА. Ожирение у детей. *Лечащий врач*. 2010;9.

Delirul în terapia intensivă

T. Tăzlăvan

Department of Anesthesiology and Reanimatology No. 1 "V. Ghereg"
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
1, Toma Ciorba Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author +37322205332. E-mail: ttazlavan@mail.md
Manuscript received November 21, 2011, revised December 05, 2011

Delirium in intensive care

Delirium is a disturbance of consciousness, attention, cognition and perception which develops over a short period of time and tends to fluctuate during the course of the day. Delirium occurs in 60-80% of intensive care patients and is commonly missed. Delirium is an independent predictor of prolonged hospital and intensive care unit stay, reintubation, cost of care, long-term cognitive impairment and mortality. The article discusses subtypes of delirium (hyperactive, hypoactive and mixed), risk factors and pathogenesis. Validated test for detecting delirium are the intensive care delirium screening checklist (ICDSC) and the confusion assessment method for ICU (CAM-ICU). The treatment concentrates on risk factors modification, and the drug of choice in the treatment of delirium is haloperidol, although atypical anti-psychotics (olanzapine, risperidone, ziprasidone) are as effective as haloperidol with fewer side effects.

Key words: delirium, screening, intensive care.

Делирий в интенсивной терапии

Делирий характеризуется расстройством сознания, внимания, когнитивных функций и восприятия, флюктуирующие в течении суток. В отделении интенсивной терапии 60-80% пациентов переживают эпизоды делирия. При развитии делирия продолжается длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, частота реинтубации, стоимость лечения, когнитивные расстройства и летальность. В статье рассматриваются клинические варианты делирия (гипоактивный, гиперактивный, смешанный), факторы риска, а также патогенез этого состояния. В повседневной практике для диагностики делирия применяется скрининговая шкала и метод диагностики спутанности, разработанные для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. Лечение делирия осуществляется препаратом галоперидол, хотя и атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, ziprasidon) эффективны в лечении этого состояния, а побочные эффекты минимальны.

Ключевые слова: делирий, скрининг, лечение интенсивная терапия.

Delirul reprezintă o dereglare a conștiinței, atenției, funcției cognitive și percepției, care se dezvoltă într-o perioadă scurtă de timp (de la câteva ore la câteva zile) și tinde să fluctueze în cursul zilei [1].

Delirul este o tulburare destul de frecventă și apare la 60-80% dintre pacienții din UTI (unități terapie intensivă).

Delirul se împarte în subtipuri, în funcție de semnele psihomotorii [2, 3]:

1. Delir hiperactiv, care se manifestă prin agitație, dezorientare, combativitate, vorbire rapidă.

2. Delir hypoactiv, care se manifestă prin somnolență, apatie, imobilitate.

3. Delir mixt, în care pacientul alternează între delir hiperactiv și delir hypoactiv.

Delirul hiperactiv este recunoscut ușor de către clinician și tratat în fazele inițiale, pe când cel hypoactiv frecvent este subestimat deoarece această categorie de pacienți sunt "liniștiți" și nu atrag atenția personalului medical.

Într-un studiu efectuat de Peterson [4] se constată că din totalul pacienților cu delir din UTI 1,6% prezintă delir hiperactiv, 43,5% - hypoactiv și 54,1% - delir mixt.

Delirul este asociat cu creșterea mortalității [5], autodețurării [6], duratei aflării în UTI și spitalizării în general [7, 8], costurilor îngrijirilor medicale [9], dereglărilor cognitive pe termen lung [10].

Patofiziologie

La ora actuală mecanismele apariției delirului la pacienții aflați în unitățile de terapie intensivă nu sunt complet elucidate. Există totuși numeroase ipoteze și se pare că patogenia este multifactorială. Printre cele mai importante merită a fi menționate următoarele:

1. Delirul se asociază cu o încetinire a activității EEG, care ar putea fi explicată printr-o hipoperfuzie cerebrală cu afectarea barierei hematoencefalice, Lipowski Z. [11] însă consideră a fi o consecință a nivelurilor reduse ale acetilcolinei.

2. Nivelurile crescute ale dopaminei și scăzute ale acetilcolinei, care pot fi cauzate de modificări ale sintezei, eliberării și inactivării acestor neurotransmițători, cresc excitabilitatea neuronală și precipită delirul. Rolul altor mediatori (GABA, endorfine, glutamat, histamină) în declanșarea delirului nu este stabilit cu certitudine.

3. Triptofanul este un precursor al serotoninei și melatoninei și este transportat activ prin bariera hematoencefalică prin intermediul proteinelor LAT. Se presupune că delirul hiperactiv este cauzat de niveluri scăzute ale triptofanului, serotoninei și melatoninei, pe când cel hypoactiv - de niveluri crescute ale acestor substanțe [12]. Transportul fenilalaninei, care este un precursor al dopaminei, noradrenalinei și adrenalinei, prin bariera hematoencefalică este competitiv cu cel al

triptofanului, deoarece sunt antrenate aceleași proteine LAT. Delirul a fost asociat cu niveluri crescute ale fenilalaninei, însă nu este determinat cu certitudine rolul nivelurilor crescute ale noradrenalinei și dopaminei, nivelurilor scăzute ale serotoninei și melatoninei, sau a ambelor, în apariția acestei stări.

4. Răspunsul inflamator din cadrul stărilor critice cauzează eliberarea de citokine în circulația sanguină cu apariția hipercoagulării și a vasoconstricției cerebrale, iar în studiile efectuate pe animale s-a demonstrat că citokinele induc modificări ale EEG, asemănătoare cu cele întâlnite la pacienții septici cu delir.

5. Este binecunoscut faptul că APOE4 se asociază cu o susceptibilitate crescută pentru boala Alzheimer, iar studiile recente au demonstrat o creștere a duratei delirului la pacienții aflați în UTI.

Au fost identificați numeroși factorii de risc pentru dezvoltarea delirului [5, 13, 14], care sunt prezentați în tabelul 1

Tabelul 1

Factorii de risc pentru dezvoltarea delirului

Antecedente medicale	Prezentare
Vârstă avansată: > 70 de ani	Severitatea stării (scorul APACHE)
Hipertensiune arterială	Deregări metabolice și ionice
Insuficiență cardiacă congestivă	Hipertermie
Tulburări preexistente cerebrale (tumori, accident vascular cerebral, traumatisme, etc.)	Hipovolemie
Epilepsie	Durere
Depresie	Anxietate
HIV	Hipoxemie
Insuficiență renală, hepatică	Sepsis
Scăderea acuității vizuale și auditive	Tulburări cerebrale (traumatism craniocerebral, accident vascular cerebral)
Deregări cognitive preexistente	Anemie
Polimorfism APOE4	Medicație
Antecedente sociale	Opioid
Tabagism	Benzodiazepine
Alcoolism	Propofol
Malnutriție	Anticolinergice
Factori ce țin de mediu	
Imobilizare	
Prezența cateterelor	
Privare de somn	

Evaluare

În afara unităților de terapie intensivă stabilirea diagnosticului de delir se face, utilizând criteriile standard pentru diagnostic, pe când în UTI aplicarea acestor criterii este dificilă. Pentru UTI au fost elaborate mai multe instrumente pentru depistarea delirului: testul cognitiv pentru delir, testul cognitiv abreviat pentru delir, metoda de evaluare a confuziei în UTI, scorul pentru detectarea delirului, lista de evaluare screening a delirului în UTI, scala Neelon și Champagne, însă pentru utilizare au fost validate doar lista de evaluare screening a delirului în UTI (ICDSC) și metoda de evaluare a confuziei în UTI (CAM-ICU).

Lista de evaluare screening a delirului în UTI (tab. 2) presupune aprecierea inițială a nivelului de cunoștință, care poate varia de la A (absența răspunsului) până la E (răspuns exagerat la stimulare normală). Pacienții comatoși (nivelul de cunoștință A și B) nu vor fi evaluați în continuare, pe când restul vor fi evaluați conform listei și li se va acorda câte un

punct pentru fiecare item prezent în cursul ultimelor 24 de ore. Avantajul utilizării acestei liste este simplitatea, însă are o rată înaltă a rezultatelor fals-pozitive, fiind recomandată doar în calitate de evaluare rapidă tip screening.

Tabelul 2

Lista de evaluare screening a delirului în UTI

Nivelul cunoștinței	Manifestări
A	Absența răspunsului
B	Răspuns la stimularea intensă și repetată
C	Răspuns la stimularea moderată
D	Stare normală
E	Răspuns exagerat la stimularea normală
Evaluarea delirului conform listei	
Neatenție	Urmează cu dificultate instrucțiunile sau distragere ușoară
Dezorientare	În timp, spațiu, sau referitor la persoane
Halucinații, iluzii, psihoză	Manifestări clinice sau comportament sugestiv
Agitație psihomotorie	Agitație ce necesită medicamente sau imobilizare fizică
Vorbire neadecvată	Referitor la evenimente, situații sau vorbire incoerentă
Alterare a ritmului circadian somn/veghe	Somn < 4 ore/zi, trezire în cursul nopții, somnolență în cursul zilei
Simptome fluctuante	Simptomele se determină intermitent
Scor total	0-8

Tabelul 3

Metoda de evaluare a confuziei în UTI

Pasul 1: Evaluarea nivelului sedării (scala de agitare-sedare Richmond (RASS))	
+4	Combativ, violent, prezintă pericol pentru personalul medical
+3	Agresiv, înlătură cateterele/liniile venoase
+2	Mișcări frecvente fără scop, luptă cu ventilatorul
+1	Anxios, dar nu este agresiv
0	Treaz și calm
-1	Nu este complet vigیل, însă este treaz mai mult de 10 s la stimulare verbală
-2	Vigil pentru perioade scurte, nu poate sta treaz mai mult de 10 s la stimulare verbală
-3	Mișcări sau deschiderea ochilor la comenzi verbale
-4	Lipsa reacției la comenzi verbale, doar mișcarea sau deschiderea ochilor la stimulare fizică
-5	Lipsa răspunsului la stimul verbal sau fizic
Dacă scorul RASS este mai mare de 4 se va evalua în continuare:	
Pasul 2: Evaluarea delirului (CAM-ICU)	
1. Dereglare acută a statusului mental sau un caracter fluctuant în cursul zilei și	
2. Neatenție și	
3. Gândire dezorganizată sau	
4. Modificarea nivelului de cunoștință	
= Delir	

Metoda de evaluare a confuziei în UTI (CAM-ICU) se recomandă a fi folosită pentru depistarea delirului la pacienții ventilați, având o sensibilitate și specificitate înaltă, respectiv 93-100% și 89-100% [15]. Inițial se apreciază nivelul de cunoștință conform scalei de agitare-sedare Richmond (RASS), și doar pacienții cu scorul de 3 și mai mult vor fi evaluați în continuare (CAM-ICU), restul (care au un scor de 4 sau 5), fiind comatoși (tab. 3).

Pentru evaluarea atenției pacientului i se va propune să strângă mâna, când va auzi litera A, iar medicul va pronunța 10 litere, patru dintre ele fiind A. Neatenția se apreciază când pacientul nu strânge mâna în momentul pronunțării literei sau strânge mâna la pronunțarea altor litere.

Gândirea dezorganizată este atestată atunci, când pacientul răspunde incorect la 2 întrebări simple din cele 4 propuse sau nu efectuează comenzi simple.

Tratamentul vizează în primul rând corectarea factorilor de risc ce pot fi modificați, strategie care s-a dovedit a reduce cu 40% incidența delirului și presupune:

- orientarea corectă a pacientului;
- stimularea proceselor cognitive (discutarea evenimentelor curente);
- reducerea nivelului de zgomot în saloane;
- normalizarea ritmului circadian, somn/veghe;
- mobilizarea precoce;
- îmbunătățirea acuității vizuale (ochelari, lupe);
- îmbunătățirea auzului (înlăturarea cerumenului, aparate auditive);
- corectarea dereglărilor metabolice;
- depistarea și tratarea infecțiilor;
- oxigenare;
- tratarea durerii;
- suprimarea oportună a cateterelor și liniilor venoase;
- evitarea medicamentelor ce pot declanșa delirul.

Medicamentul de elecție pentru tratamentul delirului [16, 17] este haloperidolul, un antagonist al receptorilor dopaminergici (DA-1 și DA-2). Se metabolizează la nivel hepatic. Se recomandă a fi administrat în doză de 2,5-10 mg intravenos fiecare 20-30 min, până la calmarea pacientului. La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei. Efectele adverse ale QT haloperidolului sunt: tulburări extrapiramidale, sindrom neuroleptic malign, prelungirea intervalului.

Medicamentele antipsihotice atipice (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) acționează la nivelul receptorilor

dopaminergici, serotoninergici, α -adrenergici și histaminici. Studiile clinice au demonstrat o eficiență similară cu cea a haloperidolului, iar reacții adverse semnificativ mai puține [18, 19, 20].

Bibliografie

1. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. *Compendium*. 2006;72-73.
2. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care*. 2008;12:S3:1-9.
3. Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(1):43-58.
4. Peterson J, Pun B, Dittus R, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:479-484.
5. Salluh J, Soares M, Teles J, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical Care*. 2010;14(6):R210.
6. Dubois M-J, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors 2001. *Intensive Care Med*. 2001;27:1297-1304.
7. Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001;27:1892-1900.
8. Ouimet S, Riker R, Bergeon N, et al. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*. 2007;33:1007-1013.
9. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(4):955-962.
10. Girard T, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513-1520.
11. Lipowski Z. Delirium (Acute confusional states). *JAMA*. 1987;258(13):1789-1792.
12. Pandharipande P, Morandi A, Adams J, et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:1886-1892.
13. Devlin J, Fong J, Fraser G, et al. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2007;33:929-940.
14. Ouimet S, Kavanagh B, Gottfried S, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33:66-73.
15. Ely W, Inouye S, Bernard G, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-2710.
16. Borthwick M, Bourne R, Craig M, et al. Detection, prevention and treatment of delirium in critically ill patients. 2006;UKCPA.
17. NICE Delirium: Diagnosis, prevention and management. NICE clinical guideline. 2010;103.
18. Devlin J, Roberts R, Fong J, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010;38(2):419-427.
19. Girard T, Pandharipande P, Carson S, et al. Feasibility, efficacy and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomised, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2010;38(2):428-437.
20. Skrobik Y, Bergeron N, Dumont M, et al. Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30:444-449.



Domnul profesor Ion Marin, renumit medic ortoped-traumatolog, talentat savant, doctor habilitat în științe medicale, ilustru pedagog, prin activitatea sa fructuoasă multilaterală timp de peste 55 de ani, dintre care 51 - în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a devenit, pe bună dreptate, un promotor al medicinei autohtone, patriarh al Ortopediei și traumatologiei din Moldova.

S-a născut la 25 decembrie 1931, în satul Heciul Nou, județul Bălți, într-o familie de agricultori. A copilărit în satul natal, apoi și în satul Cubolta (raionul Sângerei) la baștina mamei sale Maria, unde s-au instalat cu traiul, după ce la vârsta de 9 ani rămâne orfan de tată. Învață la școala din Heciul Nou, apoi la Cubolta, ulterior - la renumita școală medie - internat Nr. 1 din Bălți, pe care o absolvă în 1951. Personalități notorii ale vieții sociale și medicale din țară cum ar fi Nicolae Testemițanu, Alexandru Nacu, Diomid Gherman, Constantin Țăbărnă, Anatol Secrieru, Victor Jița și mulți alții mai absolviseră această școală.

Pe parcursul anilor 1951-1957 Ion Marin studiază cu multă sârguință medicina la Facultatea de Medicină generală a Institutului de medicină din Chișinău, pe care îl absolvă cu mențiune. Încă atunci tânărul Ion Marin se evidențiază prin activitatea sa de lider în viața studentă, la facultate și instituție.

Activitatea practică medicală conform repartizării o începe la Spitalul din satul Danul, raionul Glodeni în anul 1957, în calitate de medic-șef și chirurg, tratând agricultorii din acest sat și din cele învecinate. Atenția, cu care-l asculta pe fiecare pacient, cunoștințele acumulate zi de zi, timp de 3 ani (până în 1960), puse în paza sănătății țăranilor și intelectualității, i-au creat o enormă autoritate în mijlocul populației, fapt confirmat și acum, peste 50 de ani, prin adresările acestor săteni la renumitul lor doctor.

Practica bogată acumulată în acești ani, inclusiv cea chirurgicală, o împarte cu generozitate studenților de la Medicina generală și îi ghidează cu multă pricepere în procesul de diagnosticare, sugerându-le acțiunile, pe care ar trebui să le întreprindă în diverse patologii chirurgicale și traumatologice.

Începând cu anul 1960 și până în prezent, activitatea domnului profesor Ion Marin este legată de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Pe parcursul a 2 ani (1960-1962) este aspirant (mai recent - doctorand) la catedra Chirurgie generală, apoi, odată cu fondarea de către

marele Om al neamului Nicolae Testemițanu (pe atunci Recto-
rul Universității) și profesorul Nicolae Gladirevschi a Catedrei
Ortopedie și Traumatologie, în 1962, domnul Marin își leagă
viața de această nobilă specialitate. La această catedră se află
din prima zi de fondare (1.09.1962) și până astăzi, timp de 50
de ani. La început, timp de 4 ani (1963 - 1967) activează în
calitate de asistent, apoi conferențiar (1967 - 1986), profesor
universitar (1986 - 1991), șef al acestei catedre, timp de 7 ani
(1991 - 1998), profesor, iar în ultimii ani - profesor consultant.

În anii doctoranturii și-a trasat calea în Ortopedie și tra-
umatologie - profilaxia și tratamentul traumatismelor la copii,
o problemă de permanentă actualitate. În 1965 susține cu
brio în cadrul *Alma Mater* teza de doctor în medicină pe tema
„Traumatismele la copii în municipiul Chișinău - profilaxia și
organizarea asistenței traumatologice”.

Prestează o permanentă și fructuoasă activitate didactică
și medicală, concomitent cu studiul științific asupra multor
probleme actuale, dar o prioritate deosebită acordă proceselor
pseudotumorale și tumorilor benigne ale aparatului locomotor.
Materialul clinic minuțios, acumulat timp de 19 ani, a
servit drept bază pentru teza de doctor habilitat „Tratamentul
chirurgical în reabilitarea bolnavilor cu tumori benigne și
proces pseudotumorale ale oaselor”, pe care o susține în 1984,
în cadrul prestigiosului Institut Central Traumatologie și Or-
topedie (ЦИТО) „N. Priorov” din or. Moscova. Domnia sa
devine și rămâne a fi un specialist unic în patologii tumorale
ale aparatului locomotor, dispune de o experiență deosebită
de diagnosticare și tratament a acestor patologii.

Studiile științifice ale profesorului Ion Marin, multe dintre
ele fiind de pionerat, sunt consacrate aloplastiei osoase a de-
fectelor mari osteoarticulare ale aparatului locomotor. Doar
Domnia sa posedă o atât de bogată experiență de aloplastică
osoasă a segmentelor articulare ale membrilor. Prin măiestria sa,
prin profunda cunoaștere a patologiilor tumorale ale
locomotorului, profesorul Ion Marin a salvat vieți și salvează
în continuare de invaliditate mii de cetățeni ai Țării, cărora
nu li s-au efectuat amputații (unora și neindicate) grație pro-
fesorului, și care și până acum îi poartă un profund respect
și o nemărginită recunoștință.

Excepționalitatea sa dl Ion Marin o manifestă și astăzi,
fiind unicul chirurg din țară, care dispune de o mare ex-
periență în tratamentul chirurgical al bolnavilor cu coaste
cervicale, procese patologice (preponderent pseudotumorale)
ale I coaste. Originală s-a dovedit a fi și metoda propusă și
aplicată de dl profesor Marin de fixare a protezei de șold cu
alografie. Incomparabilă este și practica unică multianuală a
profesorului Ion Marin de diagnosticare și tratament a patolo-
giilor tumorale și pseudo-tumorale ale aparatului locomotor,
cu rezultate formidabile la mari distanțe de peste 45-50 de ani
de observație clinică.

Dl profesor Marin este autor a peste 300 de publicații ști-
ințifice, inclusiv o monografie, 8 broșuri, autor și coautor la
4 manuale, deține 5 brevete de invenție și 92 de certificate de
inovații în ortopedie și traumatologie. 86 dintre publicațiile

sale originale sunt editate în reviste prestigioase din țară și de peste hotarele ei. A tradus din limba rusă în română și editat în 1971 manualul „Ortopedie și traumatologie”, autor N. Novacenko.

Și-a adus o mare contribuție dl Ion Marin la fondarea și dirijarea serviciului ortopedic-traumatologic, fiind specialist principal al Ministerului Sănătății în anii 1965 – 1969, decan al facultății Medicină Generală în anii 1986 – 1991, membru al Senatului, al Consiliilor Științifice ale Universității, facultății, al comisiilor de atestare în ortopedie-traumatologie, chirurgie, al Consiliului de conducere al Asociației Ortopezilor Traumatologi (din 1961). Este Președinte de onoare al Asociației Ortopezilor-Traumatologi din Republica Moldova.

În 2006 este numit și activează cu mult succes în funcția de Președinte al Consiliului Științific specializat de susținere a tezelor DM 50.14.00.22.

Activitatea multidirecțională a profesorului Ion Marin pe parcursul anilor este înalt apreciată prin decorarea cu Ordinul

„Gloria Muncii”, medalia „Veteran al Muncii”, insigna „Eminent al Ocrotirii Sănătății”, acordarea titlului onorific Om Emerit, a inșignei de Inventator Emerit, a medaliilor comemorative „Nicolae Testemițanu” și „Toma Ionescu” (România).

Jubileul său de 80 de ani, profesorul Ion Marin îl întâlnește în plină activitate la catedră, la fondarea căreia a participat acum 50 de ani, realizându-și planurile sale de elaborare și implementare a noilor procedee, metode de diagnostic și tratament al patologiilor osteoarticulare.

Rectoratul universității, colegii de lucru, discipolii săi, generațiile de foști studenți – actualmente medici în Țară și peste hotarele ei, îi aduc cu plecăciune cuvinte de mulțumire și recunoștință dascălului lor – profesorului Ion Marin, cu urări de mulți ani de activitate rodnică și multă sănătate.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”





O strălucită exponentă a științei medicale, un profesor de talent, care și-a adus o contribuție substanțială la formarea și instruirea a noi și noi generații de medici, astăzi face un bilanț al întregii sale activități. Și-a dăruit toată priceperea și talentul acestei profesii, și-a marcat obiective, pe care le-a realizat cu multă demnitate.

Distinsa Doamnă este născută la 21 decembrie 1936, în satul Tvardița, raionul Taraclia, în sudul Basarabiei. Aici, la baștină învață la școala primară, pe care o absolvște (ciclul primar) cu mențiune. În a. 1952 absolvște Școala nr. 2 din Chișinău. A făcut studii de calitate, ceea ce a constituit un real suport pentru alegerea profesiei. Viitorul îi surâdea cu realizarea visului cel mare – să devină medic, salvator de vieți.

Din copilărie a dat preferință medicinii, rezultatul fiind alegerea Colegiului de Medicină din Chișinău, absolvit cu distincție. După cum era și firesc, continuarea studiilor a fost să fie la Institutul de Stat de medicină din Chișinău, pe care la fel îl absolvște cu mențiune.

În anul 1961, după finisarea studiilor universitare, este repartizată în centrul raional Taraclia în funcția de medic obstetrician-ginecolog, pentru a-și aplica cunoștințele deja acumulate în perioada studenției.

Pe parcursul anilor 1963-1968 activează în calitate de medic de profil general la Spitalul Republican de Urgență din Chișinău.

Dorind să crească din punct de vedere profesional, lucrează mult asupra sa pregătindu-se pentru studii aprofundate.

Prin urmare este înmatriculată în aspirantură la catedra Chirurgie operatorie și Anatomie topografică a Universității de Stat de Medicină. Astfel, în anul 1970 susține cu brio prima teză de doctor în medicină, iar în anul 1988, teza de doctor habilitat în domeniul transplantologiei și organelor artificiale.

Începând cu anii 70 parcurge toate etapele profesional-didactice din cadrul Școlii Superioare: 1972 – lector superior, 1973 – docent și din anul 1989 este profesor universitar.

În perioada 1997 – 2006, din cauza unor anumite circumstanțe familiale s-a aflat peste hotarele țării, în Republica Sud-Africană. Fiind în condiții absolut diferite nu a încetat să-și perfecționeze permanent cunoștințele. Astfel, aflându-se în Cape-Town a frecventat și finisat cursurile de perfecționare în terapia cranio-sacrală și fungo-terapie.

A fost invitată în calitate de consultant științific în Compania Sud-Africană „Medimushrooms”, unde a activat cu succes timp de 2 ani.

Bilanțul activității sale științifice se reflectă în publicarea a 67 de lucrări științifice, 5 brevete de invenție, 19 inovații. Majoritatea investigațiilor sunt consacrate problemei transplantării organelor și țesuturilor.

De-a lungul anilor a îmbinat abilitățile de pedagog cu cele de colaborator științific excelent și specialist experimentat.

Pedagog de o înaltă ținută profesională, fiind șef de studii, responsabilă pentru știință la catedră, a manifestat dăruire profesională întru îndrumarea tinerei generații, conducând cu succes cercul științific al studenților.

Din februarie 2007 este încadrată în funcție de profesor universitar la Catedra Chirurgie operatorie și Anatomie topografică.

Cu această frumoasă ocazie, Vă dorim, stimată Doamnă, ca vârsta respectabilă să adune într-un buchet multe împliniri, realizări, succese și, nu în ultimul rând, sănătate, iar discipolii Dumneavoastră să vină cu florile recunoștinței. La mulți ani!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. Foaia de titlu va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. Rezumatele vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. Textul articolelor clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții, concluzii și bibliografie până la 10 referințe. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. Tabelele și figurile să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. Bibliografia în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

**Bd. Ștefan cel Mare, 192
 MD-2004, Chișinău,
 Republica Moldova
 Telefon: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. Титульный лист включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. Рефераты печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. Текст статей клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения, выводов и библиографии не более 10 источников. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. Таблицы и рисунки нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. Список литературы печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку, на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

**Пр. Стефана Великого, 192,
 MD-2004 Кишинёв,
 Республика Молдова
 Телефон: (+37322) 222715
 Факс: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. The title page includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. The abstract should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. The text of articles for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 10 references.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. Tables and figures type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. References are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

**192, Bd. Stefan cel Mare
 Chisinau, MD-2004,
 Republic of Moldova, Europe
 Telephone: (+37322) 222715
 Fax: (+37322) 295384
 www.usmf.md
 e-mail: curiermed@usmf.md**