

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

- Ahemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauiți, 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)
- Corcimaru 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)
- Groppa 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 Raymond 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)
- Revenco 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 copy editor
- Steve Worful** English consultant
- Natalie Schwab** English copy editor
- Anton Breunig** English copy editor
- Adam Snyder** English copy editor



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 Acreditate 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 monografiile, 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

P. F. Pechalova, N. V. Pavlov	3
Jaw cysts in elderly patients Челюстная киста у пациентов пожилого возраста	
N. Ciobanu	6
Changes in arterial elasticity indexes after statins therapy Modificări ale indicilor elasticității arteriale după tratamentul cu statine	
L. Ratiani, I. Chkhikvishvili, M. Dgebuadze, T. Ratiani, G. Sharashenidze, N. Intskirveli, T. Sanikidze	11
Cytoprotective activity of Phenovine in mitogen-activated Jurkat cells Цитопротекторная активность феновина в митоген-активированных клетках Jurkat	
V. Botnaru, D. Chesov, O. Munteanu, D. Rusu, S. Popa	14
Prognostic scores in the context of severe 2009 A/H ₁ N ₁ influenza pneumonias Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe 2009 A/H ₁ N ₁	
E. Samohvalov	19
Specter of anemia systematic lupus erythematosus in women Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei	
L. Groppa, L. Vremiş, L. Chiaburu, E. Russu	22
Treatment with Osteobios in early postmenopausal patients affected by osteoporosis Adminstrarea preparatului Osteobios în tratamentul osteoporozei postmenopauzale precoce	
A. David, A. Corlăteanu	25
The rate of chronic obstructive pulmonary diseases symptom exacerbations and quality of life Rata exacerbărilor bronhopneumopatiei cronice obstructive și calitatea vieții	
A. Drușcă, N. Revenco	28
The antioxidant system of the juvenile idiopathic arthritis Indicii sistemului antioxidant în artrita juvenilă idiopatică	
O. G. Popadynets	34
Morpho-functional changes in the urinary bladder of sexually immature rats under the influence of exogenous factors Морфофункциональные изменения мочевого пузыря неполовозрелых крыс при воздействии некоторых экзогенных факторов	
I. Corețchi	37
Associated usage of Profetur and neurotropic remedies Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope	
A. Reajeva	41
The action of allopathic preparations and of the antihomotoxic preparations on pathogenic links of pelvic inflammatory disease Rezultatele la distanță ale tratamentului complex cu preparate antihomotoxice vizavi de tratamentul tradițional în Boala Inflamatorie Pelvină acută	
A. Sandul, A. Gagauz, D. Osadcii, A. Valac, L. Pojoga	43
Antibiotic therapy in the surgical and conservative treatment of chronic decompensated tonsillitis Antibioticoterapia rațională în tratamentul chirurgical și conservator al tonzilitelor cronice decompensate	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

D. Sasu	47
Active therapy on renin angiotensin-aldosterone system in arterial hypertension Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială	
V. Godoroja	52
Celioscopic splenectomy Лапароскопическая спленэктомия	
L. David	57
Cardiovascular effects of antidiabetic medication Efectele cardiovasculare ale medicației antidiabetice	

CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

A. Grosu, A. Răducan, C. Gratii, V. Răcilă, A. Cazacu	63
Cardiac involvement in sarcoidosis Sarcoidoza mediastino-pulmonară cu afectare cardiacă simultană	
R. Șcerbina, Gh. Ghidirim, Gh. Boghian, V. Bordian	68
Amyand's Hernia Hernia Amyand	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Nicolae Ghidirim la 70 de ani.....	70
Marcu Rudi la 70 de ani.....	71
Pavel Gnatiuc la 70 de ani.....	72
Valentin Țurea la 60 de ani.....	73

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	74
--	----

Jaw cysts in elderly patients

*P. F. Pechalova, N. V. Pavlov

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

*Corresponding author: 0898 468 498. E-mail: pechalova@abv.bg
Manuscript received January 16, 20012; revised March 15, 2012

Abstract

The present study was aimed at providing a clinical and epidemiological analysis of patients over 65 years old with jaw cysts. Data was obtained from the records of 40 patients with a final pathologically diagnosed "cyst" of the jaw. The patients were distributed into 4 age groups – from 65 to 69 years, from 70 to 74 years, from 75 to 79 years, and over 80 years. The patients from the first, second, and third age groups were equally affected. The male to female ratio was 1:1. The maxilla was affected more frequently than the mandible (1.22:1). Almost a half of the radicular cysts (14 cysts; 46.7%) were in the edentulous regions of the jaws. Radicular cysts affected predominantly the maxilla in premolar's region whereas the dentigerous cysts and the odontogenic keratocysts were observed mainly in the molar region of the mandible. The usual clinical complaints of the patients were painless swelling or supuration. General anesthesia was the preferred method compared to a local anesthetic (1.35:1). Cystectomies made by an intraoral operative approach predominated over interventions through an extra oral approach by a ratio of 9:1. Radicular cysts were the most frequent jaw cysts in elderly patients, affected equally both sexes, and developed predominantly in maxilla.

Key words: cyst, maxilla, mandible, elderly.

Челюстная киста у пациентов пожилого возраста

Представлен клинический и эпидемиологический анализ пациентов в возрасте выше 65 лет с челюстной кистой. Данные были получены из медицинских карт 40 пациентов с окончательным патологическим диагнозом „челюстная киста”. Пациенты были разделены на 4 возрастные группы: 65-69 лет; 70-74 года; 75-79 лет; и выше 80 лет. Пациенты 1, 2 и 3 группы находились в равных условиях. Соотношение мужчин и женщин было 1:1. Верхняя челюсть была поражена чаще, чем нижняя (1,22:1). Почти половина корневых челюстных кист (14 кист, 46,7%) были в беззубой области челюсти. Обычное обращение пациента к врачу было по поводу безболезненного опухания и нагноения. Общая анестезия была более предпочтительным методом, по сравнению с местной (1,35:1). Цистэктомия была осуществлена преимущественно внутриворотным доступом или через внешний доступ в соотношении (9:1). Корневая киста встречалась чаще у пациентов пожилого возраста, обоих полов и развивается чаще всего в верхней челюсти.

Ключевые слова: киста, верхняя челюсть, нижняя челюсть, пожилой возраст.

Introduction

Cysts are one of the major causes of bone loss in jaws [1]. Cysts of the jaw have been well-described, but we know of no publications that have reported series in elderly patients. Most developed countries have accepted the age of 65 years as the definition of 'elderly' or older person [2].

The World Health Organization (WHO) defines radicular cysts as pathologic bone cavities with an inflammatory genesis, epithelized, developed around the apexes of teeth an rarely laterally to the roots of the teeth in connection with extra lateral root channels.

Dentigerous cysts are epithelial cysts related to the development of the tooth germ. They involve partially or completely the crown of an unerupted tooth and come into contact with it in the area of cement-enamel junction.

The term „odontogenic keratocyst” was proposed by Philipsen in 1956. With the publication of the last classification of jaw cysts, the WHO recommends the name „odontogenic keratocyst” to be replaced by „keratocystic odontogenic tumour”. However, the opinion of the International Association of Oral Pathologists in June 2006 is that the name

„odontogenic keratocyst” should be preserved until the receiving of undisputed evidences at the molecular level proving the neoplastic characteristic of the lesion, arising from epithelial odontogenic rests [3].

The aim of this study was to present clinical and epidemiological analysis of elderly patients (over 65 years) with jaw cysts treated at the Clinic for Maxillofacial Surgery at University Hospital, Plovdiv, Bulgaria.

Material and methods

The study was conducted over a ten year period – from 2001 through 2010. Analysis was based on the clinical records of patients. All patients over 65 years old with a final pathologically diagnosed "cyst" of the upper and lower jaw based on WHO classification from 1992 [4] were enrolled in the study. They received treatment at the Clinics of Maxillo-Facial Surgery, University Hospital, Plovdiv, Bulgaria. The following variables were tested: gender and age distribution, pathological diagnosis, location, reason for the diagnosis, type of anesthesia, and operative approach. SPSS 17.0 software was used for data processing.

Results

During the 10-years period, 40 dentigerous, radicular and odontogenic keratocysts were examined. The cysts were of patients over 65 years old, distributed into 4 age groups – from 65 to 69 years old, from 70 to 74 years old, from 75 to 79 years old, and over 80 years old. The patients from the first, second, and third age groups were equally affected. No statistically significant difference in gender distribution was found (1 male: 1 female). The maxilla was affected more frequently than the mandible (1.22:1). Radicular cysts were the most frequently established cystic lesions. Radicular cysts affected predominantly the maxilla in the premolar region whereas the dentigerous cysts and the odontogenic keratocysts were observed mainly in the molar region of the mandible (fig. 1). Almost a half of the radicular cysts (14 cysts; 46.7%) were in the edentulous regions of the jaws (fig. 2). The usual clinical complaints of the patients were connected to painless swelling or suppuration.

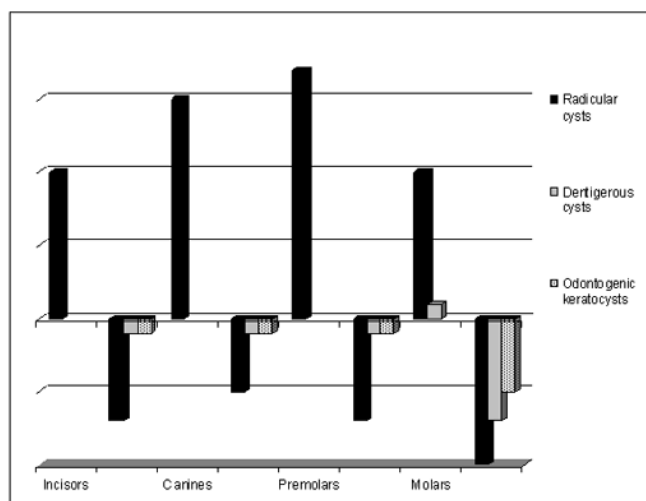


Fig. 1. Distribution of radicular, dentigerous cysts and odontogenic keratocysts in elderly patients by the involved groups of teeth of the upper and lower jaws.

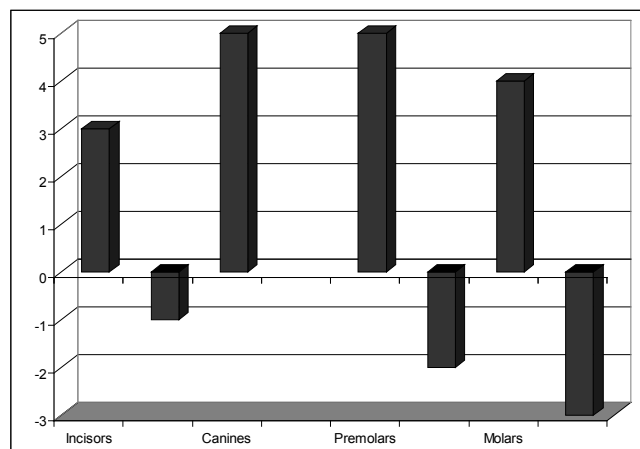


Fig. 2. Distribution of residual cysts in elderly patients of the upper and lower jaws.

General anesthesia was the preferred method compared to a local anesthetic (1.35:1). Cystectomies made by the intraoral operative approach predominated over interventions through the extra oral approach by a ratio of 9:1 (tab. 1).

Discussion

Data received in our study shows the prevalence of radicular cysts (75%), followed by dentigerous cysts (15%). Bodner et al. found out that radicular cysts in 27 edentulous patients with an average age of 60 years were 74%, followed by dentigerous cysts – 11% [5]. Our previous results with the general population are in agreement with the frequency of the radicular cysts (70.1%) but in contrast with the frequency of the dentigerous cysts (23.5%) [6]. Most cysts were found in the maxilla (55%) and the ratio of maxilla to mandible was 1.22:1, which is contradicts the results of Bodner et al. that found 85% of jaw cysts in the maxilla [5], but confirms our earlier results with general population – 53.3% of jaw cysts in the maxilla versus 46,7% in the mandible [6]

Table 1

Distribution of 40 cysts in the jaws of patients over 65 years of age by age group, sex, location, histological type, reason for diagnostics, type of anesthesia, and operative approach

Age groups		65 – 69 years	70 – 74 years	75 – 79 years	over 80 years	Total	
Patients	Number	13	13	12	2	40	
	Percent	32.5%	32.5%	30%	5%	100%	
Sex	Male	Number	7	6	5	2	20
		Percent	17.5%	15%	12.5%	5%	50%
	Female	Number	6	7	7	0	20
		Percent	15%	17.5%	17.5%	0	50%
Location	Upper jaw	Number	8	6	8	0	22
		Percent	20%	15%	20%	0	55%
	Lower jaw	Number	5	7	4	2	18
		Percent	12.5%	17.5%	10%	5%	45%

CLINICAL RESEARCH STUDIES

Histological type of cysts	Radicular	Number	10	10	9	1	30
		Percent	25%	25%	22.5%	2.5%	75%
	Dentigerous	Number	1	2	2	1	6
		Percent	2.5%	5%	5%	2.5%	15%
	Odontogenic keratocysts	Number	2	1	1	0	4
		Percent	5%	2.5%	2.5%	0	10%
Reason for diagnostics	Casual X-ray	Number	1	4	1	0	6
		Percent	2.5%	10%	2.5%	0	15%
	Painless mass	Number	5	5	8	1	19
		Percent	12.5%	12.5%	20%	2.5%	47.5%
	Suppuration	Number	7	4	3	1	15
		Percent	17.5%	10%	7.5%	2.5%	37.5%
Type of anesthesia	Local	Number	5	4	7	1	17
		Percent	12.5%	10%	17.5%	2.5%	
	General	Number	8	9	5	1	23
		Percent	20%	22.5%	12.5%	2.5%	57.5%
Operative approach	Intraoral	Number	11	12	11	2	36
		Percent	27.5%	30%	27.5%	5%	90%
	Extraoral	Number	2	1	1	0	4
		Percent	5%	2.5%	2.5%	0	10%

and with residual cysts, that occur in the maxilla are 1.67 times more frequent than in the mandible [7].

Radicular cysts affected predominantly the maxilla and 46.7% of them were in the edentulous regions. Earlier reports showed a higher percent of root remains in the maxilla than in the mandible, which could be the possible etiology [8].

The male to female ratio (1:1) is in contrast with the results of Bodner et al. that found a 4.4:1 ratio [5] but is comparable with our earlier results of the general population (1.22:1) [7] and the results of other authors for the general adult population, where the ratio was between 1.3:1 and 1.7:1 [8, 9, 10, 11].

The most frequent reason for a diagnostic was a painless mass (47.5%). Our earlier results in residual cysts specified that the most frequent reason for a diagnostic was suppuration (45.5%) [7].

All of the cysts were enucleated with or without bone grafting which is in contrast with data of other reports where marsupialization was done in most of the patients, the cystic cavity slowly decreased in size and the cyst was usually enucleated three to six months later [5, 12, 13]. As a surgical method, marsupialization has some disadvantages, which contains a two-stage procedure, prolonged time for bone healing, and an existing opportunity to overlook some pathological process (such as squamous cell carcinoma) [5].

Conclusions

Jaw cysts in elderly patients can be characterized with the following special features:

1. Equally affects both sexes.
2. More frequently affects the maxilla.
3. The predominant histological type is the radicular cyst.
4. Almost a half of the radicular cysts are in the edentulous regions.

5. The most frequent clinical symptom is painless swelling.

6. Cystectomy is the preferred operative method.

Bibliography

1. Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2002;7:89-96.
2. Gorman M. Development and the rights of older people. In: Randel J, et al. The aging and development report: poverty, independence and the world's older people. London: Earthscan Publications Ltd, 1999;3-21.
3. Reyes D, Villanueva J, Espinosa S, et al. Odontogenic calcific cystic tumor: a report of two clinical cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:E126-9.
4. Liapatas S, Nakou M, Rontogianni D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *Int Endod J*. 2003;36:464-71.
5. Bodner L, Manor E, Glazer M, et al. Cystic lesions of the jaws in edentulous patients: analysis of 27 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010; doi:10.1016/j.bjoms.2010.10.009
6. Pechalova P, Bakardjiev A. Cysts of the jaws: a clinical study of 621 cases. *Acta Stomatol Croat*. 2009;43(3):215-224.
7. Pechalova P, Poriazova E, Pavlov N. Residual cysts of the jaws. *Curierul Medical*. 2011;323(5):15-17.
8. Shear M, Speight PM. Cysts of the oral and maxillofacial regions. 4th ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2007.
9. Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnop P, et al. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Science*. 2006; 48:59-62.
10. Tortorici S, Amodio E, Massenti MF, et al. Prevalence and distribution of odontogenic cysts in Sicily: 1986–2005. *J Oral Science*. 2008;50:15-18.
11. Bodner L, Manor E. Cystic lesions of the jaws – a review and analysis of 269 cases. *Eur J Plastic Surg*. 2010;33:277-82.
12. Bodner L, Bar-Ziv J. Characteristics of bone formation following marsupialization of jaw cyst. *Dentomaxillofac Radiol*. 1998;27:166-71.
13. Gulbranson SH, Wolfrey JD, Raines JM, et al. Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst in a 16-month-old girl. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:463-4.

Modificări ale indicilor elasticității arteriale după tratamentul cu statine

N. Ciobanu

Department of Functional Cardiology, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322256111. E-mail: nciobanu71@gmail.com
Manuscript received January 28, 2012; revised February 02, 2012

Changes in arterial elasticity indexes after statins therapy

A clinical study was performed on statins therapy's influence on arterial elasticity with global systolic insufficiency patients. This study included 42 patients divided into 2 groups based on the administration or non-administration of statins. The study was limited to 12 months. From the onset of the study up to the end, both groups of patients were homogenous in terms of gender, clinical and hemodynamic parameters. The statins treatment was efficient in the statistically significant reduction of cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Lipid profile amelioration was accompanied by simultaneous supplementary increase in the large and small arteries' elasticity, independent from the positive hemodynamic effect produced by conventional treatment of congestive heart failure in both groups.

Key words: large and small arteries elasticity, statins, chronic heart failure.

Изменения эластичности артерий при лечении статинами

В данной работе было изучено влияние статинов на эластичность сосудов у больных с хронической сердечной недостаточностью. В исследовании были включены 2 группы, одна из которых принимала статины на фоне стандартного лечения хронической сердечной недостаточности. В общем, было исследовано 42 пациента. Длительность наблюдения составило 12 месяцев. Обе группы были гомогенны по возрасту, клиническим и гемодинамическим данным. По исходу наблюдения было выявлено статистически значимое снижение уровня холестерина, триглицеридов и холестерина низкой плотности в группе получающих статины. Также в данной группе было документировано статистически значимое улучшение эластичности сосудов в независимости от гемодинамических показателей застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: эластичность сосудов, статины, хроническая сердечная недостаточность.

Introducere

Conceptual, noțiunea de „ateroscleroză”, introdusă în anul 1904 de către Marchand, presupune coexistența și evoluția simultană a două procese patologice asociate: ateromatoza și scleroza peretelui vascular. Cercetarea profilului lipidic și ultrasonografia vasculară contribuie evident la precizarea gradului de severitate a ateromatozei. În același timp, alt component al procesului patologic complex care caracterizează, în special, scleroza vasculară și, anume elasticitatea arterială, este mult mai puțin studiat [1, 4].

Obiectiv

Evaluarea influenței tratamentului cu statine asupra indicilor elasticității arteriale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deci cu disfuncție sistolică globală a ventriculului stâng.

Material și metode

42 de pacienți au fost randomizați în 2 loturi conform administrării (lotul II) sau neadministrării (lotul I) preparatelor hipolipemiante (câte 21 de pacienți). Inițial ambele loturi au fost omogene conform mai multor parametri clinici și ecocardiografici, biochimici și cei care caracterizează elasticitatea arterială (tab. 1). De asemenea, nu am depistat

diferența statistic veridică în componența gender a loturilor investigate: ponderea femeilor a fost de 8/21 (38,1%) în lotul I și 9/21 (42,9%) – în lotul II ($p = 0,75$). Tratamentul insuficienței cardiace administrat în ambele loturi a fost similar.

În contextul studiului efectuat este important de menționat faptul, că înainte de începutul tratamentului hipolipemiant, toți parametrii care caracterizează elasticitatea arterială, au fost statistic omogeni în ambele grupuri vizate. Tensiunea arterială pulsatilă a fost în primul lot de pacienți (fără tratament hipolipemiant) egală cu $54,84 \pm 2,21$ mm Hg, iar în cel de al doilea lot de pacienți (tratament cu statine) – cu $54,82 \pm 1,69$ mm Hg ($p \approx 0,45$). C1 (elasticitatea vaselor mari) inițial a constituit în primul lot $13,87 \pm 0,62$ ml/mm Hg x 100 versus $13,44 \pm 0,80$ ml/mm Hg x 100 în lotul de bolnavi care au administrat statine ($p \approx 0,68$), iar C2 (elasticitatea vaselor mici) a fost egală cu $5,02 \pm 0,64$ ml/mm Hg x 100 în primul lot și cu $4,62 \pm 0,87$ ml/mm Hg x 100 – în cel de al doilea lot de pacienți ($p \approx 0,71$).

O situație similară se observă și în caz de RVP: $1276,22 \pm 241,42$ dynes x sec/cm⁵ în lotul I versus $1108,35 \pm 76,63$ dynes x sec/cm⁵ în lotul II ($p \approx 0,51$), precum și RVPi: $2396,24 \pm 357,45$ dynes x sec/cm⁵/m² în primul lot, în comparație cu $2133,27 \pm 99,56$ dynes x sec/cm⁵/m² – în cel de al doilea lot de pacienți investigați ($p \approx 0,48$) (tab. 1).

Tabelul 1

Omogenitatea loturilor analizate la începutul studiului

Indice	Lotul I nr = 21 (fără tratament hipolipemiant)	Lotul II nr = 21 (cu tratament hipolipemiant)	P (veridicitatea statistică)
Componența gender	8/21 (38,1%)	9/21 (42,9%)	0,75
TAS, mm Hg	143,95 ± 1,58	146,00 ± 2,14	0.45
TAD, mm Hg	90,23 ± 1,34	90,04 ± 0,96	0.91
TAP, mm Hg	54,84 ± 2,21	54,82 ± 1,69	0.45
Vârsta, ani	59,43 ± 3,20	55,62 ± 2,91	0.38
IMC, kg/m ²	27,81 ± 1,41	28,39 ± 1,28	0.76
FE, %	38,87 ± 1,98	38,51 ± 1,76	0.89
Indicele cardiac, l/m ²	4,32 ± 0,31	4,27 ± 0,22	0.90
Indicele masei miocardului ventriculului stâng, g/m ²	176,73 ± 6,25	186,40 ± 15,09	0.56
Indicele hipertrofiei	0,310 ± 0,029	0,306 ± 0,010	0.74
Indicele perfuziei miocardice	0,56 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0.13
Colesterolul total, mmol/l	5,65 ± 0,29	5,50 ± 0,31	0.74
Colesterolul LDL, mmol/l	3,47 ± 0,22	3,43 ± 0,20	0.87
Colesterolul HDL, mmol/l	1,20 ± 0,07	1,23 ± 0,07	0.75
Trigceride, mmol/l	1,90 ± 0,13	1,82 ± 0,13	0.70
C1, ml/mmHg x100	13,87 ± 0,62	13,44 ± 0,80	0.68
C2, ml/mmHg x100	5,02 ± 0,64	4,62 ± 0,87	0.71
RVP, dynes x sec/cm ⁵	1276,22 ± 241,42	1108,35 ± 76,63	0.51
RVPI, dynes x sec/cm ⁵ /m ²	2396,24 ± 357,45	2133,27 ± 99,56	0.48

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; TAP – tensiunea arterială pulsatilă; IMC – indicele masei corporale; FE – fracție de ejecție; C1 – elasticitatea vaselor mari; C2 – elasticitatea vaselor mici; RVP – rezistența vasculară periferică; RVPI – indicele de rezistență vasculară periferică.

Peste 6 luni de tratament am înregistrat modificările similare ale indicilor clinici și hemodinamici (tab. 2). Spre deosebire de indicii ecocardiografici, analizând modificările spectrului lipidic, am determinat o evoluție pozitivă a parametrilor investigați numai în lotul pacienților care au administrat tratament hipolipemiant. Colesterolul total în lotul I a rămas practic neschimbat, fiind egal cu 5,65 ± 0,29 mmol/l inițial și

cu 5,63 ± 0,29 – peste 6 luni de tratament (p > 0,05). În același timp am observat o scădere statistic veridică a nivelului colesterolului total în lotul II: de la 5,50 ± 0,31 mmol/l până la 4,58 ± 0,31 mmol/l (p < 0,05). Diferența a fost statistic veridică în comparația loturilor la distanță de 6 luni de tratament (p ≈ 0,02). Studiul concentrației colesterolului LDL în lotul I a demonstrat rezultatele 3,47 ± 0,22 mmol/l inițial, care au

Tabelul 2

Caracteristica loturilor analizate peste 6 luni de supraveghere

Indice	Lotul I nr = 21 (fără tratament hipolipemiant)	Lotul II nr = 21 (cu tratament hipolipemiant)	P (veridicitatea statistică)
TAS, mm Hg	130,52 ± 3,55	130,95 ± 1,92	0.92
TAD, mm Hg	83,90 ± 1,01	80,95 ± 1,16	0.06
TAP, mm Hg	46,62 ± 3,86	50,00 ± 2,25	0.45
FE, %	38,79 ± 1,50	42,34 ± 1,47	0.10
Indicele cardiac, l/m ²	3,47 ± 0,34	3,99 ± 0,36	0.30
Indicele masei miocardului ventriculului stâng, g/m ²	185,52 ± 7,19	196,25 ± 8,20	0.33
Indicele hipertrofiei	0,343 ± 0,008	0,356 ± 0,007	0.23
Indicele perfuziei miocardice	0,47 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0.48
Colesterolul total, mmol/l	5,63 ± 0,29	4,58 ± 0,31	0.02
Colesterolul LDL, mmol/l	3,49 ± 0,23	2,68 ± 0,20	0.01
Colesterolul HDL, mmol/l	1,19 ± 0,08	1,25 ± 0,07	0.54
Trigceride, mmol/l	1,89 ± 0,14	1,46 ± 0,13	0.03
C1, ml/mmHg x100	14,44 ± 0,51	16,35 ± 0,56	0.016
C2, ml/mmHg x100	6,71 ± 0,50	8,32 ± 0,61	0.048
RVP, dynes x sec/cm ⁵	1431,16 ± 163,45	1224,53 ± 150,74	0.36
RVPI, dynes x sec/cm ⁵ /m ²	2857,45 ± 362,71	2338,52 ± 265,33	0.26

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; TAP – tensiunea arterială pulsatilă; IMC – indicele masei corporale; FE – fracție de ejecție; C1 – elasticitatea vaselor mari; C2 – elasticitatea vaselor mici; RVP – rezistența vasculară periferică; RVPI – indicele de rezistență vasculară periferică.

devenit egali cu $3,49 \pm 0,23$ mmol/l peste 6 luni de tratament ($p > 0,05$). Pe de altă parte, modificările concentrației colesterolului LDL în lotul II, care a administrat tratament hipolipemiant, s-au modificat statistic veridic peste 6 luni de terapie combinată: valorile inițiale au fost $3,43 \pm 0,20$ mmol/l, iar cele înregistrate peste 6 luni – $2,68 \pm 0,20$ mmol/l ($p < 0,05$). Este necesar de menționat apariția diferenței statistic veridice între loturile de pacienți I și II referitor la nivelul colesterolului LDL peste 6 luni de supraveghere ($p \approx 0,01$). Nivelul colesterolului HDL nu s-a schimbat statistic veridic nici într-un lot studiat peste 6 luni de supraveghere, fiind $1,20 \pm 0,07$ mmol/l (inițial) și $1,19 \pm 0,08$ mmol/l (peste 6 luni) în lotul I versus $1,23 \pm 0,07$ mmol/l (inițial) și $1,25 \pm 0,07$ mmol/l (peste 6 luni) în lotul II. Astfel, la distanța de 6 luni nu a fost realizată o diferență statistic veridică între grupurile supravegheate ($p \approx 0,54$). În același timp, nivelul trigliceridelor fiind neschimbat în lotul I ($1,90 \pm 0,13$ mmol/l (inițial) versus $1,89 \pm 0,14$ mmol/l (peste 6 luni) ($p > 0,05$)), iar în lotul II a suportat modificări statistic veridice, diminuând de la $1,82 \pm 0,13$ mmol/l inițial până la $1,46 \pm 0,13$ mmol/l peste 6 luni ($p < 0,05$), valorile $p \approx 0,03$ fiind realizate, comparând concentrația trigliceridelor între 2 grupuri de tratament (tab. 2).

Valorile tensiunii arteriale pulsatile s-au micșorat mai mult în primul lot de pacienți (fără tratament hipolipemiant), cu o scădere înregistrată de la $54,84 \pm 2,21$ mm Hg (inițial) până la $46,62 \pm 3,86$ mm Hg (peste 6 luni) ($p < 0,01$). În lotul II, de asemenea, am determinat o reducere statistic semnificativă a presiunii arteriale pulsatile de la $54,82 \pm 1,69$ mm Hg (inițial) până la $50,00 \pm 2,25$ mm Hg ($p < 0,05$). Cu toate că în lotul II (care a administrat tratament hipolipemiant) reducerea tensiunii arteriale pulsatile a fost mai mică, decât în lotul I, această diferență nu a atins o veridicitate statistică ($p \approx 0,45$). Tratamentul insuficienței cardiace cronice a condiționat o ameliorare statistic semnificativă a C1 (elasticității arterelor mari) în ambele loturi, fiind rezultatul ameliorării hemodinamicii, administrând tratamentul complex al insuficienței cardiace congestive. Valorile C1 s-au majorat în primul lot de la $13,87 \pm 0,62$ ml/mm Hg x 100 (inițial) până la $14,44 \pm 0,51$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni) ($p < 0,05$) și de la $13,44 \pm 0,80$ ml/mm Hg x 100 (inițial) până la $16,35 \pm 0,56$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni) în lotul de bolnavi care au administrat statine ($p < 0,01$). Suplimentar am observat diferența statistic veridică între ambele loturi cu $p \approx 0,016$. O evoluție similară a demonstrat și C2 (elasticitatea arterelor mici), care a crescut de la $5,02 \pm 0,64$ ml/mm Hg x 100 (inițial) până la $6,71 \pm 0,50$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni de tratament) ($p < 0,05$) în primul lot și de la $4,62 \pm 0,87$ ml/mm Hg x 100 (inițial) $8,32 \pm 0,61$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni de tratament) – în cel de-al doilea lot de pacienți. La distanța de 6 luni după inițierea tratamentului hipolipemiant, am înregistrat o diferență statistic veridică între grupurile studiate de pacienți ($p \approx 0,048$). În schimb, modificările RVP nu au fost statistic veridice: acest parametru s-a majorat pe parcursul primelor 6 luni de tratament de la $1276,22 \pm 241,42$ dynes x sec/cm⁵ până la $1431,16 \pm 163,45$ dynes x sec/cm⁵ în lotul I ($p > 0,05$) și de la $1108,35 \pm 76,63$ dynes x sec/cm⁵ până la $1224,53 \pm 150,74$

dynes x sec/cm⁵ în lotul II ($p > 0,05$). Diferența între loturile studiate, la fel, nu a fost statistic veridică ($p \approx 0,36$). Peste 6 luni de tratament au crescut și valorile RVPi (indicelui de rezistență vasculară periferică): de la $2396,24 \pm 357,45$ dynes x sec/cm⁵/m² până la $2857,45 \pm 362,71$ dynes x sec/cm⁵/m² ($p > 0,05$) în primul lot și de la $2133,27 \pm 99,56$ dynes x sec/cm⁵/m² până la $2338,52 \pm 265,33$ dynes x sec/cm⁵/m² – în cel de al doilea lot de pacienți investigați (tab. 2).

Analiza statistică efectuată a demonstrat că după 12 luni de supraveghere, modificările parametrilor hemodinamici și clinici au fost similari în ambele grupuri supravegheate (tab. 3). Însă, ca și la distanța de 6 luni de la începutul supravegherii, după 12 luni de tratament, spectrul lipidic a suportat modificări esențiale referitor la valorile inițiale la grupul de pacienți, supuși tratamentului hipolipemiant. În primul lot, supus exclusiv unui tratament convențional al insuficienței cardiace congestive, astfel de modificări nu au fost înregistrate. Colesterolul total în lotul I a rămas, practic, neschimbat pe parcursul întregii perioade de tratament, fiind egal inițial cu $5,65 \pm 0,29$ mmol/l, apoi – cu $5,63 \pm 0,29$ mmol/l peste 6 luni de tratament și cu $5,62 \pm 0,29$ mmol/l peste un an ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). În lotul II a fost determinată o scădere consecutivă a valorilor acestui parametru: de la $5,50 \pm 0,31$ mmol/l (inițial) până la $4,58 \pm 0,31$ mmol/l (peste 6 luni) și în continuare – până la $4,44 \pm 0,30$ mmol/l ($p < 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu concentrația colesterolului total peste 6 luni de tratament). Diferența a fost statistic veridică în comparație cu loturile la distanță de 12 luni de tratament ($p \approx 0,008$). Studiul concentrației colesterolului LDL în lotul I a demonstrat rezultatele inițiale egale cu $3,47 \pm 0,22$ mmol/l, apoi – $3,49 \pm 0,23$ mmol/l (peste 6 luni de tratament) și $3,50 \pm 0,22$ mmol/l ($p > 0,05$ peste 12 luni de tratament). Concentrația colesterolului LDL în lotul II, supus unui tratament hipolipemiant, s-a modificat statistic veridic pe parcursul întregii perioade de supraveghere: de la $3,43 \pm 0,20$ mmol/l (inițial) până la $2,68 \pm 0,20$ mmol/l (peste 6 luni de tratament) și până la $2,64 \pm 0,19$ (peste 12 luni de tratament) ($< 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu concentrația colesterolului LDL peste 6 luni de tratament). Este necesar de menționat apariția diferenței statistic veridice între loturile de pacienți I și II referitor la nivelul colesterolului, LDL peste 12 luni de supraveghere ($p \approx 0,005$) (tab. 3).

Nivelul colesterolului HDL nu s-a schimbat statistic veridic nici într-un lot studiat pe parcursul întregii perioade de supraveghere. În lotul I colesterolul HDL s-a redus statistic nesemnificativ de la $1,20 \pm 0,07$ mmol/l (inițial) până la $1,19 \pm 0,08$ mmol/l (peste 6 luni) și până la $1,19 \pm 0,08$ mmol/l ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). În lotul II am observat o tendință de creștere a colesterolului HDL de la $1,23 \pm 0,07$ mmol/l (inițial) până la $1,25 \pm 0,07$ mmol/l (peste 6 luni de tratament) și până la $1,29 \pm 0,07$ mmol/l ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). Astfel, nici la o distanță de 12 luni nu a fost realizată o diferență statistic veridică între loturile supravegheate ($p \approx 0,32$). Nivelul trigliceridelor a rămas, practic, neschimbat în lotul I pe parcursul perioadei de supraveghere, fiind de $1,90 \pm 0,13$ mmol/l (inițial), $1,89 \pm 0,14$ mmol/l (peste 6 luni)

și devine de $1,89 \pm 0,13$ mmol/l ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). În același timp, în lotul II am observat o modificare statistic veridică a concentrației trigliceridelor: nivelul lor s-a redus de la $1,82 \pm 0,13$ mmol/l inițial până la $1,46 \pm 0,13$ mmol/l peste 6 luni și în continuare – până la $1,38 \pm 0,15$ mmol/l ($< 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu concentrația trigliceridelor peste 6 luni de tratament). Valorile $p \approx 0,008$ au fost realizate, comparându-se concentrația trigliceridelor între 2 loturi, peste 12 luni de tratament (tab. 3).

Valorile tensiunii arteriale pulsatile s-au micșorat mai mult în primul lot de pacienți (fără tratament hipolipemiant), cu o scădere înregistrată de la $54,84 \pm 2,21$ mm Hg (inițial) până la $46,62 \pm 3,86$ mm Hg (peste 6 luni) și până la $47,76 \pm 5,30$ mm Hg (peste 12 luni) ($p < 0,01$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu concentrația colesterolului total peste 6 luni de tratament). În lotul II, de asemenea, am determinat o reducere statistic semnificativă a presiunii arteriale pulsatile de la $54,82 \pm 1,69$ mm Hg (inițial) până la $50,00 \pm 2,25$ mm Hg (peste 6 luni) și până la $51,52 \pm 3,66$ (peste 12 luni) ($p < 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu tensiunea arterială pulsatilă peste 6 luni de tratament). Cu toate că în lotul II (care a administrat tratament hipolipemiant) reducerea tensiunii arteriale pulsatile a fost mai mică, decât în lotul I, această diferență nu a atins o veridicitate statistică ($p \approx 0,56$). Ca și la distanța de 6 luni, peste un an de la tratamentul anti-congestional am depistat o ameliorare statistic semnificativă a C1 (elasticității arterelor mari) în ambele loturi. Această modificare poate fi interpretată ca un rezultat al ameliorării hemodinamicii la administrarea tratamentului complex al insuficienței cardiace congestive. Valorile C1 s-au majorat în primul lot de la $13,87 \pm 0,62$ ml/mmHg x100 (inițial) până la $14,44 \pm 0,51$ ml/mmHg x100 (peste 6 luni) și până la $14,72 \pm 0,92$ ml/mm Hg x1 00 (peste 12 luni) ($p < 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu C1 (elasticitatea arterelor mari) peste 6 luni de tratament). În lotul II (care a administrat tratament cu statine) C1 (elasticitatea arterelor mari) s-a majorat de la $13,44 \pm 0,80$ ml/mm Hg x 100 (inițial) până la $16,35 \pm 0,56$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni) și în continuare până la $17,44 \pm 0,85$ ml/mm Hg x 100 (peste 12 luni) ($p < 0,01$ versus valorile inițiale, $p < 0,05$ în comparație cu C1 (elasticitatea arterelor mari) peste 6 luni de tratament). Suplimentar, am observat diferența statistic veridică între ambele loturi, egală cu $p \approx 0,04$ (tab. 3).

O evoluție similară a demonstrat că și C2 (elasticitatea arterelor mici), care a crescut în lotul I de la $5,02 \pm 0,64$ ml/mm Hg x1 00 (inițial) până la $6,71 \pm 0,50$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni de tratament) și a devenit de $6,56 \pm 0,77$ ml/mm Hg x 100 (peste 12 luni de tratament) ($p < 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu C2 (elasticitatea arterelor mici) peste 6 luni de tratament). În lotul II tratamentul suplimentar cu statine a permis obținerea unei ameliorări suplimentare a C1. Elasticitatea arterelor mici a crescut de la $4,62 \pm 0,87$ ml/mm Hg x 100 (inițial) până la $8,32 \pm 0,61$ ml/mm Hg x 100 (peste 6 luni de tratament) și până la $9,37 \pm 0,86$ ml/mm Hg x 100 ($p < 0,05$ versus valorile inițiale, $p > 0,05$ în comparație cu C2 (elasticitatea arterelor mici) peste 6 luni de tratament. La

distanța de 12 luni după inițierea tratamentului hipolipemiant am înregistrat o diferență statistic veridică între loturile de pacienți studiate, referitor la valorile C2 ($p \approx 0,02$) (tab. 3).

În același timp modificările RVP (rezistenței vasculare periferice) nu au fost statistic veridice nici într-un lot studiat. Acest parametru s-a majorat pe parcursul primelor 6 luni de tratament de la $1276,22 \pm 241,42$ dynes x sec/cm⁵ (valorile inițiale) până la $1431,16 \pm 63,45$ dynes x sec/cm⁵ (peste 6 luni de tratament) și în continuare s-a redus până la $1066,19 \pm 78,22$ dynes x sec/cm⁵ (peste 12 luni de tratament) în lotul I ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile), iar modificările rezistenței vasculare periferice în lotul II au fost următoarele: o creștere inițială de la $1108,35 \pm 76,63$ dynes x sec/cm⁵ până la $1224,53 \pm 150,74$ dynes x sec/cm⁵ (peste 6 luni) cu o reducere ulterioară până la $1005,57 \pm 46,83$ dynes x sec/cm⁵ (peste 12 luni) ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). Diferența dintre loturile studiate, la fel, nu a fost statistic veridică ($p \approx 0,51$). Valorile RVPi (indicii de rezistență vasculară periferică) au suportat o evoluție similară cu cele ale RVP. În lotul I RVPi a crescut inițial de la $2396,24 \pm 357,45$ dynes x sec/cm⁵/m² până la $2857,45 \pm 362,71$ dynes x sec/cm⁵/m² (peste 6 luni) cu o scădere consecutivă până la $2090,17 \pm 161,93$ dynes x sec/cm⁵/m² ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile). În lotul II acest indice s-a majorat de la $2133,27 \pm 99,56$ dynes x sec/cm⁵/m² (inițial) până la $2338,52 \pm 265,33$ dynes x sec/cm⁵/m² (peste 6 luni) cu o reducere consecutivă până la $1917,90 \pm 92,42$ dynes x sec/cm⁵/m² (peste 12 luni) ($p > 0,05$ pentru toate comparațiile) (tab. 3).

Discuții

Luând în considerație riscul cardiovascular, cu certitudine, sporit la pacienții cu ateroscleroză, este important de determinat medicamentele cu acțiune favorabilă asupra elasticității arteriale [2]. Medicația antihipertensivă reprezintă, indiscutabil, prima linie în realizarea efectului pozitiv asupra elasticității arteriale [4]. Rolul terapiei hipolipemiante în ameliorarea elasticității arteriale este la moment o problemă în discuție, atât din punct de vedere teoretic (mecanismele concrete de realizare), cât și practic (prezența efectului *in vivo*, caracterul și posologia preparatelor hipolipemiante) [5]. La pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică globală, cauzată de cardiopatie ischemică, problema tratamentului hipolipemiant capătă și altă dimensiune: într-un șir de studii epidemiologice este dovedit faptul că la acest lot de pacienți nivelul redus de colesterol total este asociat cu riscul letal sporit [2]. În discuții pe marginea acestei teme, unii savanți au presupus, că această situație paradoxală este generată de influența patologiilor grave asociate, iar reducerea colesterolului la persoanele cu nivelul lui sporit, totuși, contribuie la reducerea riscului cardiovascular global. Ameliorarea elasticității arteriale sub influența medicamentelor antiaterosclerotice, mai ales a statinelor, care au constituit între timp tratamentul de bază al pacienților cu cardiopatie ischemică, potențial oferă o posibilitate de reducere a riscului cardiovascular, suplimentară la cel asociat cu diminuarea nivelului de colesterol total, fracțiilor lui asociate cu lipoproteine cu densitate moleculară mică și trigliceridelor [4, 5]. Studiile efectuate în domeniu au demonstrat prezența

Tabelul 3

Caracteristica loturilor analizate peste 12 luni de supraveghere

Indice	Lotul I nr = 21 (fără tratament hipolipemiant)	Lotul II nr = 21 (cu tratament hipolipemiant)	P (veridicitatea statistică)
TAS, mm Hg	128,24 ± 5,24	130,09 ± 4,80	0.80
TAD, mm Hg	80,48 ± 1,34	78,57 ± 3,39	0.69
TAP, mm Hg	47,76 ± 5,30	51,52 ± 3,66	0.56
FE, %	42,89 ± 0,87	42,65 ± 1,23	0.88
Indicele cardiac, l/m ²	4,15 ± 0,35	4,19 ± 0,27	0.93
Indicele masei miocardului ventriculului stâng, g/m ²	175,19 ± 5,79	191,35 ± 7,29	0.09
Indicele hipertrofiei	0,323 ± 0,009	0,326 ± 0,006	0.84
Indicele perfuziei miocardice	0,49 ± 0,01	0,53 ± 0,02	0.12
Colesterolul total, mmol/l	5,62 ± 0,29	4,44 ± 0,30	0.008
Colesterolul LDL, mmol/l	3,50 ± 0,22	2,64 ± 0,19	0.005
Colesterolul HDL, mmol/l	1,19 ± 0,08	1,29 ± 0,07	0.32
Trigceride, mmol/l	1,89 ± 0,13	1,38 ± 0,15	0.008
C1, ml/mmHg x100	14,72 ± 0,92	17,44 ± 0,85	0.04
C2, ml/mmHg x100	6,56 ± 0,77	9,37 ± 0,86	0.02
RVP, dynes x sec/cm ⁵	1066,19 ± 78,22	1005,57 ± 46,83	0.51
RVPI, dynes x sec/cm ⁵ /m ²	2090,17 ± 161,93	1917,90 ± 92,42	0.36

Notă: TAS – tensiunea arterială sistolică; TAD – tensiunea arterială diastolică; TAP – tensiunea arterială pulsatilă; IMC – indicele masei corporale; FE – fracție de eiecție; C1 – elasticitatea vaselor mari; C2 – elasticitatea vaselor mici; RVP – rezistența vasculară periferică; RVPI – indicele de rezistența vasculară periferică.

unui efect pozitiv al tratamentului hipolipemiant cu statine [1, 3]. Rezultatele cercetării actuale demonstrează prezența unui efect pozitiv al tratamentului cu statine la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă referitor la indicii elasticității arterelor mari și mici. În același timp, rezistența vasculară periferică și indicele de rezistență vasculară periferică nu au fost influențate în mod independent de terapia cu statine.

Concluzii

Tratamentul cu statine la pacienții cu insuficiență sistolică globală a demonstrat prezența unui efect benefic asupra elasticității arteriale, care corelează cu ameliorarea în spectrul lipidic. În rezultatul administrării statinelor ameliorarea elasticității arterelor mici și mari s-a înregistrat începând cu 6 luni de tratament și au persistat la distanța de 12 luni de supraveghere, ceea ce demonstrează stabilitatea efectului pozitiv realizat. Păstrarea omogenității loturilor referitor la parametrii hemodinamicii centrale și indicii clinici la distanța

de 6 și 12 luni de supraveghere susține caracterul independent al efectelor pozitive ale terapiei hipolipemiante cu statine asupra elasticității arteriale vizavi de tratamentul convențional al insuficienței cardiace congestive.

Bibliografie

1. Akgullu C, Ozdemir B, Yilmaz Y, et al. Effect of intensive statin therapy on arterial elasticity in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2008;63(4):467-71.
2. Kurpesa M, Tymięski M, Trzos E, et al. Influence of prolonged statin therapy on the arterial distensibility in stable ischemic heart disease. *Przegl. Lek.* 2005;62(4):210-3.
3. Raison J, Rudnichi A, Safar M. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterolaemia: a preliminary study. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16(10):705-10.
4. Sinha A, Mehta J. Modulation of atherosclerosis, blood pressure and arterial elasticity by statins. *Adv. Cardiol.* 2007;44:315-30.
5. Xue L, Xu W, Xu J, et al. Effect of cholesterol lowering on stiffness of aortic and femoral arterial walls in rabbits on a high fat diet. *Chin Med J.* 2009;122(12):1444-8.

Cytoprotective activity of Phenovine in mitogen-activated Jurkat cells

L. Ratiani, I. Chkhikvishvili, *M. Dgebuadze, T. Ratiani,
G. Sharashenidze, N. Intskirveli, T. Sanikidze

Department of Anatomy, Tbilisi State Medical University
33, Vaja Pshavela Street, 0177, Tbilisi, Georgia

*Corresponding author e-mail: illusion_ia2001@yahoo.com

Manuscript received February 19, 2012; revised April 03, 2012

Abstract

The aim of the study: to establish the cytoprotective ability of the application of Phenovine to mitogen-activated Jurkat cells' modeling systems. Experiments were conducted on intact and PHA-stimulated Jurkat cells and in conditions of cocubation of intact and PHA-stimulated cells. Cytoprotective activity of Phenovine was established according to coefficients of viability of the cells and apoptosis intensity, calculated on the basis of the data from the MTT test. Based on the analysis of experimental data, it was concluded that the viability of Jurkat cells decreases (apoptosis intensity increases), while the rising ratio of activated and nonactivated cells in the incubation medium ($[Jurkat]_{PHA}/[Jurkat]_{intact}$). Therefore, Phenovine increases viability of PHA-stimulated Jurkat cells and prevents their apoptosis.

Key words: Phenovine, mitogen-activated Jurkat cells.

Цитопротекторная активность феновина в митоген-активированных клетках Jurkat

Целью работы явилось исследование цитопротекторной активности феновина на митоген-активированных клетках Jurkat. Эксперименты проводились на интактных, PHA-стимулированных клетках Jurkat и в условиях совместной инкубации интактных и стимулированных клеток. Цитопротекторная активность феновина определялась по значению коэффициентов жизнеспособности клеток и интенсивности их апоптоза, которые рассчитывались из данных МТТ теста. На основании анализа результатов исследования сделано заключение, что жизнеспособность клеток Jurkat уменьшается, интенсивность апоптоза увеличивается, с увеличением соотношения PHA-стимулированных и не стимулированных клеток Jurkat в среде инкубации ($[Jurkat]_{PHA}/[Jurkat]_{интактные}$). Феновин увеличивает жизнеспособность PHA-стимулированных клеток Jurkat и предотвращает апоптоз.

Ключевые слова: феновин, митоген-активированные клетки Jurkat.

Introduction

Presently, much interest is focused on the autoimmune mechanism of atherosclerosis. It is known that infiltration of atherosclerotic plaques which is activated by T lymphocytes, occurs at an early stage and cytokines produced by those lymphocytes are actively involved in the inflammatory process [3, 6, 7, 8, 12]. Balance between pro- and anti-inflammatory cytokines may play crucial role in the progression of atherosclerosis. Pro-inflammatory cytokines are, hence, considered to be pro-atherogenic, anti-inflammatory-anti-atherogenic cytokines; and reduced production of anti-inflammatory cytokines results in impaired clearance of apoptotic cell debris. It also should be mentioned that the over abundance of reactive oxygen species (ROS) may induce apoptosis or necrosis in many cell types, which can cause tissue injury [1]. Apoptosis in activated T lymphocytes occurs at the same time as the over abundance of ROS and activation of MAP (mitogen-activated protein) kinases; apoptotic microparticles accumulate in the lipid core of atherosclerotic plaques, as a result of reduced capacities to clear of apoptotic cells with foam macrophages in an oxidant-rich environment [2].

The intensively proliferated Jurkat leukemic T cell line (human leukemic cell culture) is widely used in scientific

and therapeutic research, as the human T lymphocyte pattern [4, 5, 9, 13]. Jurkat line has been extensively studied as a model system for understanding the conditions involving T cell activation. The latter is commonly determined by IL-2 secretion, which promotes T cell proliferation. The Jurkat T cell line, stimulated by phytohemagglutinine or Con A, is capable to produce 100 to 300 times as much IL-2 as lectin-stimulated normal human peripheral blood lymphocytes. The Jurkat cell derived from IL-2 has the capability to induce proliferation of antigen-stimulated human effector cells in vitro. Therefore, the Jurkat cell model system is a valuable reagent for researchers interested in proliferation T clonal human lymphocytes of various antigen and effector specificity, and in particular, the effect of potentially anti-atherogenic medications on cytokines and atherosclerosis-associated auto-antigenes such as oxidized LDL, Heat Shock protein, cardiolipine, and b-2-glycoproteine.

The autoimmune concept of atherosclerosis pathogenesis has been followed by a novel and promising strategy of atherosclerosis treatment and prevention, which occurs in the suppression of proatherogenic immune factors and the activation of atheroprotective immune factors. Consequently, the preparations capable of stabilizing immune cells may

only be effective for the treatment and prevention of atherosclerosis.

An extensive volume of basic clinical and experimental research proves the beneficial effects of the antioxidant, immunomodulatory therapy of atherosclerosis. In recent years in modern medicine great attention has been paid to natural antioxidant compounds taken from vegetables. The protective effect of polyphenols in cardiovascular diseases is due to the antioxidant and antiradical properties of these compounds [4], their ability to act as chelates for metals with alternating valency, to have an effect on the activity of the cellular detoxing system (superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase), and to inhibit ROS-generating enzymes (xanthine oxidase, NADPH-oxidase). Protective effect of red vine polyphenol, rezveratrol against oxLDL toxicity in endothelial cells is a well known phenomenon [11]. Though many aspects of phenol activity are still to be specified and elucidated. The application of Phenovin (registration¹ P-000268, "Pharmipecs" Ltd for i/p "Irakli Chkhikvishvili – ITA"), synthesized in Georgia from bioactive phenol compounds (flavonoids, phenylpropanoids, stable phytoalexin from grape peel reserves?), is characterized by antioxidant, hypolipidemic, thrombotic, and fibrinolytic properties.

The aim of the study: to establish the cytoprotective ability of the application of Phenovine on mitogen-activated Jurkat cells' modeling systems.

Material and Methods

Cell culture: research was conducted on human leukemic mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany). Cells were proliferated in the bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) contained in a medium at 37°C T and 5% CO₂ moisture. Experiments were carried out on cell at 0.3 – 0,6 x 10⁶ concentration in 1ml of medium. The following series of experiments were implemented:

- 1) Jurkat cells were pre-stimulated through incubation with 50, ug/ml PHA at 37° for 5 min;
- 2) PHA-prestimulated Jurkat cells cultured for 24 hours alone;
- 3) PHA-prestimulated Jurkat cells cultured for 24 hours mixed with non-stimulated Jurkat cells;
- 4) PHA-prestimulated Jurkat cells cultured for 24 hours mixed with non-stimulated Jurkat cells and Phenovine (LTD Irakli Chkhikvishvili) in a dose of 0.2 µg/100 microlitre suspensions.

Modelling of Activation-induced cell death

Jurkat cells pre-stimulated with phytohaemagglutinin (PHA) induced the death of non-activated Jurkat cells. Time-course analysis revealed that PHA-stimulated Jurkat cells quickly release a toxic molecule in the medium following a biphasic pattern, with maximal cytotoxic activities [10]. This data indicates the activation-induced cell death (AICD) in Jurkat cells.

The Jurkat cells (4 x 10⁵ cells/ml) were pre-stimulated through incubation with 50, ug/ml PHA at 37° for 5 min. PHA was then removed by brief centrifugation in cells that had been washed three times with RPMI-1640, re-suspended in a complete medium, seeded in flat-bottom 96-well plates (25000 cells/well) and cultured for 24 hours alone or mixed with different concentration of non-stimulated Jurkat cells and Phenovine. We tested the toxicity of non-activated Jurkat cells with the MTT method.

The assessment MTT test of cells proliferation activity (viability)

We incubated cell suspended (2 x 10⁶ cell/ml) in a growth medium (PRMI-1640 + 10% calf embryonic serum (sigma) + 1% penicillin+streptomycin) (together with hydrogen peroxide and antioxidant preparations) for 37°C in 5% CO₂ atmosphere. After this, the incubation period suspension was centrifugated at 1500 G for 5 minutes. MTT (3-(4,5-dimethylthiazol -2)-2,5- diphenyltetrazolium bromide) the (Sigma) solution was added to sedimented cells (30 microliter for 100 microlitre suspension; MMT was diluted in buffer) (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7.4) in dose of 2.5 mg for each MTT 300 microliter buffer) and incubated for 4 hours at 37°C in a 5% CO₂ condition. After the incubation we carefully took supernatant and added a 100% dimethyl sulfoxide (DMSO) dilutant to a 100 microliter.

Absorption was measured at spectrophotometer at a 570 nm wave-length. Through the research of suspension we determined that the average rate of measurement, divided by the average rate of control (separately for soil) calculates the coefficient of proliferation through the following formula:

$$K = A_{\text{trial}}/A_{\text{control}}$$

In cytotoxicity tests using the MTT detection method, target cell death was calculated as follows (10):

$$\% \text{ of target cell death} = (A_{550 \text{ (effectors + targets)}} - A_{550 \text{ (effectors)}}) / A_{550 \text{ (targets)}} \times 100$$

We determined the rate of absorbance of effector or target cells as 550 nm (A550) through separate cultures containing either effector or target cells alone.

We conducted statistic processing of the obtained results according to the SPSS 11.0 program. A student's t-test was used for the analysis of differences between means and the change of the p value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results and Discussion

In table 1 the research results show the Jurkat cells' viability (MMT test) of both PHA-stimulated Jurkat cells alone and intact Jurkat cells incubated with PHA-stimulated Jurkat cells. As it was revealed, the viability of PHA-stimulated Jurkat cells is decreased statistically significant in comparison with viability of deactivated cells; in the case of co-incubation of intact Jurkat cells with PHA-stimulated Jurkat cells, there viability decreases with the rising ratio of activated and deactivated cells $[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}}$.

Table 1

Jurkat cells viability (MMT test)

		24 hour	
Area		0.10 ± 0.02	K
Jurkat		0.52 ± 0.06	1
Jurkat+PHA		0,27 ± 0,04	0.41*
Jurkat+PHA	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,11$ (10%/90%)	0.47 ± 0.09	0.88
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,25$ (20%/80%)	0.46 ± 0.05	0.86
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,43$ (30%/70%)	0.41 ± 0.05	0.73*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 0,67$ (40%/60%)	0.43 ± 0.04	0.79*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 1$ (50%/50%)	0.37 ± 0.06	0.64*
	$[\text{Jurkat}]_{\text{PHAact}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 1,5$ (60%/40%)	0.39 ± 0.054	0.69*

* – Statistical significance according intact Jurkat cells.

Table 2 there shows the data of the influence of Phenovine on the viability of PHA-stimulated and coincubated intact + PHA-stimulated Jurkat cells (MMT test results). It was revealed, that Phenovine increases the viability of intact cells (by 22%) and PHA-stimulated Jurkat cells (by 60%).

In case of coincubation of intact Jurkat cells with PHA-stimulated Jurkat cells, Phenovine increases the viability 100%. In contrast, the viability decreases with the rising ratio of activated and non-activated cells $[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}}$.

Table 3 shows the data of the established influence of Phenovine on the intensity of apoptosis in the intact Jurkat cells mixed with PHA-stimulated Jurkat cells. As shown in table 3, prestimulated Jurkat cells induced the death of their non-activated counterparts. The percentage of cell death increased with the effector to target ratio. Phenovine prevents cell apoptosis by 20%-s.

Table 2

Influence of Phenovine on the viability of PHA-stimulated and coincubated intact+ PHA-stimulated Jurkat cells (MMT test results)

	Intact		Phenovine	
	I	K	I	K
Area	0.10 ± 0.02			
Jurkat	0.524 ± 0.062	1	0.617 ± 0.037	1.22**
Jurkat+PHA	0.273 ± 0.040	0.41*	0.447 ± 0.058	2.01**
$[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 3/2$	0.394 ± 0.054	0.69*	0.624 ± 0.039	0.67***
$[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 2/3$	0.434 ± 0.044	0,79*	0.657 ± 0.023	1.78**
				1.0
				1.67**
				1,1

* – Statistical significance according intact Jurkat cells.

** – Statistical significance between Jurkat cells bioviability with/without Phenovine.

*** – Statistical significance according intact Jurkat cells + Phenovine.

Table 3

Influence of Phenovine on the intensity of apoptosis intact Jurkat cells mixed with of PHA-stimulated Jurkat cells (MMT test results)

	Intact %	Phenovine %
$[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 2/3$ (40% + 60%)	60%	40%
$[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}} = 3/2$ (60% + 40%)	50%	28%

Conclusion

The viability of Jurkat cells decreases (apoptosis intensity increases) with the rising ratio of activated and nonactivated cells $[\text{Jurkat}]_{\text{PHA}}/[\text{Jurkat}]_{\text{intact}}$.

P – Phenovin increases the viability of PHA-stimulated Jurkat cells and prevents their apoptosis.

Bibliography

1. Aikawa T, Shinzawa K, Tanaka N, Tsujimoto Y Noxa is necessary for hydrogen peroxide-induced caspase-dependent cell death. *FEBS Lett.* 2010.
2. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 2002;144(5):811.
3. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1995;91(9):2488-96.
4. Curin Y, Andriantsitohaina R. Polyphenols as potential therapeutical agents against cardiovascular diseases. *Pharmacol Rep.* 2005;57(Suppl):97-107.
5. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res.* 2005;54(7):273-80.
6. Germolec DR, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol.* 2010;598:53-73.
7. Kishikawa H, Shimokama T, Watanabe T. Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherogenesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;423(6):433-42.

8. Libby P, Pober JS, Swanson SJ, et al. Arteriosclerosis in transplanted hearts: too much and too soon. *Can J Cardiol.* 1991;7(3):11-12.
9. Liu H, Fu RY, Liao QK, et al. Valproic acid induced intracellular GSH-redox imbalance and apoptosis of leukemic cells resistant to dexamethasone and doxorubicin *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009;40(1):133-7.
10. Martinez-Lorenzo MJ, ALAVA MA, ANEL A, et al.. Release of preformed Fas ligand in soluble form is the major factor for activation-induced death of Jurkat T cells. *Immunology.* 1996;89:511-517.
11. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med.* 2002;8(11):1211-7.
12. Yu BL, Wang SH, Peng DQ, et al. HDL and immunomodulation: an emerging role of HDL against atherosclerosis. *Immunol Cell Biol.* 2010;12.
13. Wang Y, Chen Y, Chen Z, et al. Gambogic acid induces death inducer-obliterator 1-mediated apoptosis in Jurkat T cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(3):349-354.

Acknowledgment

Study was financed by Grant 383 of Rustaveli Scientific Foundation, Georgia.

Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe 2009 AH₁N₁

V. Botnaru, *D. Chesov, O. Munteanu, D. Rusu, S. Popa

¹Department of Internal Medicine, Medical Clinic No 2 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University 29, Nicolae Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373 22 899044, chesov.dumitru@gmail.com
 Manuscript received December 23, 2011; revised February 02, 2012

Prognostic scores in the context of severe 2009 AH₁N₁ influenza pneumonias

In this paper we analyzed the applicability of the classical prognostic scores – PSI, CURB65, CRB65, and ADROP used for evaluating community acquired pneumonia in patients during 2009 with AH₁N₁ influenza complicated with severe pneumonia. The analyzed scores were retrospectively applied to a prospective cohort of 75 fatal cases with requirement for invasive mechanical ventilation (IMV). All scores showed a very low sensitivity in scores' classes corresponding to severe pneumonia, when used for prediction of deathfatal cases (PSI > IV – 20%; CURB65 > 3 – 33.3%; CRB65 > 2 – 53.3; ADROP > 4 – 6.7%), as well as the need for IMV (PSI > IV – 17.2%; CURB65 > 3 – 44.8%; CRB65 > 2 – 10.3%; ADROP >4 – 3.4%). Thus, we concluded by analyzing the scores that the probability of death and the need for IMV was underestimated in patients with severe influenza pneumonia.

Key words: influenza pneumonia, prognostic scores, CUBR65, CRB65, ADROP, PSI.

Прогностические шкалы в контексте гриппозных пневмоний 2009 AH₁N₁ с тяжелым течением

В представленной работе анализируется применимость классических прогностических шкал (PSI, CURB65, CRB65, ADROP, используемых при оценке тяжести внебольничной пневмонии) у пациентов с гриппом 2009 AH₁N₁ осложненным пневмонией с тяжелым течением. Проанализированные шкалы были ретроспективно применены к проспективно сформированной когорте, состоящей из 75 случаев тяжелых больных, 2009 AH₁N₁ гриппозных пневмоний, для оценки вероятности наступления смерти или необходимости применения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Все шкалы показали очень низкую чувствительность, в классах соответствующих тяжелой пневмонии, при использовании для оценивания вероятности смерти (PSI > IV – 20%; CURB65 > 3 – 33,3%; CRB65 > 2 – 53,3; ADROP > 4 – 6,7%), или необходимость ИВЛ (PSI > IV – 17,2%; CURB65 > 3 – 44,8%; CRB65 > 2 – 10,3%; ADROP > 4 – 3,4%). Полученные результаты доказывают недооценивание проанализированными шкалами вероятности смерти и необходимости применения ИВЛ у больных с тяжелой гриппозной пневмонией.

Ключевые слова: гриппозная пневмония, прогностические шкалы, CUBR65, CRB65, ADROP, PSI.

Introducere

Virusul gripal 2009 AH₁N₁ continuă să fie cel mai frecvent subtip viral izolat pe parcursul ultimelor sezoane gripale [1]. Posibilitatea evoluției nefaste, adesea fulminante, a infecției gripale 2009 AH₁N₁, suprapusă afluxului masiv de pacienți în perioadele de epidemie, impune necesitatea aplicării unor instrumente prognostice ce ar permite diferențierea promp-

tă a pacienților cu un risc sporit pentru evoluția nefastă a gripei. Deși scorurile prognostice clasice aplicate în cazul pneumoniilor comunitare (PC) au fost elaborate și validate pentru pneumoniile bacteriene, aplicarea acestora pare a fi argumentată și la pacienții cu pneumonii gripale.

În prezenta lucrare ne-am propus să analizăm aplicabilitatea scorurilor prognostice clasice de evaluare a pneumoniilor

comunitare (PSI, CURB65, CRB65, ADROP) la pacienții cu gripă 2009 AH₁N₁, complicată cu pneumonie cu o evoluție severă.

Material și metode

Studiul a fost realizat în cadrul Clinicii medicale nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu”, desfășurarea acestuia fiind aprobată de către Comitetul de etică al instituției. În cadrul cercetării scorurile analizate au fost aplicate retrospectiv subiecților unei cohorte prospective, internați în perioada noiembrie 2009 – martie 2010 în Spitalul Clinic Republican (SCR) cu diagnosticul de pneumonie gripală 2009 AH1N1 cu evoluție severă. Cercetarea a inclus 75 de subiecți adulți, la care infecția gripală a fost confirmată în baza rezultatului pozitiv al real-time PCR la virusul gripal 2009 AH1N1 al frotiului nazo-faringian sau aspiratului bronho-alveolar, coroborat cu datele anamnestic-epidemiologice ale pacientului. Diagnosticul de pneumonie a fost stabilit în baza criteriilor protocolului clinic național în vigoare. Scorurile prognostice au fost aplicate pentru a evalua retrospectiv posibilitatea survenirii decesului pacientului pe parcursul internării și necesitatea aplicării ventilației mecanice invazive (VMI). La calcularea scorurilor au fost utilizate valori ale indicilor clinici și de laborator înregistrate la momentul internării în SCR, cota datelor lipsă constituind 1,3%. În atare cazuri, a fost acceptată prezumpția includerii acestora în limitele normei. Pentru evaluare au fost selectate două scoruri clasice, grație aplicabilității clinice frecvente, PSI și CURB65, precum și două adaptări ale celui din urmă – CRB65 și ADROP.

Scorul PSI (Pneumonia Severity Index) – stratifică bolnavii cu pneumonii în cinci clase prognostice, care reflectă riscul survenirii decesului. Clasificarea are la bază evaluarea a două criterii demografice (vârsta și genul), prezența comorbidităților majore, devierilor unor indici clinici și de laborator, precum și a epanșamentului pleural lichidian la examenul radiografic [2].

Evaluarea probabilității evoluției fatale a pneumoniei prin scorul CURB65 implică analiza a cinci indici: confuzia; ureea > 7 mmol/l; frecvența respirației > 30/min; tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau cea diastolică < 60 mm Hg și vârsta > 65 ani, conferindu-i fiecăruia, în cazul prezenței, câte un punct [3]. Necesitatea unui instrument prognostic de evaluare a pacienților cu PC aplicabil și la nivelul asistenței medicale primare, a condus la elaborarea scorului CRB65 [4], obținut prin excluderea valorilor ureei din scorul clasic CURB65.

O alternativă a CURB65, în sensul criteriilor evaluate, o reprezintă scorul ADROP (Age; Dehydration, Respiratory failure, Orientation, Pressure). Fiind elaborat de Societatea Niponă de Respirologie, scorul evaluează vârsta (bărbați > 70 ani, femei > 75 ani), gradul de deshidratare (ureea serică > 7,4 mmol/l), insuficiența respiratorie (SaO₂ < 90% sau PaO₂ < 60 mm Hg); dereglările de orientare (confuzie) și hipotensiunea (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg) [5].

Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca și valori procentuale sau mediane cu intervalul

dintre cuartile (QI). Compararea diferențelor dintre variabilele grupurilor cu diferite valori ale scorurilor a fost efectuată utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher. Comparațiile multiple au fost efectuate prin intermediul testului Kruskal-Wallis. Pentru fiecare dintre scorurile analizate au fost calculate sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (PPV) și valoarea predictivă negativă (NPV), cu indicarea intervalelor de încredere (95% CI). Pentru indicii de performanță a fiecărui scor au fost construite curbele ROC (Receiver Operating Characteristic) și calculată aria de sub curbă (AUC – area under curve). Pentru a aprecia diferențele statistice dintre AUC a fost utilizat testul Hanley-McNeil.

Analiza ROC (receiver operating curve) reprezintă o metodă fundamentală în evaluarea unui test clinic sau instrument prognostic. Construirea curbei ROC permite a selecta valoarea critică cu sensibilitate și specificitate optimă (pragul de decizie) a testului evaluat. Curba ROC rezultă din reprezentarea grafică a ratei adevărat pozitive (sensibilității) funcție de cea fals negativă (1 – specificitatea) pentru valorile critice ale unei variabile (test). Astfel unei sensibilități înalte îi corespund valori mari pe axa Y a graficului ROC, în timp ce specificității înalte – valori mici pe axa X. Prin urmare, valoarea prag a unui test corespunde punctului cel mai apropiat de colțul de stânga sus al graficului ROC. Analiza curbei ROC, de asemenea, permite a aprecia acuratețea, cu care testul evaluat discriminează subiecții cu și fără patologie, pentru aceasta fiind calculată aria de sub curbă – AUC (area under curve). Interpretarea valorilor AUC se realizează în baza unei scale convenționale după cum urmează: între 0,90-1 – excelent; 0,80-0,90 – bun; 0,70-0,80 – acceptabil; 0,60-0,70 – slab; 0,50-0,60 – nesatisfăcător. AUC egală cu 1 corespunde unui test perfect (100% sensibilitate și 100% specificitate) [6].

Calculul au fost efectuate utilizând softurile Statistica 7.0 și MedCalc 9.6.20.

Rezultate

Trăsătura esențială a cazurilor de boală, incluse în lotul de studiu, a fost dată de evoluția severă a pneumoniei, apreciată la internare de către medicul de gardă în baza semnelor clinice. Aceasta a determinat internarea tuturor subiecților cercetării în secția de terapie intensivă (STI), unde pacienții au urmat tratamentul standard conform Protocolului clinic național „Pneumonia comunitară la adult” și a Ghidului practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou AH1N1. În cazul a 29/75 (38,7%) bolnavi a fost necesară aplicarea ventilației mecanice invazive, iar în 15/75 (20%) cazuri boala s-a finalizat cu deces.

Caracteristicile clinico-demografice ale pacienților sunt prezentate în tabelul 1. Analiza comparativă a parametrilor clinici, radiologici și indicilor de laborator (înregistrați la internare) la pacienții care au necesitat VMI versus cei neventilați a pus în evidență diferențe semnificative în ceea ce privește prezența tahipneei marcate, valorilor crescute ale ureei, statutul mental alterat, caracteristicile radiologice ale afectării pulmonare (extinderea bilaterală, prezența epanșa-

Tabelul 1

Caracteristicile clinico-demografice ale lotului studiat

	Neventilați		Ventilați		p	Supraviețuitori		Decedați		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Număr	46		29			60		15		
Vârsta*	33,5	27-45	32	25-37	0,3	32	26-43	36	31-43	0,5
Bărbați	10	21,7	5	17,2	0,8	13	21,7	2	13,3	0,7
Gravide	14	30,4	13	44,8	0,2	23	38,3	4	26,7	0,5
Comorbidități	23	50	15	51,7	0,2	29	48,3	9	60	0,6
Statut mental alterat	2	4,3	11	37,9	0,001	4	6,7	9	60	0,001
Epanșament pleural	7	15,2	11	37,9	0,03	9	15	15	60	0,001
Afectare bilaterală	32	69,7	29	100	0,001	46	66,7	15	100	0,03
35 < tC° > 40	13	28,3	10	34,5	0,6	18	30	5	33,3	0,8
Ureea > 10 mmol/l	1	2,2	9	31,0	0,001	1	1,7	9	60	0,001
FCC > 130 c/min	1	2,2	1	3,4	1	1	1,7	1	1,5	0,4
FR > 30 r/min	5	10,9	15	51,7	0,001	13	21,7	11	73,3	0,001
TAS < 90 mm Hg	1	2,2	1	3,4	1	2	3,3	0	0	1
TAd < 60 mm Hg	10	21,7	7	24,1	0,5	14	23,3	3	20	1
pH < 7,35	7	15,2	7	24,1	0,4	9	15	5	33,3	0,1
SaO2 < 92 mmHg	9	19,7	28	96,5	0,001	22	29,3	14	93,3	0,001
PaO2/FiO2 < 200	8	17,4	25	86,2	0,001	20	33,3	13	86,7	0,001

* - mediana cu intervalul între cuartile; tC° - temperatura în grade Celsius; FR - frecvența respirației; FCC - frecvența contracțiilor cardiace; TAS - tensiunea arterială sistolică; TAd - tensiunea arterială diastolică.

mentului pleural) și severitatea hipoxemiei exprimată prin SaO2 și PaO2/FiO2. Compararea aceluiași indici la pacienții decedați versus supraviețuitori a demonstrat diferențe semnificative după aceleași variabile. De remarcat faptul că primele trei dintre variabilele amintite sunt precăutate de către toate scorurile analizate în prezentul studiu.

Numărul pacienților decedați și al celor ventilați în diferite clase de risc ale scorurilor analizate sunt prezentate în tabelul 2. Atât rata mortalității, cât și cea de aplicare a VMI crește progresiv în grupurile de risc ale tuturor scorurilor evaluate. Trebuie menționată rata înaltă a deceselor în clasele cu risc mediu ale scorurilor analizate, precum și faptul că în clasele

Tabelul 2

Rata deceselor și aplicării VMI în diferite clase ale scorurilor analizate

	Nr. pacienți	%	Deces	%	VMI	%
CURB65						
Scăzut (0-1)	54	72,0	3	5,6	12	22,2
mediu (2)	15	20,0	7	46,7	12	80,0
înalt (> 3)	6	8,0	5	83,3	5	83,3
p			0,001		0,001	
CRB65						
Scăzut (0)	58	77,3	7	12,1	16	27,6
mediu (1)	12	16,0	4	33,3	9	75,0
înalt (> 2)	5	6,7	4	80,0	4	80,0
p			0,001		0,001	
PSI						
scăzut (< 90 clasa I-III)	61	81,3	4	6,6	17	27,9
mediu (91-130 clasa IV)	11	14,7	8	72,7	9	81,8
înalt (> 130 clasa V)	3	4,0	3	100,0	3	100,0
P			0,001		0,001	
ADROP						
scăzut(0-1)	56	74,7	1	1,8	11	19,6
mediu (2-3)	18	24,0	13	72,2	17	94,4
înalt (> 4)	1	1,3	1	100,0	1	100,0
p			0,001		0,001	

cu risc mediu și scăzut se includ peste 60% din numărul total de decese. Situația este similară și în cazul ratei de aplicare a VMI, astfel peste 80% dintre cazurile, care au necesitat ventilație mecanică invazivă, s-au inclus în clasele cu risc scăzut și mediu.

Evaluarea scorului PSI în vederea prognosticării decesului în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie excelentă (AUC – 0,92). Valori optime ale sensibilității și specificității (73,3% și 95% respectiv) au fost înregistrate pentru clasa III a scorului (valoare prag), acestea fiind însoțite de valori înalte ale PPV și NPV. De menționat că în cazul ridicării valorii prag a scorului de la clasa III la clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare) se înregistrează o scădere dramatică a sensibilității scorului sub 20%. La aplicarea scorului PSI pentru evaluarea necesității aplicării VMI a fost înregistrată o putere discriminatorie semnificativ inferioară celei obținute în cazul prognosticării survenirii decesului (AUC – 0,79), cu o valoare prag a scorului corespunzătoare clasei I a acestuia (sensibilitatea 82,7%; specificitatea 60%). Pentru clasele corespunzătoare pneumoniei severe (PSI IV și V) la fel a fost înregistrată o valoare extrem de redusă a sensibilității – 10,3%.

Scorul CURB65 a demonstrat o putere descriminatorie

excelentă în cazul aplicării pentru prognosticarea posibilității survenirii decesului (AUC – 0,90) și una bună în cazul evaluării necesității în VMI (AUC – 0,80). Valoarea prag a scorului, obținută pentru prognosticarea ambelor complicații evaluate, corespunde clasei 1 a acestuia, iar în cazul alegerii în calitate de valoare prag a claselor corespunzătoare pneumoniei severe (CURB65 > 3) se înregistrează o reducere semnificativă a sensibilității (33,3% pentru prognosticarea survenirii decesului și 17,2% în cazul evaluării necesității aplicării VMI).

Cea mai bună putere discriminatorie în cazul prognosticării ambelor complicații analizate a fost demonstrată pentru scorul ADROP (AUC – 0,91 pentru ambele variabile evaluate). Cu toate acestea, valorile prag obținute ale scorului sunt de un rang mai inferior celor corespunzătoare unei pneumonii severe în interpretarea originală a scorului, pentru cele din urmă, înregistrându-se valori absolut nesatisfacatoare ale sensibilității (6,7% și 3,4%).

Cele mai mici valori ale AUC au fost înregistrate în cazul scorului CRB65 pentru ambele variabile fiind obținute doar o valoare acceptabilă a AUC. Caracteristica sensibilității și specificității ale claselor scorului corespunzătoare pneumoniilor severe sunt la fel joase, deși mai mari comparativ cu celelalte trei scoruri (53,3% pentru survenirea decesului și 44,8% pentru necesitatea aplicării VMI) (tab. 3).

Tabelul 3

Evaluarea performanței scorurilor analizate în prognosticarea survenirii decesului

Valoarea scorului	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
CURB65										
> 1*	80	51,9-95,7	85	73,4-92,9	57,1	34,0-78,2	94,4	84,6-98,8	0,90	0,81-0,95
> 3	33,3	11,8-61,6	98,3	91,1-100	83,3	35,9-99,6	85,5	75-92,8		
CRB65										
> 0*	86,7	59,5-98,3	58,3	44,9-70,9	34,2	19,6-51,4	94,6	81,8-99,3	0,78	0,67-0,87
> 2	53,3	26,6- 78,7	85	73,4-92,9	47,1	23,0-72,2	87,9	76,7-95		
PSI										
> III*	73,3	44,9-92,2	95	86,1-99	78,6	49,2-95,3	93,4	84,1-98,2	0,92	0,84-0,97
> IV	20	4,3-48,1	100	94-100	100	29,2-100	83,3	72,7-91,1		
ADROP										
> 1*	93,3	68,1-99,8	91,7	81,6-97,2	73,7	48,8-90,9	98,2	90,4-100	0,91	0,82-0,96
> 4	6,7	0,2-31,9	100	94-100	100	2,5-100	81,1	70,3-89,3		

* – valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

Discuții

Scorurile de severitate sunt implementate în practica clinică drept instrumente utile în a prognoza evoluția clinică a bolii la pacienții cu PC. Este firesc faptul că nici unul dintre scorurile existente nu oferă acuratețea perfectă în vederea deciderii tacticii de tratament a fiecărui caz de PC. Astfel, aplicarea scorului PSI, pe lângă complexitatea calculării, comportă riscul subestimării severității PC la pacienții tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, supraestimării la vârstnici, neevaluând factorii sociali și comorbiditățile. Aceleași omiteri pot fi remarcate și în cazul scorurilor CURB65 și CRB65. Suplimentar, acestora le scapă evaluarea gradului de hipoxemie, în schimb oferind un calcul simplu aplicabil și în

condițiile asistenței medicale primare sau ale spitalelor mai puțin dotate. Drept alternativă eficientizată a CURB65 (grație evaluării obiective a insuficienței respiratorii) se prezintă scorul ADROP, dar și acesta își menține riscul de subestimare a comorbidităților decompensate [7].

Rezultatele obținute în cadrul prezentului studiu pun în evidență limitările scorurilor clasice de evaluare a pacienților cu PC în cazul aplicării acestora la pacienții cu pneumonii gripale 2009 AH₁N₁ cu evoluție severă. Analiza datelor obținute demonstrează subestimarea de către scorurile analizate (CURB65, CRB65, PSI, ADROP) a severității bolii. Astfel, ratele complicațiilor evaluate în fiecare dintre clasele de risc sunt mult superioare comparativ cu cele din studiile origi-

Tabelul 4

Evaluarea performanței scorurilor analizate în prognosticarea necesității aplicării VMI

Valoarea scorului	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	PPV	95% CI	NPV	95% CI	AUC	95% CI
CURB65										
> 1*	58,6	38,9-76,5	91,3	79,2-97,6	81	58,1-94,6	77,8	64,3-88	0,80	0,69-0,88
> 3	17,2	5,8-35,8	97,8	88,5-99,9	83,3	31,1-99,8	65,2	52,8-76,3		
CRB65										
> 0*	75,9	56,5-89,7	65,2	49,8-78,6	57,9	40,8-73,7	81,1	64,8-92	0,75	0,63-0,84
> 2	44,8	26,4-64,3	91,3	79,2-97,6	76,5	50,1-93,2	72,4	59-83,4		
PSI										
> I*	82,7	64,2-94,2	65,2	49,8-78,6	60	43,3-75,1	85,7	69,7-95,2	0,79	0,70-0,88
> IV	10,3	2,2-27,4	100	92,3-100	100	29,2-100	63,9	51,7-74,9		
ADROP										
> 0*	96,5	82,2-99,9	73,9	58,9-85,7	70	53,5-83,4	97,1	84,8-99,9	0,91	0,83-0,96
> 4	3,4	0,1-17,8	100	92,3-100	100	50-100	62,2	50,1-73,2		

* – Valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

nale de validare [2, 3, 4, 5]. În cazul acestora, rata deceselor înclasa V a PSI a constituit 27%, iar pentru CURB65>3 nu a depășit 55%, în timp ce în studiul nostru au fost atinse valorile respective de 100%, și 83,3%. De asemenea pentru valorile scorurilor corespunzătoare clasei cu risc sporit de survenire a complicațiilor (deces, necesitate în VMI) s-a obținut o sensibilitate foarte redusă (pentru prognosticarea decesului PSI > IV – 20%; CURB65 > 3 – 33,3%; CRB65 > 2 – 53,3; ADROP > 4 – 6,7%; iar pentru necesitatea aplicării VMI, respectiv – 17,2%; 44,8%; 10,3% 3,4%). La fel, valorile critice ale scorurilor cu sensibilitate și specificitate optime de prognosticare a survenirii complicațiilor (deces, necesitate în VMI) sunt cu un rang mai mic decât în studiile originale. În consecință aplicarea scorurilor analizate la grupul de pacienți studiat impune o eventuală revizuire a algoritmului decizional pe care acestea îl oferă (tab. 4).

Aplicabilitatea redusă a unor dintre instrumentele prognostice discutate la pacienții cu pneumonii 2009 AH1N1 a fost sugerată în unele lucrări din ultima perioadă. Astfel, în studiile publicate de Muller M. et al. [8] și Mulrennan S. et al. [9] se constată rolul redus al CURB65 în evaluarea pacienților spitalizați cu gripă. În același timp în studiul lui Muller M. et al., scorul PSI a demonstrat cele mai bune caracteristici, printre scorurile analizate, în prognosticarea mortalității și internării în STI, acesta fiind recomandat pentru evaluarea pacienților cu gripă în cadrul unei eventuale pandemii gripale. Merită menționat faptul că în studiul citat au fost incluse cazuri gripale de până la apariția noului tip viral 2009 AH1N1. Rezultatele prezentate de Riquelme R. et al. [10], care a analizat cazurile gripale din cadrul pandemiei cu tipul viral 2009 AH1N1, sugerează aplicabilitatea redusă a scorului PSI la pacienții studiați, dar în schimb autorii determină o sensibilitate acceptabilă pentru CRB65.

Un scor prognostic eficient trebuie să posede o sensibilitate înaltă și o bună putere prognostică negativă. Cu toate acestea, chiar și instrumentele prognostice care au aceste caracteristici pot omite un anumit număr de cazuri ce ar necesita îngrijiri corespunzătoare unei pneumonii severe. O astfel de situație

se poate datora faptului că scorul respectiv nu evaluează unii factori cu un potențial impact negativ asupra evoluției pneumoniei sau că criteriul aprobat pentru a defini pneumonia severă nu este unul suficient de sensibil în cazul coortei respective. Ambele explicații sunt plauzibile și în interpretarea rezultatelor studiului nostru. Astfel, nici unul dintre scorurile analizate nu precaută unii factori de risc pentru evoluția nefavorabilă a infecției 2009 AH1N1, descriși în literatură, precum ar fi sarcina, obezitatea, extinderea radiologică bilaterală a afectării pulmonare. În același timp, este cunoscută posibilitatea agravării rapide în evoluția pneumoniilor 2009 AH1N1, astfel încât valoarea scorului apreciată la internare se poate modifica brusc pe parcursul spitalizării, corespunzător se schimbă și perspectiva prognostică oferită de instrumentul respectiv. Astfel, se impune evaluarea riscului evoluției nefaste a bolii nu doar la momentul spitalizării, dar și ulterior pe parcursul internării.

Limitările prezentului studiu sunt date de calcularea retrospectivă a scorurilor analizate, la un lot cumulat prospectiv. Cu toate acestea colectarea standardizată a datelor, aprecierea obiectivă a variabilelor studiate și rata destul de mică a datelor lipsă asigură obiectivitatea rezultatelor obținute. De asemenea, lotul de studiu este unul mai puțin numeros (75 de pacienți) comparat cu cele utilizate în studiile originale de validare (14199 în studiul de validare a PSI semnat de Fine et al.), în același timp acesta este unul destul de semnificativ comparat cu studiile care vizează exclusiv pneumoniile gripale provocate de tipul viral 2009 AH1N1, cu confirmarea etiologiei gripale în baza examenului molecular genetic (70 de pacienți analizați de către Mulrennan S. et al., sau 75 de cazuri în studiul condus de Riquelme R. et al. citat anterior).

Concluzionând, menționăm că scorurile prognostice CURB65, PSI, CRB65, ADROP, subestimează probabilitatea survenirii decesului și necesității aplicării ventilației mecanice invazive la pacienții cu pneumonii gripale severe, astfel că se impune necesitatea evaluării unor alte instrumente prognostice aplicabile la acest grup de bolnavi.

Bibliografie

1. ECDC Surveillance Report Weekly influenza surveillance overview, 10 Oct – 16 Oct 2011 (Week 41) Stockholm, 2011, <http://ecdc.europa.eu>
2. Fine M, Auble T, Yealy D, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 23;336(4):243-50.
3. Lim W, Van der Eerden M, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58: 377-382.
4. Capelastegui A, Espana P, Quintana J, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *EurRespir J.* 2006;27:151-7.
5. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al. Comparison of severity scoring systems A-DROP and CURB-65 for community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2008;(5)731-735.
6. Zweig M, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry.* 1993;39:561-577.
7. Muller M, McGeer A, Hassan K, et al. Evaluation of Pneumonia Severity and Acute Physiology Scores to Predict ICU Admission and Mortality in Patients Hospitalized for Influenza. *PLoS ONE* 5(3): e9563. doi:10.1371/journal.pone.0009563.
8. Mulrennan S, Tempone S, ThianWai Ling I, Pandemic Influenza (H1N1) 2009 Pneumonia: CURB-65 score for predicting severity and nasopharyngeal sampling for diagnosis are unreliable. *PLoS ONE* 5(9):el 2849. doi:10.1371/journal.pone.0012849.
9. Riquelme R, Torres A, Riosco ML, et al. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *EurRespir J.* 2011;38(1):106-111.
10. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-1719.

Spectrul anemiilor în lupus eritematos sistemic la femei

E. Samohvalov

Department of Internal Medicine, Clinic No 3, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
2, Sf. Arhanghel Mihail Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author e-mail: sls@homeofarm.md
Manuscript received: March 15, 2012; revised April 02, 2012

Specter of anemia systematic lupus erythematosus in women

Haematological manifestations are frequently observed in systematic lupus erythematosus (SLE). Anaemia, leukopenia and thrombocytopenia can lead to bone marrow failure or excessive destruction of peripheral cells, both of which may be immune mediated. Anaemia is a common manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. The most common forms of anaemia in these patients are: anaemia of chronic disease (ACD), autoimmune hemolytic anaemia (AHA), iron deficiency anaemia (AD), drug-induced myelotoxicity, and anaemia of chronic renal failure. Other types of anaemia, such as pure red cell aplasia, B12 deficient anaemia, myelofibrosis, sideroblastic anaemia, hemofagocytic syndrome and thrombotic microangiopathy are rarely diagnosed.

Key words: anemia, lupus erythematosus, women.

Спектр анемий при системной эритематозной красной волчанки у женщин

Гематологические проявления часто наблюдаются при системной красной волчанке (СКВ). Анемия, лейкопения и тромбоцитопения могут привести к недостаточности костного мозга, или при чрезмерном разрушении периферических клеток, каждая из которых может быть иммунно опосредованной. Анемия является распространенным проявлением у пациентов с системной красной волчанкой. Наиболее частыми формами анемии у этих больных являются: анемия хронического заболевания, аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА), железодефицитная анемия (ЖДА), лекарственная миелотоксичность и анемии при хронической почечной недостаточности. Другие типы анемии, такие как аплазия красных кровяных клеток, В12 дефицитная анемия, миелофиброз, сидеробластная анемия, гемофагоцитарный синдром и тромботическая микроангиопатия редко диагностируется.

Ключевые слова: анемия, красная волчанка, женщины.

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) – maladie autoimună cu afectare multisistemică, de etiologie necunoscută cu manifestări clinice și paraclinice variate asociate cu hiperproducție de autoanticorpi și cu un potențial fatal major, inclusiv prin

evenimente hematologice, reprezintă un domeniu de interes științific susținut și o problemă cu importante valențe medico-sociale [1, 3].

Anemia este o manifestare frecventă la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES). Cele mai răspândite forme

de anemie la acești pacienți sunt anemia din bolile cronice (ABC), anemia fierodeficientă (AFD), anemia hemolitică autoimună (AHA), anemia din insuficiența renală cronică și mielotoxicitatea indusă de medicamente, care sunt fenomene întâlnite în cadrul LES. Alte tipuri de anemii, cum ar fi aplazia pură de celule roșii (APCR), anemia B12 deficitară (AB12d), mielofibroza, anemia sideroblastică, sindromul hemofagocitic și microangiopatia trombotică sunt forme rare, descrise pe durata lupusului. Anemiile din boală cronică sunt de obicei procese hipoproliferative [7, 2]. Activitatea redusă a eritropoietinei (Epo) este rezultatul producției reduse și rezistenței la acțiunea eritropoietinei asupra celulelor eritroide și joacă un rol important în patogeneza anemiei din boală cronică, observate în diverse boli autoimune. De remarcat că studiile recente au pus în evidență faptul că rezistența la Epo- acțiune în bolile autoimune sistemice poate fi atribuită autoanticorpilor contra eritropoietinei (anti-Epo). Gradul de producere redusă și rezistența la eritropoietină, la pacienții cu LES este ipotetic asociat cu ABC. Reieșind din cele relatate, invocând atât gradul de producere redusă, cât și rezistența la eritropoietină la pacienții cu LES și anemia bolii cronice rămâne incomplet cunoscută. În studiile afișate nu este analizată anemia bolii cronice în concordanță cu manifestările clinice ale acestor pacienți, iar studiile și datele prezentate au fost efectuate pe loturi mici și sunt controversate [5, 8].

În cadrul anemiei bolii cronice se poate determina hiposideremie, în pofida prezenței fierului în depozite și se determină creșterea feritinei serice chiar și în absența fierului din depozite. Cel mai util parametru de diagnostic al ABC pare să fie raportul STfR (receptorii transferinei solubile) /feritină.

Astfel, mecanismul anemiei bolii cronice rămâne incomplet elucidat. Factori multipli sunt atrași în acest proces, incluzând defecte de eliberare a fierului din sistemul reticuloendotelial, captarea fierului de proteine, răspuns inadecvat al eritropoietinei la diferiți stimulatori, efecte supresive ale interleukinelor la eritropoieză [4, 7]. Reieșind din cele relatate, **scopul studiului** a fost determinarea tipurilor de anemii la pacienții cu LES în confruntare cu activitatea bolii, indexul lezării organice și impactul asupra calității vieții.

Obiectivele studiului

1. Elucidarea tabloului clinic și semnificației diagnostice a parametrilor de laborator la pacienții cu lupus eritematos sistemic și anemie.
2. Evaluarea activității bolii după SLAM.
3. Determinarea formelor de anemii și asocierea lor cu nivelul activității bolii, indexul lezării organice și calitatea vieții.

Material și metode

În conformitate cu scopul investigațional trasat am examinat 90 de pacienți cu LES, un lot de 86 de pacienți au respectat criteriile de diagnostic ale LES, elaborate de Colegiul American de Reumatologie (ACR, Hochberg M.C, 1997).

În scopul obținerii unor date uniforme și comparabile, bolnavii au fost examinați conform unui chestionar elaborat de noi, bazat pe schema clasică de examinare clinică a bolnavii

vului reumatologic. În examinarea fiecărui pacient s-a acordat atenție următorilor parametri: vârsta, durata bolii, indicele de activitate SLAM și indicele lezării SLICC.

Ulterior, pacienții au fost evaluați prin culegerea datelor de buletin de identitate, anchetare, examen clinic, glicemie, urogramă, uree, creatinină, spectru lipidic (Co-total, HDL-Co, LDL-Co, TG), C3, C4, Complecși Imuni Circulanți, proteina C reactivă, factor reumatoid. Examenul de laborator a inclus determinarea nivelului hemoglobinei, hematocritul, numărului de leucocite, numărului de trombocite, creatininei serice, vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), spectrului lipidic (Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG), anticorpilor antinucleari (ANA), anticorpilor ADN (ADNdc) dublu catenar, feritina, fierul seric, eritropoietinei, celulelor lupice. Investigațiile speciale au vizat aprecierea activității bolii, indexul lezării organice. Examenul clinic a inclus evaluări standarde ale afectării organice și sistemice.

Activitatea bolii a fost apreciată conform indicelui SLAM și indicele lezării SLICC. Datele cercetărilor clinice au fost incluse în fișe speciale standardizate, conținând criteriile ce caracterizează pacientul. Prelucrarea statistică s-a efectuat computerizat, prin metoda de analiză statistică descriptivă ce conține tipuri de variabile și parametri descriptivi. Gradul de concludență a relațiilor corelative dintre parametrii evaluați s-a estimat conform coeficientului de corelație R. La valorile R de 0,3–0,4 sec se consideră o corelație slabă, valorile situate în intervalul 0,3–0,7 atestă o corelație medie, cele de peste 0,7 – o relație corelativă concludentă. Corelațiile statistice dintre parametrii calitativi s-au redat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul χ^2 . Concludența diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor studiați în diferite loturi s-a estimat, folosind criteriul *t Student*.

Rezultate

Studiul a evidențiat că durata procesului lupic a fost de 94,56 luni (circa 8 ani), cu precădere de la o lună la 31 de ani. Analizând vârsta de debut, am constatat că boala s-a instalat de la vârsta de 18 până la 62 de ani ($32,8 \pm 1,32$), la 10 (11,62%) pacienți – sub 20 de ani, la 51 (59,3%) – între 21 și 50 de ani, și numai la 8 pacienți (9,30%) – după 50 de ani. La momentul examinării, vârsta medie a constituit 41,4 ani, cu intervale variaționale 21 – 65 de ani. Analizând grupurile de studiu, în funcție de durata bolii, am constatat că de LES suferă de la 12 până la 59 de luni – 24 (27,9%), între 60 și 120 de luni – 34 (39,53%), și peste 121 de luni – 21 (24,42%) pacienți. Prin utilizarea caracterelor de evoluție a bolii, conform clasificării modelate de Nasonova V. A. (1972), cu evoluție la debut acută, subacută și cronică, la pacienții din studiul realizat de noi, maladia mai frecvent a evoluat subacut în 63 de cazuri (73,3%), mai rar aceasta a avut debut primar cronic 20 de cazuri (23,3%) și numai la 3 (3,5%) pacienți procesul lupic s-a instalat brutal, considerat ca evoluție acută a bolii. Astfel în studiu am inclus pacienții cu durata bolii mare, peste 8 ani, preponderent cu evoluție subacută.

Manifestările clinice și paraclinice după ACR, 1997 caracteristice pacienților, incluși în lotul de studiu, au presupus

afectarea tegumentelor – rash malar (89,5%), urmate de artrite/artralгии (86,0%) și fotosensibilitate – 65,1%. Eritemul discoidal s-a depistat la 30,2% cazuri. Cercetările paraclinice au pus în evidență modificări hematologice. Anemia a fost depistată la 59 (68,6%) de pacienți, leucopenie, limfopenie și trombocitopenie – la 72,1%, 62,8% și 33,7% respectiv (tab. 1).

Tabelul 1

Manifestări clinice și paraclinice la pacienții cu LES, conform criteriilor de diagnostic (n = 86)

Manifestări evaluate	n = 0	%
Eruptions cutanate pe față	77	89,5
Eritem discoidal	26	30,2
Fotosensibilitate	56	65,1
Ulcerații orale	36	41,8
Artrite/artralгии	74	86,0
Serozite:		
• efuzie pericardică	7	8,1
• efuzie pleurală	14	16,3
Afectare renală	19	22,1
Afectare neuropsihiatrică	54	62,8
Convulsii	1	1,2
Cefalee	25	29,1
Epilepsie	3	3,5
Chorea	1	1,2
Polineuropatii	16	18,6
Modificări hematologice		
• anemie (Hb < 100 g/l)	59	68,6
• leucopenie (< 4 x 10 ⁹ /l)	62	72,1
• limfopenie (< 1500 mm ³)	54	62,8
• trombocitopenie (< 100 x 10 ⁹ /l)	29	33,7
Modificări imunologice	62	72,9
Anticorpi antinucleari (ANA)	la 83 din 86	96,5

Cercetările speciale, efectuate pacienților din lotul general de studiu, au demonstrat că activitatea bolii după SLAM, în mediu constituie 15,2 puncte. O activitate joasă (0-10) au prezentat 12 pacienți (20,3%). O activitate medie (10-20 de puncte) au avut majoritatea pacienților – 36 (61,0%), iar 11 (65%) pacienți au avut activitate mare (> 20 puncte).

Anemia a fost stabilită la 59 de pacienți (68,6%) cu LES, manifestându-se prin scăderea numărului de eritrocite, Hb, Ht. În conformitate cu clasificarea propusă am apreciat anemiile următoare (fig. 1).

Datele prezentate în figura 1 relevă faptul că din cei 59 (68,6%) de pacienți cu diagnosticul de anemie în cadrul lupusului eritematos sistemic, la 34 (57,63%) s-a stabilit diagnosticul de anemie a bolii cronice, proporție care este conformă cu datele literaturii de specialitate. La alți 20 (33,9%) de pacienți s-a dedus diagnosticul de anemie Fe-deficitară, iar 3 (5,08%) din cei examinați prezintă semne de anemie hemolitică autoimună. Dintre pacienții examinați 2 (3,39%) s-au încadrat în alte forme de anemii, inclusiv anemia pe fundal de insuficiență renală cronică, datele fiind statistic veridice.

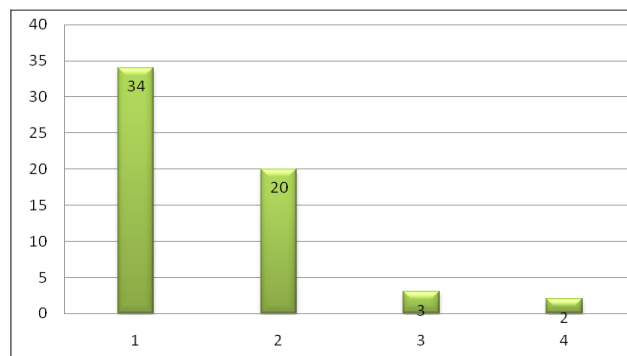


Fig. 1. Formele anemiilor întâlnite în lotul de studiu, n = 59.

1- Anemia bolii cronice; 2 - Anemia Fe-deficitară; 3 - Anemia hemolitică autoimună; 4 - Alte tipuri (Anemia din insuficiență renală cronică).

Este cunoscut faptul că indicii care confirmă anemia fierodeficitară sunt: scăderea eritrocitelor, a nivelului hemoglobinei, a nivelului fierului seric și al feritinei în sânge precum și creșterea transferinei, hipocromia, microcitoza. În mod normal eritropoietina trebuie să fie mai mare de 3,22 μIU/ml.

Am fost tentați să analizăm cu indici caracteristici lupusului, anemia și anticorpii anti-ADN dubluatenar au fost asociați cu scoruri înalte ale SLAM. Deoarece SLAM include nivelul hemoglobinei, hematocritului, VSH, anticorpi anti-dsADN, analiza activității bolii este suficientă, crescând în dependență de severitatea anemiei și de nivelul anticorpilor anti-dsADN. Cele mai înalte scoruri sunt în anemia severă cu anti-dsADN pozitiv, micșorându-se la pacienții cu LES, care au forme moderate și medii ale anemiei cu anti-dsADN negativ. Anemia și anticorpii anti-dsDNA nu se asociază cu nivelul înalt de leziuni organice. Dar, în același timp, trebuie de evidențiat că o anemie moderată și severă în asociere cu anti-dsADN corelează pozitiv cu indicele lezării organice mai pronunțate decât la pacienții cu anemie medie sau fără ea.

Anemia a fost asociată cu toți parametrii de laborator ai SLAM, cu excepția sistemului musculoscheletal. Toate categoriile de anemii sunt strict asociate cu scoruri înalte ale SLAM, anticorpii anti-dsADN, deasemenea, au fost asociați cu scoruri înalte.

Discuții

Lupusul eritematos sistemic este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fundalul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor și rămâne o problemă de importanță medico-socială.

Manifestările hematologice sunt incluse în criteriile de diagnostic ale lupusului eritematos sistemic, anemia fiind o manifestare comună la acești pacienți. Anemia este o manifestare comună a lupusului eritematos sistemic și poate fi determinată prin simple teste clinice și de laborator. Cu toate că anemia este una dintre caracteristicile cele mai comune ale LES, mai multe studii sunt consacrate anemiei hemolitice. Nu este o noutate faptul că nu este doar anemia hemolitică prezentă în clasificarea LES, dar ea poate evolua ca o boală

independentă. Pe de altă parte, anemia hemolitică poate apărea pe fundalul altor boli, secundar anemiei din bolile cronice, deficitului de fier, anemiei induse de mielotoxicitate și în cazul insuficienței renale cronice.

Concluzii

1. Anemia este o manifestare comună a lupusului eritematos sistemic și poate fi detectată prin teste de laborator simple, cum ar fi nivelurile hemoglobinei, hematocritului și numărului de eritrocite.
2. Anemia este asociată cu unele manifestări clinice, în special cu insuficiența renală cronică și manifestările neuropsihiatrice, precum și cu activitate înaltă în cazul lupusului eritematos sistemic.
3. Anemia fierodeficitară a fost exprimată prin nivelurile ridicate ale eritropoietinei și nivelurile scăzute ale feritinei.
4. Anemia bolii cronice s-a caracterizat prin nivelurile fierului și feritinei normale și nivelul scăzut de eritropoietină.
5. Anemia și severitatea ei au fost asociate cu activitatea intensă a bolii și nu au corelat cu indicele de lezare organică.

Bibliografie

1. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, et al. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood*. 1993;81:1067-76.
2. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32:826-36.
4. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Sem. Arthritis Rheum*. 2002;31(4):279-283.
5. Hammond A, Rudge AC, Loizou S, et al. Reduced numbers of complement receptor type 1 on erythrocytes are associated with increased levels of anticardiolipin antibodies. Findings in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 1989;32:259-64.
6. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann. Rheum. Dis*. 2006;65:144-8.
7. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, et al. Anemia management for hemodialysis patients: kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines and dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(Suppl. 2):27-33.
8. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann. Rheum. Dis*. 2000;59:217-22.

Administrarea preparatului Osteobios® în tratamentul osteoporozei postmenopauzale precoce

L. Groppa, L. Vreșiș, L. Chiaburu, E. Russu

Department of Internal Medicine, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +373438011. E-mail:lilianag@moldova.cc
Manuscript received March 13, 2012; revised April 02, 2012

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice GUNA în Republica Moldova

Treatment with Osteobios® in early postmenopausal patients affected by osteoporosis

Postmenopausal osteoporosis is a chronic progressive condition where the bone reabsorption process prevails over bone formation, resulting in a loss of bone mass and an altered bone architecture and strength. The main therapeutic aim is to reduce the risk of fractures by interfering with the process of bone remodeling, even if results are not always satisfactory. Because of this, the possibility of alternative therapies is very welcome. This study has been carried out at the Department of Rheumatology of Clinical Hospital „Sfanta Treime” Department of Internal Medicine 1, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Moldova. Our study included 70 female patients, all diagnosed with postmenopausal osteoporosis. These patients have been randomly divided into 2 groups of study. Group I was made up of 40 women who were treated with Osteobios, 10 drops 3 times daily and Guna-Fem, 10 drops 3 times a day; Group II was made up of 30 women who were treated with Calcium, 500 mg/day and Vitamin D. The study was conducted for 6 months. The treatment administered in our study showed the following results: 43.90% of the patients belonging to Group I reported a decrease in pain in the thoracic vertebrae, while only in 13.50% of the patients belonging to Group II reported a decrease in pain. 41.40% of the patients of Group I reported a decrease in pain in long bones, while only 10.00% of the patients of Group II reported this. Also 64.4% in Group I reported a decrease in the intensity of pain in existing tender joints determined by VAS and 34.4% in Group II reported this. According to our study, treating patients affected by early postmenopausal osteoporosis who have low fractures risk with Osteobios + Guna-Fem taken in accordance with the recommended doses, shows to improve life quality scores and decrease pain associated with osteoporosis.

Key words: Osteobios®, postmenopausal, osteoporosis.

Лечение препаратом Osteobios® пациентов в ранней стадии постменопаузы, страдающих остеопорозом

Остеопороз является хроническим прогрессирующим заболеванием, при котором процесс резорбции кости преобладает над костным образованием, что приводит к потере костной массы и изменению архитектуры кости. Основной лечебной целью является снижение риска переломов, оптимизация ремоделирования костной ткани, даже если результаты не всегда удовлетворительны. Вот почему возможности альтернативных методов лечения очень важны. Это исследование было проведено на кафедре Ревматологии при Городской Клинической больнице „Sfanta Treime”, Государственный университет медицины и фармации «Николае Тестемичану», Кишинев, Республика Молдова. Наше исследование включило 70 пациенток с диагнозом остеопороз. Эти пациентки были рандомизированным образом разделены на 2 группы исследования. Группа I – 40 женщин, получавших Osteobios® по 10 капель, 3 раза в день и Гуна-Фем, 10 капель 3 раза в день; II группа – 30 женщин, получавших кальций в дозе 500 мг/сутки и Vit D. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Во время лечения в нашем исследовании были получены следующие результаты: уменьшение болевого синдрома в грудном отделе позвоночника наблюдалось в 43,90% пациентов принадлежащих к группе I, и только в 13,50% пациентов принадлежащих к группе II. Уменьшение болевого синдрома в трубчатых костях наблюдалось в 41,40% пациентов группы I, и только в 10,00% пациентов группы II, а также снижение интенсивности боли в существующих болезненных суставах, определялось по ВАШ, снизилось на 64,4% в группе I и 34,4% в группе II. По данным нашего исследования, при лечении пациентов, страдающих ранним остеопорозом Osteobios® + Гуна-Фем должны назначаться в соответствии с рекомендуемой дозы, что улучшает качество жизни и снижает болевой синдром, связанный с остеопорозом.

Ключевые слова: Osteobios®, постменопауза, остеопороз.

Actualitatea temei

Osteoporoza este considerată drept boală scheletală, caracterizată prin scăderea rezistenței mecanice a osului, urmată de creșterea riscului de fractură osteoporotică [8].

Osteoporoza este una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, costurile ei fiind enorme atât pentru individ cât și pentru societate. Osteoporoza a fost mult timp neglijată de societatea medicală, deși deținea un loc de frunte printre factorii de risc principali în fractura osoasă. Totodată osteoporoza s-a dovedit a fi una dintre principalele cauze de invalidizare și scădere a longevității la persoanele vârstnice. Problema a devenit cu atât mai gravă cu cât procentul populației vârstnice pe glob este în creștere. La femeile de peste 50 de ani riscul de fractură osteoporotică este comparabil cu cel de cancer mamar și cu riscul cardiovascular. Conform datelor existente anual, 1 mln de populație suportă o fractură osteoporotică. Incidența fracturilor osteoporotice vertebrale la femeile de 60 de ani variază între 25-60% și crește odată cu vârsta. Pacienții cu fractură de col femural cu vârsta de peste 45 de ani constituie o pondere importantă printre cauzele spitalizărilor. Fractura de col femural în 2,8% cazuri constituie cauza mortalității la persoanele de vârstă medie și în 14-36% – la cele vârstnice.

Se consideră că masa osoasă a corpului uman crește continuu până la vârsta adultă, cu vârful în jurul vârstei de 30-35 de ani, denumit vârful masei osoase care este dependent de factorii genetici și de mediu.

Osteoporoza postmenopauzală este o patologie cronică progresivă, în care resorbția osului prevalează asupra formării și, în consecință, are loc scăderea masei minerale a osului și deteriorarea microarhitecturii osoase. Aceste schimbări duc la scăderea rezistenței osului, urmată de susceptibilitatea crescută la fracturi. Metodele terapeutice folosite azi la rezolvarea osteoporozei au drept scop final reducerea riscului de fractură osoasă, implicându-se astfel în mecanismele de remodelare osoasă, însă nu întotdeauna cu rezultate dorite. De aceea actualitatea unei terapii alternative în tratamentul osteoporozei este și azi una binevenită.

Material și metode

Studiul s-a desfășurat în baza Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din mun. Chișinău, USMF „Nicolae Testemichanu”, Catedra Medicină Internă 1, FR și SC, Secția Reumatologie. În studiu au fost incluși 70 de pacienți de sex feminin, cu diagnosticul de osteoporoză postmenopauzală, ulterior randomizați în 2 loturi de studiu. Lotul I – 40 de femei care au administrat tratament cu sol. Osteobios® 10 picături de 3 ori pe zi și sol. Guna-Fem, la fel 10 picături de 3 ori pe zi și lotul II – 30 de femei cu osteoporoză postmenopauzală, care au administrat Calciu în doza de 500 mg zilnic și supliment de vitamina D. Durata evaluării studiului a fost de 6 luni. Criteriile de includere au fost: sexul feminin, menopauză fiziologică cu durata între 2 și 5 ani. Criteriile de excludere au eliminat din studiu femeile cu durata menopauzei mai mare de 5 ani, cele cu menopauză chirurgicală, cu antecedente de fractură osteoporotică personale sau familiale, osteoporoza secundară.

Grupurile studiate au fost evaluate clinic și paraclinic conform unui plan de cercetare elaborat anterior, care a inclus: aprecierea factorilor de risc, examinarea clinică a pacientelor, evaluările de laborator sumare și cercetarea marșurilor resorbției osoase, fosfataza alcalină osoasă, Ca seric. Toate evaluările au fost efectuate până la inițierea tratamentului, la 3 luni și la 6 luni de tratament. Dintre metodele instrumentale de cercetare au fost utilizate: radiografia coloanei vertebrale toracice și aprecierea prin metodă radiodiagnostică semicantitativă a clișeelelor radiografice, efectuată cu scop de excludere a fracturilor vertebrale osteoporotice; densitatea minerală osoasă (DMO), determinată prin metoda ultrasonografică, la fel efectuată la 0 și 6 luni de cercetare.

Conform majorității parametrilor studiați, ambele grupuri au fost statistic omogene. Vârsta medie în lotul I este de $54,4 \pm 1,01$ ani, iar în lotul II – $57,5 \pm 0,64$ ani. Manifestările clinice au fost atestate în grupuri cu o repartizare statistică relativ uniformă: dureri în coloana vertebrală în lotul I au fost apreciate în 64,3% cazuri, iar în lotul II – în 56,8% cazuri. Durerile în extremitățile superioare au constituit 29,3% în lotul I și 24,1% – în lotul II. Durerile în extremitățile inferioare au

atins în lotul I 67,2%, iar în lotul II – 49,9%. Durerile articulare au fost prezente la pacientele lotului I în 45,4% cazuri, iar în lotul II – la 37,3% cazuri.

DMO la pacientele ambelor grupuri a fost statistic similară, conform scorului T. Radiografia semicantitativă a coloanei vertebrale, care nu a depistat diferențe statistice în grupuri.

Rezultate

Pe parcursul tratamentului administrat, pacientele din lotul I de studiu au menționat o ameliorare mai evidentă a simptomelor clinice prin: diminuarea durerilor la nivelul coloanei vertebrale toracice cu 43,90% în lotul celor tratate cu sol. Osteobios și cu 13,50% în lotul II (fig. 1). Reducerea osalgiilor la nivelul oaselor tubulare (porțiunea distală a radiusului, treimea medie și distală a tibiei) a fost cu 41,40% la lotul I, în comparație cu 10,00% în lotul II (fig. 2), intensitatea durerilor articulare existente (coxofemorale și talocrurale), apreciată, conform VAS, a înregistrat o ameliorare de 64,4% la pacientele din lotul I și la 34,4% din lotul II.

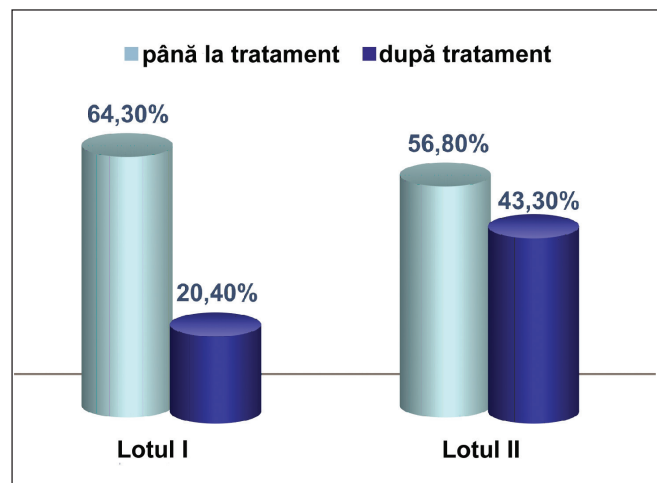


Fig. 1. Dinamica durerilor axiale.

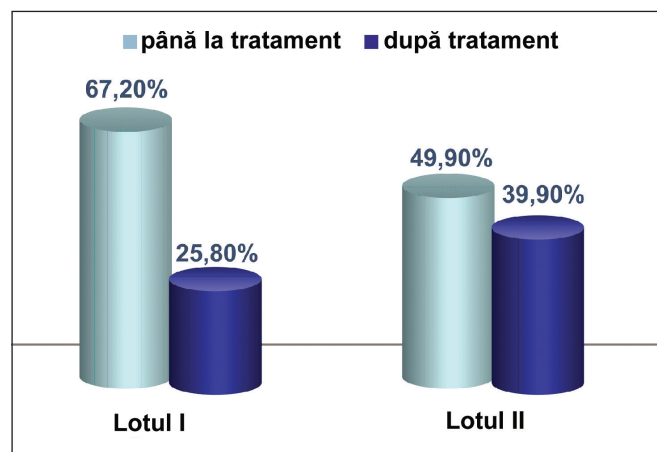


Fig. 2. Dinamica osalgiilor tubulare.

Un moment important de subliniat este scăderea intensității manifestărilor clinice specifice și deranjante a sindromului de menopauză la 85% paciente în lotul I, în comparație cu 23,3% la lotul II, fapt care a determinat o ameliorare în plus a calității vieții pacientelor din lotul I.

Evoluția parametrilor biochimici, fosfataza alcalină, fracția osoasă a demonstrat o scădere în lotul I cu 34 nmol/l, în comparație cu 18 mmol/l, înregistrat în lotul II. Ca seric nu a suferit modificări semnificative în ambele subgrupuri.

Cercetări radiologice

Toate pacientele lotului de studiu au fost supuse examenului radiologic al coloanei vertebrale, la momentul inițierii studiului și în dinamică. Pentru toată perioada tratamentului, în loturile de studiu nu au fost sesizate agravări ale tabloului radiologic nici în lotul I și nici în lotul II. Acest fapt se datorează, probabil, preselectiei mai riguroase a pacienților, inclusiv cu factori de risc scăzuți pentru fracturi osteoporotice, școlarizării adecvate a pacientelor și termenului relativ scurt al studiului. Evaluarea densității minerale osoase în ambele grupuri, pe parcursul tratamentului administrat, a arătat o tendință nesemnificativă statistică de ameliorare a scorului T.

Examinarea calității vieții pacienților cu osteoporoză, încadrați în studiu, conform scorului SF-36, la fel evaluată până la tratament și după tratament, a demonstrat o ameliorare semnificativă la pacientele din lotul I de studiu, care au administrat tratament cu sol. Osteobios + sol. Guna-Fem conform recomandărilor, în comparație cu pacientele din lotul II.

Concluzii

Osteoporoza de menopauză este o nosologie importantă, care perechetează calitatea vieții pacienților și longevitatea lor. Tratamentul administrat cu sol. Osteobios + sol. Guna-Fem în regim standard de dozare, la femeile cu osteoporoză postmenopauzală și risc de fractură scăzut, a demonstrat o ameliorare importantă a simptomelor maladiei și a calității vieții pacienților. Rezultatele obținute sugerează posibilitatea unui tratament combinat, administrat și pacientelor cu osteoporoză postmenopauzală cu risc sporit.

Bibliografie

- Cheung AM, Feid DS, Kapral M, et al. Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2004;170:1503-1513.
- Heikkinen J, Vaheri R, Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings. *J. Br. Menopause Soc.* 2006;12(3):115-125.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):55-65.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICIS) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, 2006.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
- Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ Clin. Evid.* 2008;1:1109-1134.
- National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. <http://www.nof.org>.
- NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2000;287:785-795.
- Van Geel AC. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-years prospective study. *BMC Med.* 2006;4:24.
- Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, et al. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. *Clin.Chem.* 2004;50(12):2263-2270.

Rata exacerbărilor bronhopneumopatiei cronice obstructive și calitatea vieții

¹A. David*, ²A. Corlăteanu

¹Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganuic”, ²Medical Clinical No 2, Department of Internal Medicine Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322899113. E-mail:alionadavid@gmail.com
Manuscript received February 28, 2012; revised April 02, 2012

The rate of chronic obstructive pulmonary diseases symptom exacerbations and quality of life

The chronic progressive evolution of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) often aggravated by short periods exacerbated symptoms. Often among these symptoms are those related to the respiratory system, such as coughing, dyspnea and sputum production, which may become purulent and have a significant negative impact on the progression of the disease. Condition exacerbations accelerate decline in lung function that characterizes COPD, and results in the decrease of physical ability and social activity, and the increase of emotional problems. All effects that great impact the quality of life. Frequent and severe symptom exacerbations are associated with a decrease in quality of life and an increase in the risk of mortality.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, dyspnea, exacerbations, quality of life.

Частота обострений хронической обструктивной болезни легких и качество жизни

Чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что закономерно сопровождается частыми обострениями, снижением функциональных легочных параметров, нарастанием респираторных симптомов, среди которых ведущим является одышка, кашель с выделением мокроты слизисто-гнойного характера. Клинико-функциональная эволюция ХОБЛ характеризуется нарастающей одышкой, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни больных.

Ключевые слова: ХОБЛ, одышка, обострения, качество жизни.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) este o maladie caracterizată prin limitarea fluxului de aer, care nu este expirat complet din plămâni. Limitarea fluxului de aer este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns anormal inflamator al plămânilor la particulele nocive sau gaze, cu dezvoltarea și evoluția insuficienței respiratorii cronice, a cordului pulmonar cronic [8, 10, 11, 12], și a unor acțiuni sistemice ale maladiei asupra întregului organism [1]. BPCO este predominantă în societatea occidentală și incidența acesteia este în creștere în țările în curs de dezvoltare.

Evoluția cronică și progresivă a BPCO este agravată de perioade scurte de exacerbări ale simptomatologiei. Exacerbările sunt mai rare în stadiile ușoare ale BPCO, fiind mai frecvente în stadiile moderate și severe ale bolii [4]. S-a constatat că pacienții cu BPCO suportă de la una la patru și mai multe exacerbări pe an [10]. Conform studiilor recente rata exacerbărilor reprezintă unul din factorii ce determină calitatea vieții, rata de progresare a bolii și pierderile economice [10, 13]. Gravitatea BPCO, exacerbările frecvente și mai severe – toate sunt legate de un risc crescut al mortalității [2, 5].

Exacerbarea BPCO este definită ca un eveniment apărut acut în evoluția naturală, relativ stabilă a bolii, caracterizată prin accentuarea gradului de dispnee, a tusei, majorarea volumului de spută și/sau modificarea culorii expectorației pacientului. Modificările clinice enumerate sunt suficiente pentru a schimba tactica de tratament [3, 12]. Agravarea

simptomelor în exacerbarea BPCO se exprimă prin scăderea progresivă a funcției pulmonare, cu alterarea calității vieții, crescând riscul de spitalizare și de mortalitate a pacienților [5, 7, 11, 13].

O caracteristică importantă a evoluției BPCO, pe lângă indicii funcționali și clinici, o reprezintă frecvența exacerbărilor și gravitatea acestora, cu scăderi importante ale calității vieții, motiv principal de adresare a pacienților la medic, care de regulă necesită modificarea tratamentului, cu diversificarea lui iar, adeseori, spitalizare.

Obiectiv: determinarea relației dintre rata exacerbărilor BPCO și indicii ce caracterizează calitatea vieții.

Material și metode

În studiu au fost incluși 152 de pacienți cu BPCO. Diagnosticul de BPCO a fost stabilit în baza criteriilor GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008*) și ATS/ERS, 2004, având la bază simptome clinice (prezența tusei cronice, producția de spută și dispneea de efort), funcționale (prezența obstrucției bronșice ireversibile sau parțial reversibile, confirmată prin spirometrie: VEMS \geq 80% din valoarea teoretică și VEMS/CVP $<$ 70%) și istoric de expunere la factorii de risc. Pacienții au fost divizați, în dependență de frecvența exacerbărilor, în două loturi: lotul I – cei cu exacerbări rare, cu o rată de \leq 2 acutizări în ultimul an și lotul II – cei cu exacerbări frecvente ale BPCO, cu o rată de \geq 3 acutizări în ultimul an.

Criteriile de exacerbare a BPCO, luate în considerație, au fost: accentuarea dispneei, mărirea cantității expectorațiilor și purulenței acestora, necesitatea diversificării tratamentului, inclusiv spitalizarea.

Ca metodă de apreciere a calității vieții au fost utilizate chestionarul generic, forma scurtă (*Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)*) și chestionarul specific pentru BPCO al spitalului „Sfântul Gheorghe”. Datele obținute au fost prelucrate statistic, luându-se în calcul diferențele de fiabilitate.

Rezultate

În lotul I au fost incluși 90 de pacienți cu vârsta medie de $55,03 \pm 0,7$ ani: 79 (87,8%) bărbați și 11 (12,2%) femei. Lotul II a fost constituit din 62 de pacienți cu vârsta medie de $58,2 \pm 1,0$ ani: 58 (93,5%) bărbați și 4 (6,5%) femei.

În lotul pacienților cu exacerbări frecvente ale BPCO s-a constatat un număr mai mare al fumătorilor: fumătorii activi au fost 34 (54,8%) pacienți, foștii fumători au numărat 22 (35,5%) pacienți și indicele fumătorului a fost în acest lot mai mare, egal cu $40,9 \pm 3,4$ pachet/an, în comparație cu lotul pacienților cu exacerbări rare, unde fumătorii activi au fost 43 (47,8%) pacienți, foștii fumători au numărat 34 (37,8%) pacienți, iar indicele fumătorului fiind în acest lot egal cu $30,3 \pm 2,5$ pachet/an ($p < 0,05$).

Tabelul 1

Indicii funcționali și ai calității vieții pacienților în dependență de rata exacerbărilor BPCO

	Rata exacerbărilor BPCO ≤ 2 pe an n = 90	Rata exacerbărilor BPCO ≥ 3 pe an n = 62	p
Vârsta, ani	$55,03 \pm 0,7$	$58,2 \pm 1,0$	$< 0,05$
Sex, bărbați/femei, %	87,8%/12,2%	93,5%/6,5%	$< 0,001$
Indicele fumătorului, pachet/an	$30,3 \pm 2,5$	$40,9 \pm 3,3$	$< 0,05$
VEMS, % din prezis	$52,3 \pm 2,0$	$34,2 \pm 2,1$	$< 0,001$
Suma cumulativă, puncte	$9,8 \pm 0,2$	$11,6 \pm 0,2$	$< 0,001$
SF-36 PF	$53,1 \pm 2,0$	$33,4 \pm 1,8$	$< 0,001$
SF-36 RP	$37,5 \pm 4,5$	$18,9 \pm 4,2$	$< 0,01$
SF-36 BP	$72,0 \pm 1,8$	$58,6 \pm 2,4$	$< 0,001$
SF-36 SF	$68,3 \pm 2,4$	$53,0 \pm 3,2$	$< 0,001$
SF-36 MH	$48,4 \pm 1,2$	$45,1 \pm 1,2$	$> 0,05$
SF-36 RE	$45,1 \pm 4,3$	$27,9 \pm 4,9$	$< 0,05$
SF-36 GH	$36,2 \pm 1,0$	$29,0 \pm 1,1$	$< 0,001$
SF-36 VT	$41,1 \pm 1,2$	$30,2 \pm 1,5$	$< 0,001$
SGRQ Simptome, %	$82,9 \pm 1,4$	$95,2 \pm 0,7$	$< 0,001$
SGRQ Activitate, %	$56,1 \pm 2,1$	$74,8 \pm 1,7$	$< 0,001$
SGRQ Impact, %	$49,7 \pm 1,9$	$66,1 \pm 1,4$	$< 0,001$
SGRQ Scor total, %	$57,1 \pm 1,6$	$73,6 \pm 1,1$	$< 0,001$

Acest fapt dovedește rolul fumatului în evoluția BPCO cu exacerbări frecvente [11, 12, 13].

Legătura dintre indicii funcționali pulmonari și rata exacerbărilor din BPCO a fost demonstrată prin analiza indicatorului VEMS% din valoarea prezisă în ambele loturi.

În lotul II s-au constatat valori mai mici ale VEMS egal cu $34,2 \pm 2,1\%$ din prezis, comparativ cu valoarea VEMS egal cu $52,3 \pm 2,0\%$ din prezis, din lotul I ($p < 0,05$). Aceste date confirmă rezultatele obținute în alte studii (ISOLDE), conform cărora o funcționalitate pulmonară scăzută este însoțită de o rată mai mare a exacerbărilor din BPCO, iar exacerbările mai frecvente duc la declinul mai semnificativ al indicatorilor ventilației pulmonare și cu progresarea gradului de obstrucție bronșică.

Pacienții cu 1–2 exacerbări pe an prezintă un scor al calității vieții semnificativ superior, comparativ cu pacienții ce dezvoltă mai mult de 3 exacerbări pe an, atât în baza chestionarului SF-36, cât și în baza chestionarului SGRQ (tab. 1).

Important au diminuat indicatorii ce caracterizează activitatea fizică cum ar fi „funcționalitatea fizică” (PF) cu valori de $53,1 \pm 2,0$ puncte la pacienții cu rata exacerbărilor ≤ 2 ori în ultimul an, comparativ cu $33,4 \pm 1,8$ puncte ($p < 0,001$) la pacienții cu rata exacerbărilor ≥ 3 ori în ultimul an și „rolul fizic” (RP), indicatorul căruia constituia $37,5 \pm 4,5$ puncte la pacienții cu exacerbări rare ale BPCO, versus $18,9 \pm 4,2$ puncte ($p < 0,01$) la pacienții cu exacerbări frecvente ale BPCO.

O diminuare semnificativă se constată și la indicatorul scalei funcționalității sociale (SF) cu $68,3 \pm 2,4$ puncte la cei cu exacerbări rare, versus $53,0 \pm 3,2$ puncte ($p < 0,001$) la cei cu exacerbări frecvente, ceea ce relatează despre faptul că la pacienții din lotul II mai mult a fost afectată activitatea lor socială.

În lotul pacienților cu exacerbările frecvente ale BPCO a fost mai mare și rolul problemelor psiho-emoționale, comparativ cu pacienții cu exacerbări rare, oglindit de indicatorul scalei „rolul emoțional” (RE), care a cunoscut o diminuare substanțială cu indicatorul de $27,9 \pm 4,9$ puncte versus $45,1 \pm 4,3$ puncte ($p < 0,05$).

La pacienții cu exacerbări ale BPCO de peste 2 ori în ultimul an s-a constatat și o scădere semnificativă a indicatorului „vitalitate” (VT) ($30,2 \pm 1,5$, versus $41,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$). Un declin mai puțin spectaculos, dar statistic concludent ($p < 0,001$) s-a obținut la scala de „sănătate generală” (GH) cu indicatori de $29,0 \pm 1,1$ puncte, versus $36,2 \pm 1,0$ puncte la pacienții cu exacerbări rare.

Statutul psihosocial (MH) al pacienților din ambele loturi a fost similar, indicatorul cărora a constituit $45,1 \pm 1,2$ puncte la pacienții din lotul II, versus $48,4 \pm 1,2$, ($p > 0,05$) la pacienții din lotul I.

Astfel, în BPCO cu exacerbări frecvente se constată o afectare mai semnificativă a calității vieții, evaluată conform chestionarului SF-36, cu limitarea considerabilă a activităților cotidiene, determinate de scăderea funcției fizice (PF), rolului fizic (RP) și a activității sociale (SF), cu majorarea problemelor de ordin emoțional (RE), cu accentuarea problemelor de disconfort interior.

La evaluarea calității vieții cu ajutorul chestionarului SGRQ la pacienții cu exacerbări mai frecvente ale BPCO, a

fost observată aceeași tendință de reducere a calității vieții legată de sănătate, prin mărirea semnificativă ($p < 0,001$) a valorilor tuturor domeniilor.

În lotul pacienților cu rata exacerbărilor rare, valoarea scorului total SGRQ înregistrat a fost mai mic $- 57,1 \pm 1,6\%$, decât cel din lotul cu exacerbări frecvente $- 73,6 \pm 1,1\%$, ($p < 0,001$).

Însă cel mai mult s-au modificat valorile domeniului „activitate” ($56,1 \pm 2,1\%$ la pacienții din lotul I, versus $74,8 \pm 1,7\%$ la cei din lotul II, $p < 0,001$) și domeniului „impact” (respectiv $49,7 \pm 1,9\%$, versus $66,1 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$), care demonstrează efectul negativ asupra activității fizice, sociale, cu reducerea semnificativă a capacității pacienților de a trăi o viață deplină, în condițiile limitate de rata crescută a exacerbărilor BPCO.

Analizând relațiile de corelație dintre indicatorii calității vieții în baza chestionarului SF-36, indicatorii simptomaticii respiratorii, rata exacerbărilor, am constatat o legătură corelațională indirectă semnificativă foarte slabă cu sputa, bună cu tusea și foarte bună, cu dispneea, evaluată cu scala MRC (cu „activitatea fizică”(PF) $r = -0,8$, $p < 0,001$; cu „rolul fizic”(RP) $r = -0,47$, $p < 0,001$; cu „activitatea socială (SF) $r = -0,59$, $p < 0,001$; cu „sănătatea generală”(GH) $r = -0,64$, $p < 0,001$; cu „vitalitate”(VT) $r = -0,71$, $p < 0,001$). Între rata exacerbărilor și indicii calității vieții s-a stabilit o dependență corelațională bună (cu „activitatea fizică”(PF) $r = -0,62$ $p < 0,001$; cu „rolul fizic”(RP) $r = -0,33$, $p < 0,001$; „activitatea socială (SF) $r = -0,53$, $p < 0,001$; „sănătatea generală”(GH) $r = -0,47$, $p < 0,001$; „vitalitate”(VT) $r = -0,54$, $p < 0,001$), date ce confir-

Tabelul 2

Corelații între semnele clinice ale BPCO și indicii calității vieții în baza chestionarului SF-36

Scala	PF	RP	BP	SF	MH	RE	GH	VT
Tusea	-0,49**	-0,33**	-0,35**	-0,35**	-0,21**	-0,19**	-0,40**	-0,49**
Sputa	-0,22**	-0,13***	-0,13***	-0,14***	-0,09***	-0,12***	-0,17***	-0,23**
MRC	-0,80**	-0,47**	-0,46**	-0,59**	-0,36**	-0,33**	-0,64**	-0,71**
Rata exacerbărilor	-0,62**	-0,33**	-0,43**	-0,53**	-0,26**	-0,25**	-0,47**	-0,54**

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p > 0,05$.

mă că rata exacerbării BPCO și implicit severitatea dispneei au un impact determinant în deteriorarea calității vieții (tab. 2).

Această concluzie poate fi demonstrată, analizând și legătura corelațională dintre indicatorii calității vieții în baza chestionarului SGRQ și indicatorii simptomaticii respiratorii, rata exacerbărilor, care stabilește o dependență corelațională directă bună atât a dispneei (cu „activitate” ($r = 0,83$, $p < 0,001$), cu „impact” ($r = 0,71$, $p < 0,001$), cu scorul total ($r = 0,79$, $p < 0,001$) cât și a ratei exacerbărilor cu domeniile acestui chestionar (cu „activitate” ($r = 0,6$, $p < 0,001$), cu „impact” ($r = 0,56$, $p < 0,001$), cu scorul total ($r = 0,61$, $p < 0,001$) (tab. 3).

Tabelul 3

Corelații între semnele clinice ale BPCO și indicii calității vieții în baza chestionarului SGRQ

Domenii	Simptome	Activitate	Impact	Scor total
Tusea	0,47(**)	0,53(**)	0,47(**)	0,52(**)
Sputa	0,25(**)	0,18(*)	0,21(**)	0,22(**)
MRC	0,68(**)	0,83(**)	0,71(**)	0,79(**)
Rata exacerbărilor	0,57(**)	0,60(**)	0,56(**)	0,61(**)

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p > 0,05$

Discuții

S-au efectuat numeroase cercetări de apreciere a impactului exacerbării a BPCO asupra evoluției bolii, asupra gradului

de deteriorare a funcției pulmonare și asupra calității vieții. Printre astfel de studii este și studiul lui M. Miravittles, care a cercetat exacerbările și impactul acestora asupra calității vieții la 336 de bolnavi cu BPCO, timp de 2 ani, cu efectuarea testelor spirometrice, cu anchetarea datelor clinice ce caracterizează exacerbarea BPCO și evaluarea calității vieții conform chestionarelor SGRQ și SF-12 la fiecare 6 luni. Concluzia studiului ar fi că exacerbările frecvente semnificativ afectează calitatea vieții pacienților cu BPCO moderat.

La fel și W. Xu și colab. au efectuat un studiu de cercetare a impactului exacerbărilor BPCO nedeclarate asupra sănătății, legate de calitatea vieții la un an, pe o cohortă multicentrică de 491 de bolnavi cu BPCO, care au constatat că exacerbările nedeclarate, deși asociate cu agravarea simptomelor, mai puțin decât au raportat exacerbări, au un impact non-neglijabil negativ privind modificarea calitatea vieții peste un an.

S-au realizat cercetări asupra frecvenței și proximitatea exacerbărilor anterioare ca potențiali predictorii importanți de exacerbări ulterioare și spitalizări. Garcia-Aymerich și colab. au constatat că mai mult de două spitalizări în anul precedent reprezintă un factor de risc independent pentru admitere ulterioară de exacerbări acute ale BPCO. Acest lucru este susținut în continuare de către Postma și colab., care au arătat că pacienții cu trei sau mai multe exacerbări au avut un risc crescut de spitalizare (OR = 5,5; $p = 0,001$).

Concluzie

În BPCO cu exacerbări frecvente se constată o afectare mai semnificativă a calității vieții, evaluată conform chestionarelor SF-36 și SGRQ, cu limitarea considerabilă a activităților coti-

diene, determinate de scăderea activității fizice și a activității sociale, cu majorarea problemelor de ordin emoțional. Rata exacerbării BPCO și, implicit, severitatea dispneei au un impact determinant în deteriorarea calității vieții.

Bibliografie

1. Agusti A, Noguera A, Sauleda J. Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:347-360.
2. Almagro P. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-1448.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
4. Anzueto A, Sethi S, Martinez F. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:554-564.
5. Bourbeau J, Ford G, Zackon H. Impact on patients' healthstatus following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2007;30:907-913.
6. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004;59(Suppl.1):1-232.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:847-52.
8. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006;27:188-207.
9. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(2):122-6.
10. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax.* 2004;59:574-580.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. UPDATED, 2009.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=996. Desember 2010.
13. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.

Indicii sistemului antioxidant în artrita juvenilă idiopatică

*A. Drușcă, N. Revenco

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute
 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Department of Paediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

*Corresponding author: +37379708234. E-mail: slavic_cracea@mail.ru
 Manuscript received January 07, 2012; revised April 02, 2012

The antioxidant system of the juvenile idiopathic arthritis

The pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is complex, in a permanent study. Oxidative stress has shown to play an important role in the perpetuating inflammation. The antioxidant barrier is a complicated system of enzymes, elements and substances that are formed to protect the aerobic organisms against high concentrations of oxygen. 150 children with JIA and 20 real healthy children were included in a randomized study. The authors examined the indices of the antioxidant system (total antioxidant activity (AAT), superoxididismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase, glutathione-reductase and ceruloplasmin) of 90 patients with JIA and 20 healthy children. A low endogenous antioxidant capacity was found in the patients with JIA and the functional parameters of SOD, catalase, glutathione-peroxidase and glutathione-reductase were found to be much lower for the patients with JIA, compared with the control group. The values of the antioxidant indices were significantly lower in the systemic form, while glutathione-peroxidase, glutathione-reductase and ceruloplasmin were noted as having practically the same values in all evolutionary variants.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, oxidative stress, antioxidant system.

Индексы антиоксидантной системы при ювенильном идиопатическом артрите

Патогенез ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) достаточно сложный процесс. Важную роль в сохранении воспалительного процесса имеет окислительный стресс. Антиоксидантный барьер является сложной системой антиоксидантных ферментов, элементов и веществ, которые образуются для защиты аэробных организмов против концентрации кислорода. В данное исследование были включены 150 детей с ЮИА и 20 здоровых детей. У 90 больных с ЮИА и 20 здоровых детей была оценена антиоксидантная система (общая антиоксидантная активность (ОАА), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и церулоплазмин). Таким образом, у детей с ЮИА был зарегистрирован низкий уровень СОД, каталазы, глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы в сравнении с контрольной группой. Показатели антиоксидантной системы имели более низкие показатели при системном варианте, тогда как глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и церулоплазмин имели практически одинаковые значения во всех вариантах ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, окислительный стресс, антиоксидантная система.

Introducere

Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei de 16 ani și durata de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii [8].

Patogenia AJI este complexă, în studiu permanent. Un rol separat în perpetuarea răspunsului inflamator îl ocupă stresul oxidativ. În cazul AJI, producerea radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) depășește capacitatea antioxidantă celulară. Natura a amplasat în organism propriul sistem de apărare contra surplusului de RLO. S-a demonstrat, că odată cu creșterea nivelului RLO, crește și necesitatea totală de antioxidanți a organismului. În condiția epuizării apărării antioxidante a organismului are loc acumularea în cantități mari a RLO, ceea ce induce dezechilibrul homeostaziei interne [5, 7].

În prezent se cunosc antioxidanți enzimatici și neenzimatici. Antioxidanții neenzimatici pot fi hidrosolubili (acționează în compartimentul hidrofil) și liposolubili (acționează în compartimentul hidrofob). De asemenea, se cunosc antioxidanți endogeni (sintetizați de către organism) și exogeni (prin aport exterior). Există antioxidanți preventivi, care împiedică formarea RLO și antioxidanți, care neutralizează RLO existenți și asigură eliminarea lor. Prin donarea unui electron RLO, antioxidanții stopează reacția în lanț. Astfel, are loc cu viteză mare recombinația RLO și transformarea lor în molecule stabile. Contracurarea acțiunilor nocive ale RLO este posibilă datorită prezenței sistemelor antioxidante endogene. Sunt cunoscute 4 categorii de molecule cu acțiune antioxidantă: 1. Enzime cu acțiune în special la nivel eritrocitar – superoxidismutaza (SOD), catalaza, glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza, glutatation-S-transferza; 2. Macromolecule cu acțiune, în special, în ser/plasmă – ceruloplasmină, flavonoide, albumină, transferină; 3. Unii hormoni estrogeni, angiotensina, melatonina; 4. Alte molecule – tocoferoli, glutatation, carotinoide, acid ascorbic, coenzima Q10, acid uric, acid lipoic. Din punct de vedere chimic, un antioxidant este un reductor care reacționează cu un oxidant pentru a-l neutraliza. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt molecule care protejează organismul de distrugerile, provocate la nivel celular de RLO [1].

Așadar, bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de RLO distructive.

Scopul studiului

Aprecierea rolului protecției antioxidante în diferite variante evolutive ale AJI.

Material și metode

Studiul clinic randomizat a fost efectuat în secția reumatologie a Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului în perioada anilor 2008–2010 și a inclus 150 de copii cu AJI. Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea ILAR (Durban,

1997; revizuire Edmonton, 2001). În studiu au participat 98 de băieți (65,3%) și 52 fetițe (34,7%) cu vârstele cuprinse între 18 și 221 luni (media 134,22 ± 4,71 luni). Durata maladiei a constituit de la 1,0 lună până la 198,0 luni (media 36,19 ± 3,22 luni). Termenul adresării la reumatolog după debutul maladiei a fost de la 1,0 lună până la 72,0 luni (media 6,01 ± 0,86 luni). În funcție de forma clinică, repartiția a fost următoarea: forma oligoarticulară – 61 (40,7%) copii, forma poliarticulară – 59 (39,3%) copii, forma sistemică – 18 (12,0%) copii, artrită cu entezite – 9 (6,0%) copii, artrită psoriazică – 2 (1,3%) copii și alte artrite – 1 (0,7%) copil.

Din lotul de studiu, la 90 de pacienți cu AJI s-au apreciat indicii sistemului antioxidant (activitatea antioxidantă totală (AAT), SOD, catalaza, ceruloplasmina). Activitatea glutatation-peroxidazei și glutatation-reductazei a fost determinată la 40 de pacienți cu AJI.

Grupul de control a constituit 20 de copii practic sănătoși, cu vârstele cuprinse între 22,0 și 184,0 luni (vârsta medie 113,45 ± 11,11 luni). La toți copiii din grupul de control s-au apreciat indicii sistemului antioxidant (AAT, SOD, catalaza, glutatation-peroxidaza, glutatation-reductaza și ceruloplasmina).

Toți acești indici au fost cercetați în Laboratorul de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele studiului

Totalul pe grup AAT a avut valori de la 3,14 până la 69,71 mmol/l (media 22,17 ± 1,76 mmol/l), pe când copiii din grupul de control au notat valori de la 12,25 până la 31,71 mmol/l (media 24,02 ± 1,25 mmol/l), ceea ce denotă o tendință spre scădere a capacității antioxidante endogene în AJI ($p > 0,05$), (fig. 1).

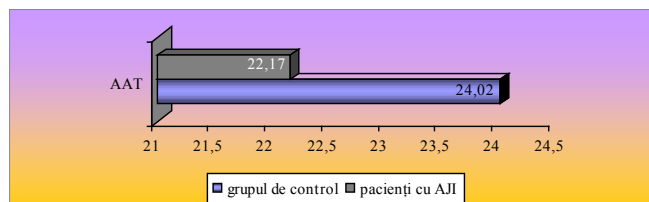


Fig. 1. AAT la copiii cu AJI și la cei din grupul de control.

SOD total pe grup a notat valori de la 534,0 până la 1826,53 uc/l (media 1130,77 ± 29,21 uc/l), iar copiii din grupul de control au notat valori ale SOD de la 634,15 până la 1609,8 uc/l (media 1196,79 ± 50,10 uc/l), fiind prezentă tendința spre scădere a SOD la copiii cu AJI, ceea ce reflectă scăderea barierei antioxidante endogene în AJI ($p > 0,05$), ea fiind enzima ce joacă un rol important în apărarea antioxidantă practic a tuturor celulelor care se află în contact cu oxigenul (fig. 2).

Catalaza în totalul pe grup a notat valori de la 6,31 până la 66,07 $\mu\text{mol/s.l}$ (media 29,79 ± 2,2 $\mu\text{mol/s.l}$), iar copiii din grupul de control au avut valori ale catalazei cuprinse între 23,2 și 68,02 $\mu\text{mol/s.l}$ (media 50,41 ± 2,78 $\mu\text{mol/s.l}$). Catalaza, acționând în conversia peroxidului de hidrogen, care este un agent oxidant puternic, s-a dovedit a avea valori mult mai scăzute la pacienții cu AJI, comparativ cu copiii din grupul de control, fapt ce denotă scăderea protecției antioxidante endogene în AJI ($p < 0,001$), (fig. 3).

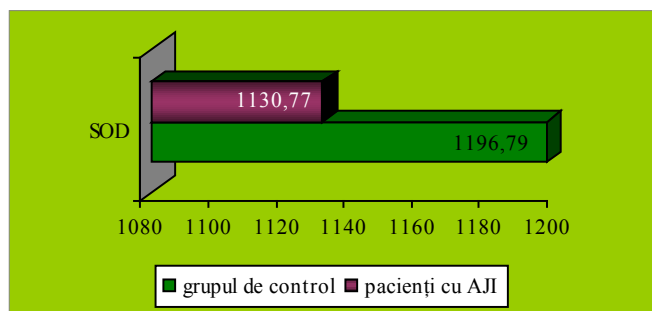


Fig. 2. SOD la copiii cu AJI și la cei din grupul de control.

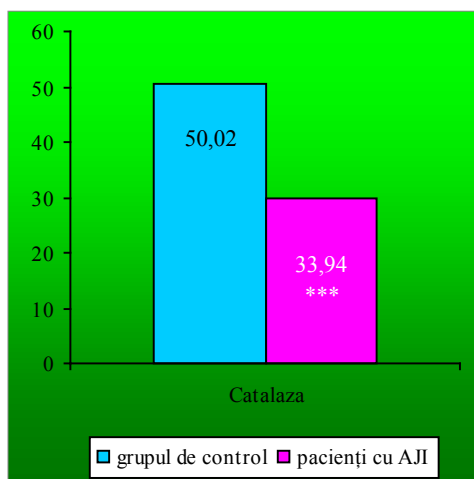


Fig. 3. Catalaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control, *** $p < 0,001$.

Glutation-peroxidaza în totalul pe grup a avut valori începând de la 56,59 până la 240,98 UI/l (media 153,78 \pm 7,46 UI/l), pe când copiii din grupul de control au notat valori ale glutacion-peroxidazei de la 122,32 până la 278,87 UI/l (media 199,95 \pm 8,53 UI/l). Glutation-peroxidaza, alături de SOD, fiind principalul distrugător de RLO, la pacienții cu AJI a notat valori mai scăzute, comparativ cu copiii din grupul de control, atestându-se o capacitate antioxidantă endogenă scăzută în AJI ($p < 0,001$), (fig. 4).

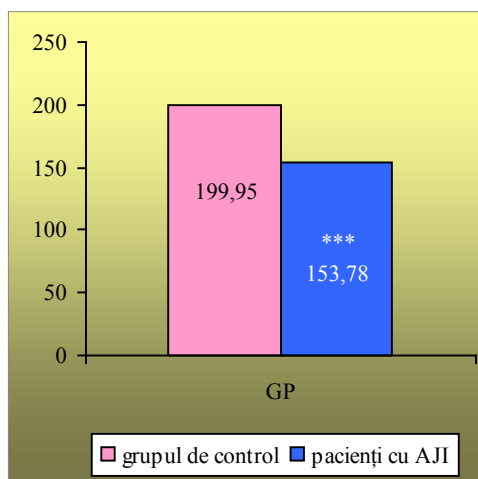


Fig. 4. Glutation-peroxidaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control, *** $p < 0,001$.

Glutation-reductaza în totalul pe grup a notat valori de la 8,18 până la 92,46 nmol/s.l (media 33,94 \pm 2,19 nmol/s.l), atunci când copiii din grupul de control au notat valori ale glutacion-reductazei, cuprinse între 34,49 și 67,56 nmol/s.l (media 50,02 \pm 2,20 nmol/s.l). Glutation-reductaza, fiind o enzimă importantă a ciclului redox glutationic, care menține la un nivel adecvat glutacionul redus (GSH) celular (GSH – antioxidant activ, care reacționează cu RLO), s-a dovedit a fi cu valori mult mai scăzute la copiii cu AJI, comparativ cu copiii din grupul de control, ceea ce denotă epuizarea capacității antioxidante în AJI ($p < 0,001$), (fig. 5).

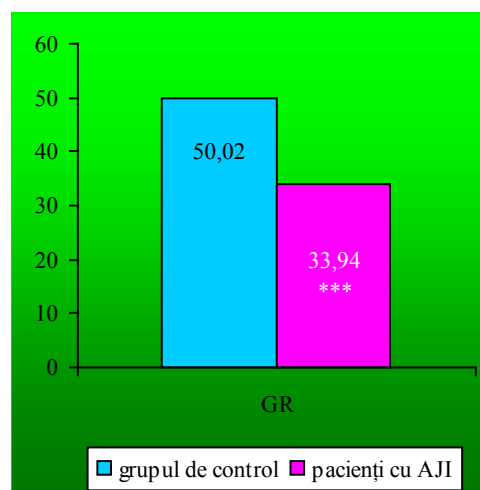


Fig. 5. Glutation-reductaza la copiii cu AJI și la cei din grupul de control, *** $p < 0,001$.

Ceruloplasmina în totalul pe grup a notat valori de la 70,74 până la 482,35 mg/l (media 177,03 \pm 7,31 mg/l) comparativ cu copiii din grupul de control, care au avut valori ale ceruloplasminei cuprinse între 65,68 și 301,0 mg/l (media 198,38 \pm 17,08 mg/l). Ceruloplasmina, fiind o enzimă cu proprietăți antioxidante (neutralizează RLO), la copiii cu AJI are tendință spre scădere, comparativ cu copiii din grupul de control, ceea ce reflectă o barieră antioxidantă endogenă scăzută în AJI ($p > 0,05$), (fig. 6).

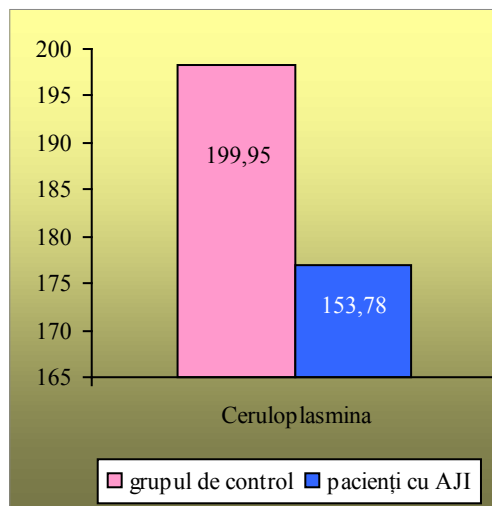


Fig. 6. Ceruloplasmina la copiii cu AJI și la cei din grupul de control, $p > 0,05$.

Indicii sistemului antioxidant au fost studiați în funcție de varianta evolutivă a AJI. Astfel, AAT a avut valori mult mai scăzute în forma sistemică ($13,36 \pm 2,86$ mmol/l), comparativ cu forma poliarticulară ($21,84 \pm 2,44$ mmol/l; $p < 0,05$) și forma oligoarticulară ($26,26 \pm 3,38$ mmol/l; $p < 0,01$), ceea ce reflectă o barieră antioxidantă endogenă mult mai scăzută în forma sistemică, comparativ cu celelalte variante evolutive ale AJI.

Analiza valorilor SOD a determinat valori mai scăzute în forma sistemică ($1068,64 \pm 65,18$ uc/l), comparativ cu forma poliarticulară ($1143,30 \pm 51,10$ uc/l) și forma oligoarticulară ($1159,81 \pm 43,81$ uc/l), însă fără diferențe statistice ($p > 0,05$).

S-au notat valori mai înalte ale catalazei în forma oligoarticulară ($32,78 \pm 3,6$ μ mol/s.l) și forma poliarticulară ($31,83 \pm 3,71$ μ mol/s.l), comparativ cu forma sistemică ($20,78 \pm 4,44$ μ mol/s.l; $p < 0,05$).

Glutation-peroxidaza nu a prezentat diferențe statistice semnificative, având tendință spre un nivel mai scăzut în forma oligoarticulară ($150,41 \pm 11,31$ UI/l), comparativ cu forma sistemică ($161,27 \pm 16,34$ UI/l) și forma poliarticulară ($158,61 \pm 11,40$ UI/l; $p > 0,05$).

Glutation-reductaza a avut practic aceleași valori în toate formele clinice ($p > 0,05$), care în forma sistemică a fost de $35,21 \pm 8,24$ nmol/s.l, în forma poliarticulară – $33,24 \pm 4,22$ nmol/s.l și în forma oligoarticulară – $34,85 \pm 2,65$ nmol/s.l.

Ceruloplasmina nu a înregistrat diferențe statistice, dar a notat o tendință spre scădere a valorilor în forma oligoarticulară ($176,91 \pm 11,72$ mg/l) și forma poliarticulară ($174,83 \pm 10,28$ mg/l), comparativ cu forma sistemică ($182,72 \pm 24,42$ mg/l; $p > 0,05$) (tab. 1).

A fost efectuat un studiu comparativ al indicilor sistemului antioxidant în funcție de durata bolii. Cercetarea AAT a

Tabelul 1

Indicii sistemului antioxidant în funcție de varianta evolutivă a AJI

	Grupul de control (n = 20) 1	Sistemică (n = 16) 2	Poliarticulară (n = 35) 3	Oligoarticulară (n = 34) 4	Entezite, psoriazică, alte (n = 5) 5	P 1,2	P 1,3	P 1,4	P 1,5	P 2,3	P 2,4	P 2,5	P 3,4	P 3,5	P 4,5
	M \pm m	M \pm m	M \pm m	M \pm m	M \pm m										
AAT, mmol/l	24,02 \pm 1,25	13,36 \pm 2,86	21,84 \pm 2,44	26,26 \pm 3,38	24,81 \pm 7,17	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
SOD, uc/l	1196,79 \pm 50,1	1068,64 \pm 65,2	1143,30 \pm 51,1	1159,81 \pm 43,8	1044,34 \pm 145,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Catalaza, μ mol/s.l	50,41 \pm 2,78	20,78 \pm 4,44	31,83 \pm 3,71	32,78 \pm 3,60	24,02 \pm 7,82	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	199,95 \pm 8,53	161,27 \pm 16,34	158,61 \pm 11,4	150,41 \pm 11,3	117,75 \pm 61,16	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Glutation-reductaza, nmol/s.l	50,02 \pm 2,20	35,21 \pm 8,24	33,24 \pm 4,22	34,85 \pm 2,65	29,87 \pm 4,62	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ceruloplasmina mg/l	198,38 \pm 17,08	182,72 \pm 24,4	174,83 \pm 10,3	176,91 \pm 11,7	175,03 \pm 13,95	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

determinat valori mai înalte în cazul duratei bolii până la 6 luni ($25,37 \pm 4,43$ mmol/l), comparativ cu durata bolii mai mare de 24 de luni ($19,36 \pm 1,95$ mmol/l), ceea ce denotă o capacitate antioxidantă endogenă mai mare în perioada precoce a AJI ($p > 0,05$).

Valorile SOD s-au determinat mai înalte în cazul duratei bolii mai mare de 24 de luni ($1171,50 \pm 40,28$ uc/l), comparativ cu durata bolii până la 6 luni ($1070,18 \pm 51,90$ uc/l; $p > 0,05$).

Valorile catalazei s-au dovedit a fi mai mici în cazul duratei bolii până la 6 luni ($26,36 \pm 4,05$ μ mol/s.l) și mai mari în cazul duratei bolii mai mare de 24 de luni ($31,25 \pm 3,02$ μ mol/s.l), însă nu au reflectat diferențe statistice ($p > 0,05$).

Glutation-peroxidaza a avut, practic, aceleași valori în cazul duratei bolii până la 6 luni ($150,16 \pm 17,85$ UI/l) și mai mare de 24 de luni ($150,46 \pm 10,35$ UI/l; $p > 0,05$).

Glutation-reductaza a notat valori mai scăzute în cazul

duratei bolii mai mare de 24 de luni ($32,81 \pm 1,99$ nmol/s.l), comparativ cu durata bolii până la 6 luni ($44,19 \pm 7,40$ nmol/s.l), dar fără diferențe statistice ($p > 0,05$).

Studiul ceruloplasminei a relevat valori mai scăzute în cazul duratei bolii mai mare de 24 de luni ($173,27 \pm 9,43$ mg/l), comparativ cu durata bolii până la 6 luni ($196,40 \pm 17,91$ mg/l), dar fără diferențe statistice ($p > 0,05$) (tab. 2).

Sistemul antioxidant a fost cercetat în funcție de clasa funcțională după Steinbrocker. Astfel, AAT a avut valori mult mai scăzute în cazul CF III, IV ($12,46 \pm 2,56$ mmol/l), comparativ cu CF I, II ($24,76 \pm 2,02$ mmol/l; $p < 0,001$), ceea ce denotă o capacitate antioxidantă endogenă mai redusă în CF III, IV.

Studiul SOD în funcție de clasa funcțională după Steinbrocker nu a relevat diferențe statistice, dar tendințe de scădere a valorilor în cazul CF III, IV ($1042,07 \pm 72,27$ uc/l), comparativ cu CF I, II ($1154,5 \pm 31,27$ uc/l; $p > 0,05$).

Tabelul 2

Indicii sistemului antioxidant în funcție de durata AJI

	Grupul de control (n = 20) 1	Durata AJI < 6 luni (n = 21) 2	Durata AJI > 24 luni (n = 51) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M ± m	M ± m	M ± m			
AAT, mmol/l	24,02 ± 1,25	25,37 ± 4,43	19,36 ± 1,95	> 0,05	> 0,05	> 0,05
SOD, uc/l	1196,79 ± 50,10	1070,18 ± 51,90	1171,50 ± 40,28	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Catalaza, μmol/s.l	50,41 ± 2,78	26,36 ± 4,05	31,25 ± 3,02	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	199,95 ± 8,53	150,16 ± 17,85	150,46 ± 10,35	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Glutation-reductaza, nmol/s.l	50,02 ± 2,20	44,19 ± 7,40	32,81 ± 1,99	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ceruloplasmina, mg/l	198,38 ± 17,08	196,40 ± 17,91	173,27 ± 9,43	> 0,05	> 0,05	> 0,05

S-au semnalat valori mai înalte ale catalazei în cazul CF I, II (30,97 ± 2,44 μmol/s.l) comparativ cu CF III, IV (25,39 ± 5,07 μmol/s.l), dar nu s-au notat diferențe statistice (p > 0,05).

Valorile glutacion-peroxidazei s-au dovedit a fi mai înalte în cazul CF III, IV (172,34 ± 19,82 UI/l), comparativ cu CF I, II (150,33 ± 8,04 UI/l; p > 0,05).

Glutation-reductaza a avut, practic, aceleași valori în cazul

CF I, II (33,91 ± 2,46 nmol/s.l) și în cazul CF III, IV (34,14 ± 3,99 nmol/s.l; p > 0,05).

Cercetarea ceruloplasminei a determinat valori mai înalte în cazul CF III, IV (193,1 ± 19,6 mg/l) și valori mai scăzute în cazul CF I, II (172,7 ± 7,63 mg/l), dar fără diferențe statistice (p > 0,05) (tab. 3).

Studiul indicilor sistemului antioxidant a fost efectuat în

Tabelul 3

Sistemul antioxidant în funcție de clasa funcțională după Steinbrocker

	Grupul de control (n = 20) 1	CF I, II (n = 71) 2	CF III, IV (n = 19) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M ± m	M ± m	M ± m			
AAT, mmol/l	24,02 ± 1,25	24,76 ± 2,02	12,46 ± 2,56	> 0,05	< 0,001	< 0,001
SOD, uc/l	1196,79 ± 50,10	1154,5 ± 31,27	1042,07 ± 72,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Catalaza, μmol/s.l	50,41 ± 2,78	30,97 ± 2,44	25,39 ± 5,07	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	199,95 ± 8,53	150,33 ± 8,04	172,34 ± 19,82	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Glutation-reductaza, nmol/s.l	50,02 ± 2,20	33,91 ± 2,46	34,14 ± 3,99	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Ceruloplasmina, mg/l	198,38 ± 17,08	172,7 ± 7,63	193,19 ± 19,64	> 0,05	> 0,05	> 0,05

funcție de stadiul radiologic după Steinbrocker. S-au notat valori mult mai scăzute ale AAT în cazul stadiilor radiologice III, IV (12,72 ± 2,71 mmol/l), comparativ cu stadiile radiologice I, II (23,91 ± 1,96 mmol/l; p < 0,05).

Studiul SOD nu a constatat diferențe statistice (p > 0,05), dar tendințe de scădere a valorilor în cazul stadiilor radio-

logice III, IV (1038,99 ± 96,56 uc/l), comparativ cu stadiile radiologice I, II (1147,67 ± 29,61 uc/l).

Catalaza a notat practic aceleași valori în cazul stadiilor radiologice I, II (29,80 ± 2,33 μmol/s.l) și în cazul stadiilor radiologice III, IV (29,73 ± 6,52 μmol/s.l; p > 0,05).

Valorile glutacion-peroxidazei s-au determinat a fi mai

Tabelul 4

Sistemul antioxidant în funcție de stadiul radiologic după Steinbrocker

	Grupul de control (n = 20) 1	St. R. I, II (n = 76) 2	St. R. III, IV (n = 14) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M ± m	M ± m	M ± m			
AAT, mmol/l	24,02 ± 1,25	23,91 ± 1,96	12,72 ± 2,71	> 0,05	< 0,05	< 0,05
SOD, uc/l	1196,79 ± 50,10	1147,67 ± 29,61	1038,99 ± 96,56	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Catalaza, μmol/s.l	50,41 ± 2,78	29,80 ± 2,33	29,73 ± 6,52	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Glutation-peroxidaza, UI/l	199,95 ± 8,53	150,33 ± 8,04	172,34 ± 19,82	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Glutation-reductaza, nmol/s.l	50,02 ± 2,20	33,91 ± 2,46	34,14 ± 3,99	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Ceruloplasmina, mg/l	198,38 ± 17,08	171,59 ± 7,18	206,56 ± 25,61	> 0,05	> 0,05	> 0,05

înalte în cazul stadiilor radiologice III, IV ($172,34 \pm 19,82$ UI/l) și mai scăzute în cazul stadiilor radiologice I, II ($150,33 \pm 8,04$ UI/l), fără a se înregistra diferențe statistice ($p > 0,05$).

Glutation-reductaza a avut practic aceleași valori în cazul stadiilor radiologice I, II ($33,91 \pm 2,46$ nmol/s.l) și în cazul stadiilor radiologice III, IV ($34,14 \pm 3,99$ nmol/s.l; $p > 0,05$).

Ceruloplasmina a avut valori mai înalte în stadiile radiologice III, IV ($206,56 \pm 25,61$ mg/l) și mai scăzute în stadiile radiologice I, II ($171,59 \pm 7,18$ mg/l), dar fără diferențe statistice ($p > 0,05$) (tab. 4).

Discuții

Studiul a 20 de pacienți cu AJI și 10 copii sănătoși, la care s-au determinat SOD, catalaza, glutacion-peroxidaza, a notat că la pacienții cu AJI nivelul enzimelor antioxidante a fost redus. Astfel, determinarea nivelului enzimelor antioxidante poate fi considerată drept marker al evoluției AJI [4].

Un grup de autori din Israel a studiat activitatea enzimelor antioxidante la pacienții cu AJI în ser și salivă. În studiu au fost incluși 22 de pacienți cu AJI și 15 copii sănătoși. Astfel, s-a determinat un nivel crescut semnificativ al activității enzimelor antioxidante la pacienții cu AJI în ser și salivă. SOD salivară a crescut semnificativ la pacienții cu AJI, îndeosebi în forma sistemică [2].

Studierea AAT, SOD și glutacion-peroxidazei la pacienții cu AJI (14 copii), inițial și peste 12 luni de terapie antiinflamatorie, a constatat că activitatea SOD a fost mai mare la pacienții cu AJI, comparativ cu grupul de control. După tratamentul antiinflamator, timp de 12 luni, a crescut AAT, atunci când SOD și glutacion-peroxidaza nu au suferit schimbări. Astfel, analiza markerilor stresului oxidativ și potențialului antioxidant ar putea fi utilă în monitorizarea tratamentului la copiii bolnavi de AJI [6].

În studiul DeLeo M. s-a confirmat majorarea glutacion-reductazei în lichidul sinovial la pacienții cu AJI. De asemenea, s-a menționat majorarea indicilor stresului oxidativ și micșorarea nivelului antioxidantilor la bolnavii cu AJI [3].

Concluzii

1. Capacitatea antioxidantă endogenă în AJI este scăzută, caracterizată prin valori joase ale indicilor antioxidanți: AAT, SOD, catalaza, glutacion-peroxidaza, glutacion-reductaza, ceruloplasmina.

2. Indicii sistemului antioxidant au determinat valori mult mai scăzute în forma sistemică, comparativ cu formele poliarticulare și oligoarticulare, ceea ce reflectă o capacitate de protecție antioxidantă endogenă mult mai scăzută în forma sistemică, comparativ cu celelalte variante evolutive ale AJI.
3. În funcție de durata bolii, indicii sistemului antioxidant au înregistrat valori mai înalte în cazul duratei bolii până la 6 luni, comparativ cu durata bolii mai mare de 24 de luni, ceea ce denotă o capacitate antioxidantă endogenă mai mare în perioada precoce a AJI pe fundal de intensitate mai înaltă a proceselor oxidative specifice acestei etape a maladiei.
4. AAT, SOD și catalaza au constatat valori mai scăzute în cazul claselor funcționale III, IV după Steinbrocker, iar AAT și SOD au notat diminuarea valorilor în cazul stadiilor radiologice III, IV după Steinbrocker.

Bibliografie

1. Bjelakovici G, Nicolova D, Gluud LL. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. The Cochrane Hepato-Biliary Group. Copenhagen, Denmark, 2007;297(8):842-857.
2. Brik R, Livnat G, Pollack S. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J. Rheumatol.* 2006;33(12):2532-2537.
3. DeLeo ME, Tringhese A, Passantino M. Manganese, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2002;29:2245-2246.
4. Goția S, Popovici I, Hermeziu B. Antioxidant enzymes levels in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* 2001;105(3):499-503.
5. Ozkan Y, Yardym-Akaydyn S, Sepici A. Oxidative status in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007;26(1):64-68.
6. Renke J, Szlagatys A, Hansdorfer-Korzon R. Persistence of protein oxidation products and plasma antioxidants in juvenile idiopathic arthritis. A one-year follow-up study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007;25(1):112-114.
7. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patient with osteoarthritis. *Indian J. Med. Sci.* 2007;61(1):9-14.
8. Thomson W, Barrett JH, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology.* 2002;41:1183-1189.



Морфофункциональные изменения мочевого пузыря неполовозрелых крыс при воздействии некоторых экзогенных факторов

О. Г. Попадинец

Department of Histology, Cytology and Embryology, National Medical University of Ivano-Frankovsk, Ukraine

Corresponding author e-mail: oksana-g@live.ru
 Manuscript received March 19, 2012; revised April 02, 2012

O. G. Popadynets

Morpho-functional changes in the urinary bladder of sexually immature rats under the influence of exogenous factors

We presented the results of a comprehensive study of the morpho-functional state of the urinary bladder walls of rats (blood vessels, tunics, intramural autonomic plexus). We also performed an experiment on 21 sexually immature rat-males weighing 120-150 g (seven animals - control group) analyzing the prooxidant and antioxidant systems in the first day after a hypothermic period and a one-day total of acute urinary retention. The studied structures revealed reactive-destructive changes and activation of peroxide processes in the biochemical data.

Key words: urinary bladder, general deep hypothermia, infravesical obstruction.

В работе представлены результаты комплексного исследования морфофункционального состояния стенки мочевого пузыря (интраорганных кровеносных сосудов, оболочек, интрамурального вегетативного сплетения) и про- и антиоксидантной систем в первые сутки постгипотермического периода и при однодневной острой полной задержке мочеиспускания, которое проводилось в эксперименте на 21 неполовозрелой крысе-самце массой 120-150 г (7 животных – контрольная группа). В исследуемых структурах выявлены реактивно-деструктивные изменения, по биохимическим данным – активацию перекисных процессов.

Ключевые слова: мочевой пузырь, общая глубокая гипотермия, инфравезикальная обструкция.

Актуальность темы

На протяжении многих десятилетий гипотермию применяют в медицинской практике с целью снижения кислородных запросов и устранения ишемических и гипоксических явлений. Наряду с этим, её использование может быть опасным, что связано с активацией свободнорадикальных процессов, так как холод может смещать баланс в направлении избыточной генерации свободных радикалов, вызывать дефицит антиоксидантов, что существенно влияет на химический состав биологических мембран, их ультраструктурную организацию, активность метаболических процессов [1].

Известно, что в разнообразии этиопатогенетических причин заболеваний мочевого пузыря важную роль играет именно гипотермия [2]. Одно из центральных мест в урологии занимает проблема нарушений уродинамики, что вызвано значительным распространением и разнообразием причин (стриктуры и клапаны мочеточника, гипертрофия семенного бугорка, склероз и контрактура шейки мочевого пузыря, гиперпластические процессы в предстательной железе), вызывающих эвакуаторную несостоятельность мочевых путей [2].

Общим, что объединяет эти далеко не все перечисленные заболевания, является повышение уретрального

сопротивления, которое сопровождается структурно-функциональной перестройкой. Существует зависимость между степенью нарушения уродинамики и активностью пиелонефрита, гидронефроза с развитием почечной недостаточности [3]. Однако, если исследованиям мочевого пузыря при длительных хронических обструктивных состояниях посвящено большое количество публикаций, проблема острой полной задержки мочи осталась без надлежащего внимания, в то время как это состояние возникает достаточно часто и требует urgentных вмешательств.

Как показал анализ источников научных публикаций, вопрос комплексного исследования морфофункциональных изменений мочевого пузыря под воздействием общей глубокой гипотермии тоже далеко не полностью освещен.

Исходя из этого, целью нашей работы было проследить на микро-, ультраструктурном уровнях закономерности развития морфологических изменений в стенке мочевого пузыря в первые сутки после действия холодного фактора и при однодневной смоделированной острой полной инфравезикальной обструкции параллельно с исследованием про- и антиоксидантной систем при данных условиях.

Материал и методы

Подопытных животных (21 белая беспородная неполовозрелая крыса-самец массой 120-150 г.) разделили на группы: экспериментальную (14) и контрольную (7). До и после эксперимента животных содержали в нормальных условиях вивария на полноценном питании без ограничений в питьевой воде.

Охлаждение осуществляли по запатентованной нами методике [4]. 7 животных помещали в холодовую камеру с температурой -32°C до достижения ректальной температуры $+15^{\circ}\text{C}$, что отвечает температурным границам общей глубокой гипотермии ($+10^{\circ}\text{C}$ - $+20^{\circ}\text{C}$); длительность охлаждения составляла 3-4 часа. Другим 7 животным внутримышечно в заднюю конечность вводили 2% раствор тиопентала натрия в дозе 25 мг/кг. В асептических условиях проводили нижнюю срединную лапаротомию и шелковой лигатурой перевязывали проксимальную часть уретры (возле основания вентральных и дорсальных долек предстательной железы). Эвтаназию осуществляли путём передозировки эфирного наркоза. Забор материала проводили через сутки после действия холодового фактора и при односторонней непроходимости уретры. Применены тонкая инъекция эфирно-хлороформной смесью парижской синей, гистологические, иммуногистохимический, электронномикроскопический методы и биохимическое исследование показателей про- и антиоксидантной систем.

Результаты исследования

В первые сутки постгипотермического периода инъекция кровеносных сосудов затруднена, визуализируются значительно суженные артериальные звенья и аневризматически расширенные венозные. При светооптическом исследовании внутренняя эластическая мембрана артерий образует высокие завитки, на которых находятся эндотелиоциты, их ядра выступают в просвет сосудов. Саркоплазма гладких миоцитов резко просветленная. Отечно изменена адвентиция артерий. Венозная стенка утончена, оболочки дифференцируются тяжело.

При ультраструктурном исследовании в гемокapиллярах прослеживаются дистрофические изменения. Ядра эндотелиоцитов имеют фестончатый вид, поскольку ядерная оболочка образует глубокие инвагинации, под ней сконденсирован хроматин. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети сильно расширены, вакуолизируются. На мембранах рибосом мало. Аппарат Гольджи в виде хаотически размещенных цистерн, около которых большие электроннопрозрачные вакуоли, лизосомы. Митохондрии с гомогенным матриксом. Кристы визуализируются плохо, кое-где дезорганизованные и разрушенные. Люменальная плазмолемма образует множественные выросты в виде микроворсинок, есть и участки разрушений. Здесь отмечается агрегация тромбоцитов и эритроцитарные сладжи. Базальная мембрана неравномерно утолщена.

Слизистая оболочка в целом, и уретерий в частности,

набухшие. Цитоплазма клеток переходного эпителия очень светлая, ядра бледные. Нет четкой послойной структурированности. Во многих участках базальная мембрана дезэпителизирована.

При ультраструктурном исследовании все мембранные органеллы резко расширены, вакуолизируются. Много митохондрий трансформированы в округлые двухконтурные мешочки с гомогенным содержимым. Контакты между эпителиоцитами нарушены. Базальная мембрана средней электронной плотности, кое-где разволокнена, с вакуолеобразными образованиями.

В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе резко отёкшие коллагеновые волокна дезорганизованы, эластичные. Много очень светлых мастоцитов. Выражена макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация.

Такие же явления наблюдаются в соединительнотканном окружении гладких миоцитов. Средняя оболочка имеет вид очень светлой отёкшей полоски. При ультраструктурном исследовании гладких миоцитов обнаружены резко выраженные отечные изменения, кое-где разрушение органелл. Синаптофизинпозитивные терминалы расширены, просветлены, окружены макрофагами, мастоцитами. Отечные изменения с дистрофическими признаками претерпевают также интрамуральные вегетативные сплетения. На этом этапе прогрессируют процессы перекисидации, о чем свидетельствует рост всех показателей. Уровень глутатионпероксидазы (ГП) не изменился в сравнении с предыдущим сроком, однако, вырос уровень глутатионредуктазы (ГР) на 29,4%.

Через одни сутки в условиях полной непроходимости уретры мочевого пузыря очень увеличен в объеме, заполнен мутным содержимым. Инъекция интраорганных сосудов практически невозможна, поскольку стенка растянута, отечная и структурные изменения испытали сосуды. Так, ядра отечных эндотелиоцитов местами тесно прилегают друг к другу с формированием конгломератов, которые выпячиваются в просвет, еще больше уменьшая его. Выражена неравномерность складчатости внутренней эластической мембраны, во многих участках она фрагментирована и обнажена. Контур ядра гладких миоцитов средней оболочки завуалированы, саркоплазма вакуолизирована. Наружная эластическая мембрана и адвентиция разволокнены.

Стенка вен утончена, деформирована, с мешковидными выпячиваниями. Деструктивные изменения подтверждаются и электронномикроскопическими данными. Люменальная плазмолемма эндотелиоцитов образует множественные выросты, что создает условия для формирования сладжей. В области разрушения эндотелия наблюдается контакт форменных элементов с базальной мембраной, которая утолщена и разрыхлена. Контур ядерной оболочки неровные из-за выпячиваний и инвагинаций, кое-где заметный ее лизис. Канальцы и цистерны эндоплазматической сети расширены, деформированы, лишены рибосом. Аппарат Гольджи состоит

из разнокалиберных пузырьков. Митохондрии с локальным нарушением целостности их наружной мембраны и разрушенными кристами. Выраженные деструктивные изменения испытал уротелий. На больших площадях заметно обнажение базальной мембраны в результате его пластового отслаивания. Субмикроскопически в сохранных уротелиоцитах выявляются дегенеративно измененные органеллы, фрагменты мембран, лизосомы, безструктурные осмиофильные субстанции. Массивное кровоизлияние во всех оболочках стенки мочевого пузыря, особенно в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе. Выражена лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация.

В растянутой мышечной оболочке гладкие миоциты деструктивно изменены. Волокна соединительнотканного каркаса набухшие, деформированы, фрагментированы. Синаптофизинпозитивные терминалы деструктурированы. Субмикроскопическое исследование составных элементов интрамурального вегетативного сплетения обнаружило выраженную деструкцию внутриклеточных органелл. Метаболические нарушения прогрессируют: выражены процессы перекисидации, нарастает эндогенная интоксикация (содержимое среднемолекулярных пептидов (нуклеопротеиновый компонент) СМП₂₅₄ выше нормы на 76,0%, СМП₂₈₀ (протеиновый компонент) – на 95,9%), а уровень глутатионпероксидазы снижен на 4,2% относительно нормы. Все это свидетельствует о срыве компенсаторных механизмов у животных неполовозрелого возраста.

Обсуждение

Известно, что формирование холодовой адаптации организма происходит за счет физиологических, биохимических и морфологических перестроек [5, 6], что и подтверждается нашими результатами. Так, после действия холодового фактора повышение уровня всех исследованных показателей про- и антиоксидантной защиты состоялось как результат непосредственного влияния гипотермии на ферментативном уровне и наслоения ишемически-гистотоксических причинно-следственных явлений. Сосудистые изменения в ранние сроки постгипотермического периода мы можем трактовать как такие, что характерны для стресс-реакции, поскольку при действии холода активируется симпатическая нервная система [7]. При таких условиях происходят гистоструктурные изменения в стенке мочевого пузыря. Так, в первые сутки эксперимента мы отметили сохранение адекватного количества глутатиона как базального, так и возобновленного, глутатионредуктазой. Стимуляцию основных антиоксидантных ферментных систем при активации перекисидации, проявлением чего было увеличение ТБК-активных продуктов в плазме, наблюдали у мышей, которые плавали в холодной воде. Это было зафиксировано через 1 час после эксперимента и на протяжении одних суток [8]. При острой полной задержке мочи возникают причинно-следственные изменения, которые, наслаиваясь друг на друга, усиливают повреждение. Так, растяжение стенки

мочевого пузыря при невозможности его опорожнения приводит к расстройству проходимости кровеносных сосудов, что предопределяет ишемическую гипоксию и, соответственно, активацию процессов перекисидации. Это уже вызывает гистотоксическую гипоксию в результате изменения физико-химических особенностей клеточных мембран, отечных изменений [9].

В результате нарушений интраорганной гемодинамики развивается стрессорная реакция, а прямое катехоламиновое влияние усиливает сокращение детрузора [10], которое является энергозависимым и потому быстро истощает АТФ, еще больше углубляя гипоксию. Кроме того, мощным агрессором является застойная моча, в которой непрерывно увеличивается концентрация мочевины. Поэтому дистрофические изменения уротелия, которые сначала были результатом ишемически-гипоксических процессов, предопределяются уже и непосредственным токсическим влиянием мочевины, что и приводит к его деструкции с десквамацией. Потеря барьерной функции уротелия ускоряет развитие деструктивно-некротических изменений во всех структурных компонентах стенки мочевого пузыря.

Таким образом, если при частичном нарушении оттока мочи в мочевом пузыре происходят компенсаторно-приспособительные явления, которые в дальнейшем все же завершаются декомпенсацией [11], то при острой полной задержке мочеиспускания очень быстро прогрессируют катаболические процессы.

Выводы

Следовательно, в первое время постгипотермического периода в стенке мочевого пузыря происходят реактивно-дистрофические процессы, выраженность которых ассоциирует с изменениями прооксидантной и антиоксидантной систем, что свидетельствует об их взаимосвязанности и взаимообусловленности. В этот же срок в условиях полной непроходимости уретры происходят деструктивные изменения и глубокие метаболические нарушения.

Перспективы последующих исследований

Такая стресс-реакция и гипоксия будут предопределять морфофункциональную перестройку в стенке мочевого пузыря. Поэтому, перспективным является изучение в дальнейшем изменений, которые будут возникать в поздние сроки постгипотермического периода и при увеличении длительности инфравезикальной обструкции, с целью поиска путей коррекции и предупреждения холодовой травмы, исследования оптимальных путей и методов оказания помощи, учитывая акцидентальные ситуации.

Литература

1. Олійник ГА, Григор'єва ТГ, Ніконов ВВ. Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми. *Медицина неотложных состояний*. 2011;35(4):94-97.
2. Возіанов ОФ, Люлько ОВ. Урологія. Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-ВАЛ». 2002;830.

3. Зайцев ВІ, Пирогов ВО, Нікітаєв СВ. Порівняльний аналіз взаємозв'язку між клінічними проявами та ступенем міхурово-сечовідного рефлюксу в аспекті оцінки ефективності лікування хворих. *Вісник наукових досліджень*. 2003;2:11-13.
4. Шутка БВ, Попадинець ОГ, Жураківська ОЯ. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті. Пат. 65225 А Україна, МПК 7 А61В5/01. /- № 2003065678; заявл.19.06.03; опубл.15.03.04. *Бюл.*;3.
5. Зиганшин АУ, Рычков АВ, Зиганшина ЛЕ. Влияние температуры на сокращения мочевого пузыря морской свинки, опосредуемые P2X-рецепторами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;10:407-410.
6. Шутка БВ. Загальна глибока гіпотермія. Івано-Франківськ, 2006;300.
7. Кудряшов ЮА, Табаров МС, Ткаченко БИ. Адренергическая реактивность органных вен при действии на организм гипоксии и гипотермии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;11:524-526.
8. Ахалая МЯ, Платонов АГ, Байжуманов АА. Кратковременное охлаждение повышает антиоксидантный статус и общую устойчивость животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;141(1):31-34.
9. Пушкарь ДЮ, Зайцев АВ, Гавриленко АП, и др. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита. *Урология*. 2010;1:22-24.
10. Переверзев АС. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Международный медицинский журнал*. 2007;2:105-109.
11. Вітрук ЮВ, Романенко АМ. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози. *Урологія*. 2008;1-4:47-52.

Utilizarea asociată a profeturului cu preparate neurotrope

I. Corețchi

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

Corresponding author: +37369097202. E-mail: yanosh.k@mail.ru

Manuscript received March 19, 2012; revised April 02, 2012

Associated usage of Profetur and neurotropic remedies

This study aims to estimate the possibility of the association of some neurotropic preparations with alkylisothiourea. The antihypotensive action of Profetur was researched and influence on the ganglionic blocking properties of the Hexamethonium. Profetur, 20 mg/kg, was administered to rats in experimental drug-induced hypotension due to Hexamethonium (20 mg/kg), Phentolamine (1 mg/kg) and Prazosin (1 mg/kg). Profetur increases blood pressure by 100%, 51.9%, respectively, 68.8% from the values recorded after neurotropic substances. In cats, given the backdrop of Hexamethonium – induced hypotension (both substances at a dose of 10 mg / kg), it stabilized blood pressure without affecting the ganglionic blocking action of the Hexamethonium. Used in conjunction with Hexamethonium in the rat, Profetur decreased the body's oxygen consumption, more pronounced in combination.

Key words: alkylisothiourea derivative, oxygen consumption, antihypotensive, Profetur, Hexamethonium, Prazosin.

Комбинированное применение профетура с нейротропными препаратами

Данное исследование демонстрирует возможность комбинированного применения нейротропных препаратов и производного алкилизотиомочевинны с миотропным сосудосуживающим действием – профетура, путем изучения его антигипотензивного действия и влияния на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Введенное крысам (20 мг/кг), на фоне экспериментальной лекарственной гипотензии, вызванной гексаметонием (20 мг/кг), фентоламином (1 мг/кг) и празозином (1 мг/кг), вещество повышает артериальное давление на 100%, 51,9%, и, соответственно, 68,8% от значений, полученных после введения нейротропных веществ. При введении профетура кошкам на фоне гексаметониевой гипотензии (оба вещества в дозе 10 мг/кг), вещество стабилизирует артериальное давление, не влияя на ганглиоблокирующие свойства гексаметония. Профетур снижает потребление кислорода организмом, более выражено в комбинации с гексаметонием.

Ключевые слова: производное алкилизотиомочевинны, потребление кислорода, лекарственная гипотензия, профетур, гексаметоний, празозин.

Introducere

Utilizarea combinată a remediilor neurotrope lărgeste considerabil posibilitățile influenței farmacoterapeutice asupra organismului. Astfel, există posibilitatea amplificării acțiunilor benefice și diminuării sau prevenirii celor adverse ale lor. Ca exemplu de utilizare combinată a medicamentelor

poate servi asocierea anestezicelor cu miorelaxante, atropina și analgezicele [1, 2].

Remediile vasopresoare cum ar fi fenilefrina, norepinefrina, efedrina ș. a. sunt utilizate pe larg în diferite stări, însoțite de hipotensiune arterială, inclusiv și a celei induse de medicamente, cu scop de asigurare a unui nivel al presiunii

arteriale adecvat perfuziei eficiente a țesuturilor [3, 4, 5, 6, 7]. Profeturul reprezintă o substanță cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă din grupul derivaților alchilzotioureici, care se deosebesc de preparatele vasoconstrictoare adrenomimetice prin acțiunea îndelungată (90–120 de min.) după administrarea unimomentană, lipsa acțiunilor negative asupra metabolismului și regimului de oxigenare al organismului etc [8, 9].

Astfel, studiul are ca scop cercetarea posibilității de asociere a preparatelor hipotensive neurotrope (ganglioblocante, alfa – adrenoblocante neselective și selective) cu derivatul alchilzotioureic nou profetur în vederea estimării, în aceste condiții, a acțiunii sale antihipotensive, cât și asupra proprietăților ganglioblocante ale hexametonului.

Material și metode

Acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) în hipotensiunea medicamentoasă experimentală, provocată prin administrarea hexametonului (20 mg/kg), fentolaminei (1 mg/kg) și prazosinei (1 mg/kg) a fost studiată la 19 șobolani Sprague-Dawley, vârsta de 12 săptămâni și greutatea corporală 430-460 de grame, repartizați, respectiv, în 3 loturi (lotul I – 7 animale, loturile II și III – câte 6 animale).

Șobolani au avut condiții standarde de întreținere, menținute cu ajutorul instalației „Scantainer” (Scanbur LTD. Danemarca): temperatura mediului constantă (21-22°C), umiditatea aerului stabilă, regimul întuneric-lumină (12:12 ore), plasarea solitară în cușcă. Pentru obținerea aclimatizării, animalele au fost plasate în camera menționată cu o săptămână înainte de efectuarea experimentelor.

Șobolani au fost aneșteziți (administrare intraperitoneală) cu soluție de cloralhidrat 4% (350 mg/kg). Prin abord inghinal pe dreapta au fost preparate și ligaturate distal artera și vena femurală. Cateterul folosit pentru canulare au fost confecționate din tub de polietilenă PE 20 inserat în PE 50 (Sigma) și heparinizate (10 UI/ml). După ce a fost introdus în arteră și venă, capătul distal al cateterelor, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară. În urma restabilirii postoperatorii (72 de ore), capătul distal al cateterului arterial a fost conectat la sistemul de monitorizare a indicilor hemodinamici. Perioada de aclimatizare a constituit 60 de min.

Preparatele au fost diluate în soluție de NaCl 0,9% și administrate cu ajutorul seringilor Hamilton prin cateterul venos, în volum de 10 microlitri la 100 grame masă corporală. Preparatele hipotensive utilizate în pretratare au fost administrate cu 10-15 minute înaintea injectării profeturului.

Evaluarea indicilor hemodinamici a fost efectuată cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Technical & Scientific Equipment, Bad Homburg, Germany), programul de lucru BM.

Valorile obținute la administrarea hexametonului și adrenoblocanțelor au fost comparate cu cele inițiale, iar cele obținute la administrarea profeturului – cu ale hexametonului, fentolaminei și prazosinei.

Caracterul acțiunii profeturului în blocada ganglionară a fost studiat experimental pe un lot de 7 pisici (1,5-4 kg) aneștigate cu uretan (1-1,2 g/kg intraperitoneal) [9]. Presiunea arterială (PA) a fost înregistrată în artera carotidă cu ajutorul

manometrului cu mercur. La pisici s-au determinat valorile inițiale ale PA, apoi cele obținute la excitarea nervilor. Reflexul presor a fost generat prin electrostimularea (electrostimulator ЭИ-1) segmentului central al nervului ischiatic cu impulsuri dreptunghiulare de durată 1 m/sec, frecvența de 300 de imp./sec, timp de 10 sec, iar reflexul depresor – segmentului periferic al nervului vag cu impulsuri dreptunghiulare de durată 1 m/sec cu frecvența de 20 de imp./sec, timp de 10 sec. Ulterior, s-a administrat intravenos hexametoniu (10 mg/kg) și s-a determinat gradul de blocare a ganglionilor vegetativi.

Consecutiv s-a administrat profeturul (intravenos 10 mg/kg) și, la a 2-a și a 15-a minută după aceasta, iarăși s-a determinat valoarea PA până și după excitarea nervilor respectivi. Valorile obținute la administrarea hexametonului au fost comparate cu cele inițiale, iar cele obținute la administrarea profeturului – cu ale hexametonului. Valorile parametrilor înregistrați după excitarea nervilor au fost comparate cu cele predecesoare excitării, corespunzător nervilor.

Acțiunea profeturului și hexametonului asupra consumului de oxigen al organismului a fost determinată cu utilizarea aparatului lui Miropolskii [9], pe 40 de șobolani divizați în 4 loturi, la care li s-au administrat intraperitoneal: lotul I (control) – 3 ml sol. fiziologică NaCl; lotul II – sol. profetur 20 mg/kg; lotul III – sol. hexametoniu 20 mg/kg; lotul IV – sol. profetur 20 mg/kg în combinație cu sol. hexametoniu 20 mg/kg. Consumul de oxigen s-a determinat inițial, apoi la anumite intervale de timp după administrarea preparatelor.

Datele obținute au fost prelucrate statistic conform metodei parametrice de cercetare, cu aprecierea veridicității prin intermediul criteriului t-Student [10].

Datele literaturii de specialitate relatează că înlăturarea acțiunii presoare la stimularea porțiunii centrale a nervului ischiatic de către hexametoniu este determinată de blocarea ganglionilor simpatici ai nervilor vasomotori, iar a acțiunii de presoare, ce se dezvoltă la stimularea porțiunii periferice a nervului vag – de blocarea ganglionilor nervului vag [8].

Rezultate obținute

Valoarea inițială a presiunii arteriale în experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului pe fundal de utilizare a remediilor hipotensive neurotrope la șobolani, a fost în limitele de $106,4 \pm 2$ (lotul II) – $109,7 \pm 3$ (lotul III) (fig. 1). Administrarea substanțelor hipotensive s-a soldat cu micșorarea valorilor presiunii arteriale cu 35,8% după administrarea hexametonului, 21,9% – fentolaminei și 34,5% – prazosinei.

La primul minut după administrarea profeturului în doză de 20 mg/kg, presiunea arterială s-a majorat respectiv cu 100%, 51,9% și 68,8%, față de valorile înregistrate după administrarea substanțelor neurotrope. Înregistrările ulterioare au relatat o tendință de menținere a acestor valori pe întreaga perioadă de desfășurare a experiențelor.

Rezultatele experimentelor cu utilizarea hexametonului la pisici sunt prezentate în tab. 1 și 2. Prelucrarea statistică a demonstrat, că rezultatele experimentale obținute atât la electrostimularea inițială a nervilor, cât și după adminis-

trarea hexametonului și profeturului, sunt semnificative ($p < 0,001$). Pe de altă parte, efectele ce se dezvoltă la stimularea nervilor pe fundalul acțiunii hexametonului, nu sunt statistic veridice ($p > 0,05$).

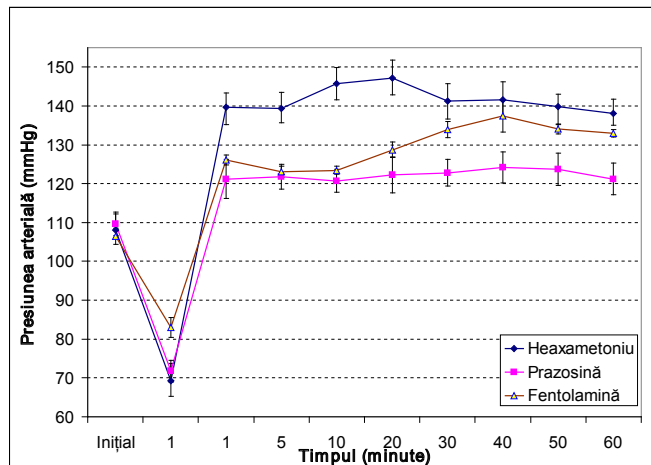


Fig. 1. Acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) pe fundal de hexametoniu (20 mg/kg), prazosină (1 mg/kg) și fentolamină (1 mg/kg).

După stabilizarea nivelului presiunii arteriale de către profetur, ganglioblocantul și-a menținut acțiunea specifică de blocare a transmiterii impulsurilor prin ganglionii nervului vag (tab. 1).

Rezultate similare au fost obținute și la electrostimularea nervului ischiatic (tab. 2). În acest caz nu s-a observat dezvoltarea reacției presoare.

Astfel, s-a determinat că hexametoniu își păstrează efectul de blocare a ganglionilor vegetativi și după stabilizarea nivelului PA, ca urmare a administrării profeturului.

Este cunoscut faptul, că adrenomimeticele majorează consumul oxigenului de către organism, ceea ce, într-un șir de situații, nu este binevenit. În urma experiențelor efectuate, s-a determinat că hexametoniu exercită o acțiune bifazică asupra consumului de oxigen al organismului – inițial îl mărește, ulterior îl micșorează (fig. 2).

Profeturul determină micșorarea consumului oxigenului. Utilizarea combinată a ambelor substanțe a dus la excluderea primei faze de acțiune a hexametonului asupra consumului de O_2 . Este necesar de menționat, că utilizarea asociată a hexametonului și profeturului a diminuat și mai mult consumul oxigenului de către organism.

Tabelul 1

Influența hexametonului în asociere cu profetur asupra conducerii impulsurilor în ganglionii nervului vag ($n = 7$)

Parametrii statistici	Valoarea presiunii arteriale (mmHg)										
	Inițial		Hipotensiune indusă de hexametoniu				Stabilizarea presiunii arteriale cu profetur (în minute)				
	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Până la administrarea hexametonului	După administrarea hexametonului	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Administrarea profeturului	2 minute		15 minute	
								Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag	Până la excitarea n. vag	După excitarea n. vag
M	105,86	66,86	106	60	57	56,57	120	118,57	118,29	107	106,86
±m	± 2,73	± 4,49	± 3	± 2	± 2,73	± 0,2	± 7	± 6,51	± 0,18	± 2,19	± 0,18
p	-	< 0,001		< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,1	< 0,001	> 0,25

Tabelul 2

Influența hexametonului în asociere cu profetur asupra reflexului presor, generat de electrostimularea nervului ischiatic ($n = 7$)

Parametrii statistici	Valoarea presiunii arteriale (mmHg)										
	Inițial		Hipotensiune indusă de hexametoniu				Stabilizarea presiunii arteriale cu profetur (în minute)				
	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Până la administrarea hexametonului	După administrarea hexametonului	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Administrarea profeturului	2 min		15 min	
								Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic	Până la excitarea n. ischiatic	După excitarea n. ischiatic
M	95,14	110,57	106	60	56,57	56,71	120	118,29	118,57	106,86	107
±m	± 5,3	± 2,67	± 3	± 2	± 1,87	± 0,14	± 7	± 6,7	± 0,18	± 2,23	± 0,14
p	-	< 0,002		< 0,001	< 0,001	> 0,25	< 0,001	< 0,001	> 0,1	< 0,001	> 0,25

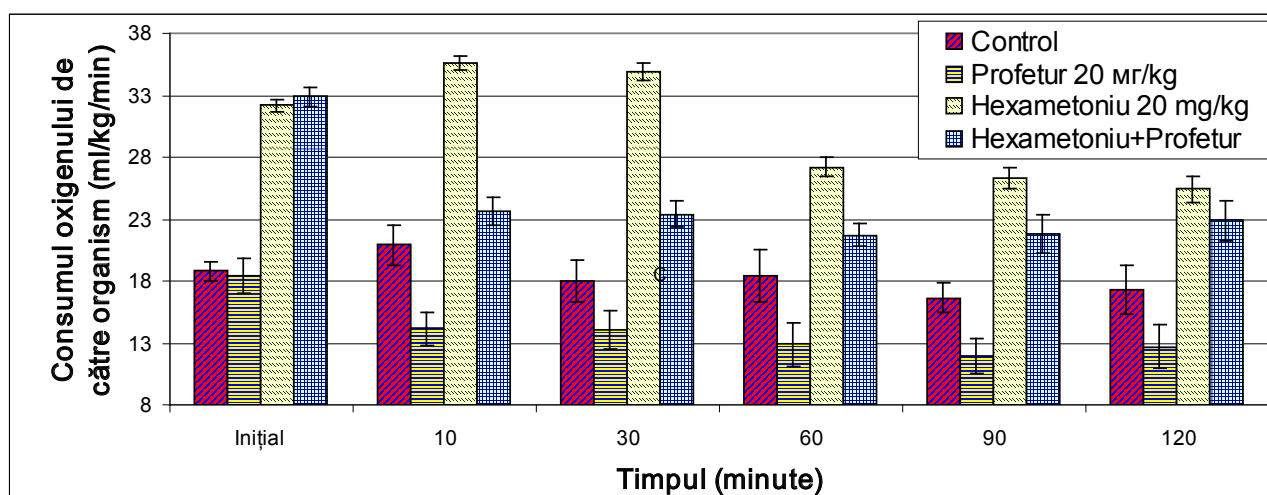


Fig. 2. Acțiunea profeturului, hexametonului și asocierii lor cu consumul de oxigen de către organism.

Discuții

Variațiile în caracterul acțiunii antihipotensive a profeturului ar putea fi explicate prin particularitățile mecanismelor de acțiune ale substanțelor studiate. Astfel profeturul, exercitându-și acțiunea la nivelul reglării echilibrului dintre substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare endogene prin blocarea nitric oxid sintetazei [9] și, consecutiv, micșorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasează echilibrul în direcția creșterii tonusului vascular de către substanțele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ș.a. [11]. Astfel, hexametonul, acționând la nivelul ganglionilor vegetativi, nu creează obstacole la nivel de mușchi neted vascular în promovarea vasoconstricției de către profetur, acțiunea sa antihipotensivă în acest caz fiind de intensitate maximă. Fentolamina și prazosina, blocând neselectiv sau selectiv alfa-adrenoreceptorii vascolari [1], împiedică, respectiv, total sau parțial acțiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor endogene. Corespunzător, acțiunea antihipotensivă a profeturului este sub maximală în caz de utilizare pe fundal de hipotensiune, provocată de prazosină și, minimă – de fentolamină.

Rezultatele obținute ca urmare a experiențelor efectuate, au demonstrat că majorarea și stabilizarea presiunii arteriale, obținută ca urmare a administrării profeturului, nu diminuează acțiunea protectoare a ganglioblocanților împotriva reflexelor patologice cardiovasculare.

Majorarea inițială a consumului de oxigen sub acțiunea ganglioblocantului, poate fi explicată prin dezvoltarea dispneei ca reacție compensatoare la hipotensiunea provocată de el. Profeturul a preîntâmpinat hipotensiunea arterială și, astfel, a exclus stimularea reflexă a respirației.

Concluzii

1. profeturul manifestă acțiune antihipotensivă pronunțată în diverse tipuri de hipotensiune, provocată de de-nervarea farmacologică a vaselor;

2. acțiunea antihipotensivă a profeturului este de durată la administrare unimomentană;
3. intensitatea acțiunii antihipotensive a profeturului corelează cu modelul hipotensiunii;
4. profeturul micșorează consumul oxigenului de către organism, mai pronunțat la asociere cu hexametonul;
5. hexametonul exercită acțiune bifazică asupra consumului oxigenului de către organism, iar profeturul în-lătură faza de creștere a consumului oxigenului, indusă de ganglioblocant;
6. profeturul stabilizează presiunea arterială, neinfluențând acțiunea ganglioblocantă a hexametonului.

Bibliografie

1. Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Twelfth Edition, 2011.
2. Calvey TN, Williams NE. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. Fifth Edition, 2008.
3. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following norepinephrine in healthy subjects? *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(6):800-5.
4. Degoute C-S. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053-1076.
5. Hildebrand LB, Koepfli E, Kimberger O, et al. Hypotension during fluid-restricted abdominal surgery: effects of norepinephrine treatment on regional and microcirculatory blood flow in the intestinal tract. *Anesthesiology*. 2011;114(3):557-64.
6. Nissen P, Brassard P, Jørgensen TB, et al. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. *Neurocrit Care*. 2010;12(1):17-23.
7. Гельфанд БВ, Салтанов АИ. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинев: «Штиинца», 1983.
9. Stratu E, Ghicavii V, Todiraș M. Noi argumente referitoare la mecanismul de acțiune a derivaților izotioureici. Vol.1. Probleme medico-biologice și fundamentale. Materialele conferinței anuale a USMF „Nicolae Testemitanu”. 2000.
10. Stanton Glantz. Primer of Biostatistics. Sixth Edition, 2005.
11. Todiraș M. Interrelațiile dintre factorii vasomotrici locali și rolul lor în reglarea tonusului vascular: Teza de dr. hab. în medicină. Chișinău, 2006;224.

Rezultatele la distanță ale tratamentului complex cu preparate antihomotoxice vizavi de tratamentul tradițional în Boala Inflamatorie Pelvină acută

A. Reajeva

Department of Obstetrics and Gynecology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20, Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369149291. E-mail: reajeva@mail.ru
Manuscript received March 22, 2012; revised April 02, 2012

The action of allopathic preparations and of the antihomotoxic preparations on pathogenic links of pelvic inflammatory disease

This article reflects the results of using antihomotoxic preparations Traumeel S, Viburcol and Lymfomyosot. The study included 220 sick women, with age of 27-56, who were divided into two groups: the study group (n = 110) and the control group (n = 110). The patients from the first group received traditional treatment and preparations of the antihomotoxic group; the second group (the control group) received traditional treatment with the addition of an antioxidant preparation. It was concluded that the administration of antihomotoxic preparations with a complex therapy scheme of the pelvic inflammatory disease increases the therapeutic efficiency.

Key words: Traumeel S, Lymfomyosot, allopathic and antihomotoxic preparations, pelvic inflammatory disease.

Отдаленные результаты комплексного лечения с применением антигомтоксических препаратов в сравнении с традиционным лечением при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза

В данной статье доказана необходимость и целесообразность использования антигомтоксических препаратов Traumeel S, Viburcol, Лимфомыосот в комплексе с традиционными препаратами при лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза для снижения риска возможных осложнений, таких как хроническая тазовая боль, бесплодие, внематочная беременность и повышения качества жизни женщин.

Ключевые слова: антигомтоксические препараты, острые воспалительные заболевания органов малого таза, Traumeel S, Viburcol, Лимфомыосот.

Introducere

În acest articol este reflectată experiența utilizării preparatelor antihomotoxice Traumeel S, Viburcol, Lymfomyosot și evoluția bolii inflamatorii pelvine acute (BIP). Boala inflamatorie pelvină acută este o patologie a cărei consecințe sunt nu doar foarte frecvente, dar deseori și foarte grave. Cu scopul de a determina consecințele BIP acute în loturile, incluse în studiul de față, pacientele au fost supuse unui follow-up timp de 2 ani după tratament. Studiul respectiv a inclus 199 de paciente cu vârsta medie de 27,56 ani, spitalizați în cadrul IMSP SCM Nr. 3 „Sfânta Treime”, Secția de ginecologie.

Studiul a demonstrat că preparatele antihomotoxice optimizează evoluția inflamației acute a uterului și a anexelor acestuia, ceea ce permite reducerea la minim a frecvenței cronicizării inflamației acute și diminuarea riscului de dezvoltare a proceselor aderențiale și a infertilității. Adicional, preparatele antihomotoxice activează eliminarea toxinelor, crește nivelul de funcționare a sistemului limfatic și a organelor ce participă în procesele de detoxificare, normalizează funcțiile sistemului imuno-neuro-endocrin, astfel acționând asupra organismului în ansamblu.

Actualitatea studiului

Boala inflamatorie pelvină (BIP) acută ocupă un loc important în structura patologiilor ginecologice, constituind 33-78% dintre acestea. BIP reprezintă patologia femeilor tinere, fiind demonstrat că 75% din cazurile de BIP se întâlnesc la femeile mai tinere de 25 de ani. Înainte de era antibioticelor, mortalitatea în BIP acută constituia aproximativ 1%. În prezent această rată a diminuat semnificativ, însă patologia rămâne a fi o problemă medicală și socială foarte serioasă din cauza că cel puțin 25% dintre femeile cu BIP acută vor dezvolta sechele grave [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Întrucât fiecare episod al BIP acute se soldează cu creșterea ratei infertilității, sarcinii tubare, durerii pelvine cronice, în condițiile progresului considerabil pe care l-a atins medicina, devine extrem de importantă elucidarea factorilor, care condiționează acest fenomen, cu posibilitatea de combatere a lor.

Scopul studiului este de a argumenta necesitatea utilizării preparatelor antihomotoxice în tratamentul bolii inflamatorii pelvine acute pentru a reduce la minim frecvența cronicizării inflamației acute și de a diminua riscul de dezvoltare a proceselor aderențiale și a infertilității.

Material și metode

Cu scopul de a determina consecințele BIP acute în loturile incluse în studiul de față, pacientele au fost supuse unui follow-up timp de 2 ani după tratament. Am comparat rezultatele tratamentului alopatic (antibiotice, AINS, detoxicante, desensibilizante) aplicat la 99 de paciente (tab. 2) și cele ale tratamentului alopatic asociat cu preparate antihomotoxice – 100 de paciente (tab. 1) cu vârsta medie de 27,56 ani.

Tabelul 1

Pacientele din grupul de studiu au administrat tratament alopatic + preparate antihomotoxice

Antibiotice*	
Doxiciclină + Clindamicină – 4 zile, apoi Clindamicină – 10 – 14 zile	Doxiciclină + Ceftriaxonă ± Metronidazol 14 zile
Traumeel S®: 2-3 fiole IM zilnic, apoi de 2 ori pe săptămână încă 5 fiole, 4 – 5 săptămâni.	
Lymphomyosot®: 1,1 ml IM de 2 – 3 ori pe săptămână, 4 – 5 săptămâni.	
Viburcol®: câte un supozitor la fiecare 30 de minute <i>per rectum</i> până la dispariția durerii.	

* Selectarea schemei de preparate antibacteriene a fost realizată conform antibiogramelor și sensibilității agenților patogeni (Doxiciclină – activă contra chlamydiilor și mycoplasmelor; Clindamicină – activă contra gardnerelelor; Ceftriaxonul – activ contra bacteriilor gram pozitive și gram negative).

Tabelul 2

Pacientele din grupul de control au administrat tratament alopatic

Antibiotice*	
Doxiciclină + Clindamicină – 4 zile, apoi Clindamicină – 10 – 14 zile	Doxiciclină + Ceftriaxonă ± Metronidazol 14 zile
Antiinflamatoare	
Detoxicante	
Desensibilizante	
Vitaminoterapie	
Vitamina E (tocoferol), o lună (cu scop de reducere a potențialului prooxidant și profilaxie a recurențelor)	

Rezultate

Primul indicator studiat a fost rata de apariție a acutițărilor, care în lotul de control a constituit $19,19 \pm 3,95\%$ (19), iar în lotul experimental, care a beneficiat de un tratament complex cu preparate antihomotoxice a fost de $9 \pm 2,86\%$ (9), adică de 2,13 ori mai rar decât în lotul de control. Astfel, sanarea adecvată a spațiului intercelular din zona de inflamație a dus la crearea unor condiții nefavorabile pentru dezvoltarea repetată a procesului inflamator. La fel, tratamentul orientat spre ameliorarea limfodrenajului și a microcirculației din focar a permis reducerea ratei de dezvoltare a țesutului conjunctiv – principala cauză de apariție a durerilor pelvine cronice. Cu toate că este una dintre cele mai cunoscute sechele ale BIP acute, literatura de specialitate a acordat o atenție relativ scăzută durerii pelvine cronice. De cele mai multe ori durerea pelvină cronică este determinată de prezența aderențelor pelvine, rezultate în urma răspunsului inflamator la BIP

acută. Studiile arată că 88% dintre femeile cu durere pelvină cronică post BIP acută se prezintă cu modificări morfologice ale trompelor uterine sau ovarelor la laparoscopia ulterioară. Analizând incidența durerii pelvine cronice post BIP acută, la pacientele din studiul nostru, am remarcat că în lotul tratat tradițional acestea au constituit $28,28 \pm 4,52\%$ (28), iar în lotul experimental $15 \pm 3,57\%$ (15), confirmând ipoteza formulată anterior (fig. 1).

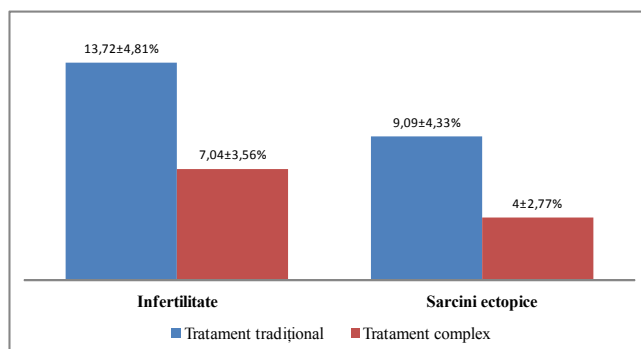


Fig. 1. Rata sechelelor tardive consecutive tratamentului în grupurile studiate (II).

Pentru a evalua efectul tratamentului asupra fertilității au fost selectate câte 51 și 54 de paciente din fiecare grup (de control și experimental, respectiv), care și-au expus doleanța de a deveni gravide în următorii doi ani și nu au fost incluse în grupul pacientelor cu infertilitate, care au fost supravegheate pe parcursul acestei perioade de timp. În primul lot de paciente, care a administrat tratament tradițional, au devenit gravide 44 de paciente, rata infertilității în acest lot constituind $13,72 \pm 4,81\%$. În lotul al doilea de 54 de paciente, tratat cu preparate antihomotoxice, în perioada de doi ani, au devenit gravide 50 de paciente, rata infertilității constituind $7,04 \pm 3,56\%$ ($p > 0,05$). Astfel se observă că tratamentul antihomotoxic, care are ca scop susținerea organismului în procesul tratamentului, și care stimulează „sanarea” activă a spațiului intercelular (matricei extracelulare), împiedicând formarea de condiții favorabile pentru apariția aderențelor și ocluziilor tubare, își reflectă aceste proprietăți în diminuarea ratei infertilității la pacientele cu BIP acută. Desigur că datele obținute în studiu sunt preliminare și, pentru a obține date mai relevante sunt necesare studii mai ample, care ar viza impactul tratamentului cu preparate antihomotoxice asupra fertilității ulterioare episoadelor de BIP acută.

Aceleași două grupuri de paciente anterioare au fost supravegheate ulterior pentru a pune în evidență impactul tratamentului diferențiat asupra ratei sarcinilor ectopice. Astfel, din 44 de paciente din primul lot, care au devenit gravide, 4 cazuri s-au prezentat cu sarcină ectopică, rata sarcinilor ectopice constituind $9,09 \pm 4,33\%$. În lotul al doilea, tratat cu preparate antihomotoxice, din 50 de sarcini, 2 ($4 \pm 2,77\%$) au fost ectopice ($p > 0,05$) (fig. 2). Aceste date sunt concordante cu cele obținute la evaluarea infertilității și reflectă aceeași tendință de diminuare a sechelelor la distanță consecutiv tratamentului cu preparate antihomotoxice. În această ordine de idei, se observă că ipoteza formulată prin analiza datelor din

literatura de specialitate, care descriu mecanismele de acțiune ale preparatelor respective, precum că efectele acestora ar trebui să se reflecte în diminuarea ratei sechelelor post tratament, se demonstrează a fi cât se poate de adevărată.

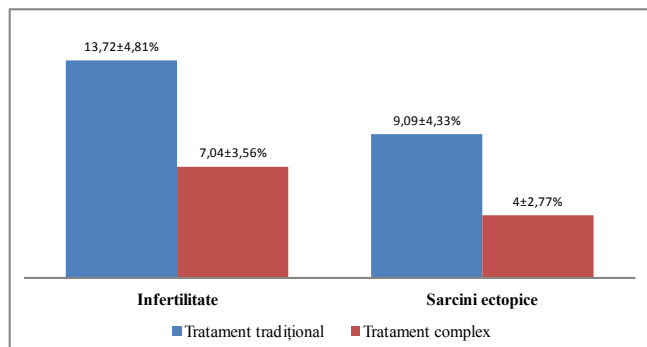


Fig. 2. Rata sechelelor tardive consecutive tratamentului în grupurile studiate.

Concluzii

Preparatele antihomotoxice optimizează evoluția inflamației acute a uterului și a anexelor acestuia, ceea ce permite reducerea la minim a frecvenței cronicizării inflamației acute și de a diminua riscul de dezvoltare a proceselor aderențiale și infertilității. Adicional, preparatele antihomotoxice activează eliminarea toxinelor, crește nivelul de funcționare a sistemului limfatic și a organelor, care participă în procesele de detoxifica-

re, normalizează funcțiile sistemului imuno-neuro-endocrin, astfel acționând asupra organismului în ansamblu. Preparatele antihomotoxice au un pronunțat efect detoxicant, desensibilizant, antiedematos, antibacterian indirect (prin tonizarea sistemului imun) și previn dezvoltarea țesutului conjunctiv. Aceste efecte sunt benefice în tratamentul inflamației pelviene acute și cronice, prevenirea generalizării procesului infecțios și apariția complicațiilor la distanță, grăbirea însănătoșirii și ameliorarea calității vieții pacientelor cu BIP.

Bibliografie

1. Baczynska A, Funch P, Fedder J, et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in vitro organ culture study. *Human Reproduction*. 2007;22(4).
2. Haggerty C, Gottlieb S, Taylor B, et al. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(Supplement 2).
3. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(7).
4. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, et al. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(2).
5. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(2).
6. Eschenbach D. Treatment of pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(7).
7. Подольский ВВ, Дронова ВЛ. Биологическая терапия. 2002. Н. 2.
8. Сметник ВП. Пробл. репрод. 1996;3.

Antibioticoterapia rațională în tratamentul chirurgical și conservator al tonzilitelor cronice decompensate

*A. Sandul, A. Gagauz, D. Osadcii, A. Valac, L. Pojoga

Department of Otorhinolaryngology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author e-mail: orl@usmf.md

Manuscript received April 06, 2012; revised April 17, 2012

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice TEVA
Chișinău, bd Moscova, 21, of. 1204. Tel.: 447313

Antibiotic therapy in the surgical and conservative treatment of chronic decompensated tonsillitis

Today, as it has for the past several decades, tonsillitis is a current chronic problem mostly because of questionable treatment for this condition. Ideal treatment of chronic decompensated tonsillitis is tonsillectomy and antibiotics in the postoperative period. Classic conservative treatment of chronic tonsillitis includes local treatment, disinfectants and cleaning solutions. And while deepening systemic antibiotic therapy is compulsory, Sumamed is an antibiotic that can be successfully used to treat chronic decompensated tonsillitis. The type of antibiotics should be selected based on each patient's individual situation, taking into account the patient's bacteriological flora, previous antibiotic sensitivity of pathogenic flora, and the individual patient's tolerance to the medication.

Key words: antibiotic therapy, tonsillitis, tonsillectomy, Sumamed.

Рациональная антибиотикотерапия при лечении хронического декомпенсированного тонзиллита

Сегодня, также как и в течение многих предыдущих десятилетий, остается открыт вопрос о рациональном лечении хронического тонзиллита. Идеальное лечение хронического декомпенсированного тонзиллита остаётся тонзилэктомия и антибиотикотерапия в постоперационном периоде. Но, при этом всегда существуют пациенты, которым невозможно произвести тонзилэктомию, наличие противопоказаний, абсолютных или относительных, или отказ больного. Стандартное консервативное лечение включает в себя местное антисептическое лечение, витаминотерапия, а в периоды обострения — антибиотикотерапия. Выбор антибиотика должен проходить индивидуально, исходя из микробиологических исследований, чувствительности патогенной флоры и ранее использованных антибиотиков. Сумамед является антибиотиком, который может быть успешно использован в лечении хронического тонзиллита, как компенсированного, так и декомпенсированного.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, тонзиллит, амигдалэктомия, сумамед.

Actualitatea temei

Astăzi, ca și pe parcursul multor decenii, rămâne actuală problema tonzilitelor cronice, precum ramâne discutabil și tratamentul rațional al acestei patologii.

Formațiunile limfatice ale inelului Pirogov–Waldeir în normă la maturi încep să involueze, ceea ce crează condiții favorabile pentru dezvoltarea tonzilitelor cronice. Responsabil pentru formarea tonzilitelor cronice, cel mai frecvent, este streptococul hemolitic, tot el fiind considerat responsabil și de apariția proceselor autoimune în organism. Din această cauză, după ineficiența a trei cursuri de tratament a formei simple de tonzilită, unica metodă eficientă ar fi tonzilectomia, iar în cazul prezenței formelor complicate de tonzilită, precum abcesul peritonzilar, este indicată abcestonzilectomia la primul puseu de boală. Dar, oricum, există un lot de pacienți cărora nu le poate fi efectuată tonzilectomia din cauza prezenței complicațiilor absolute sau relative, la fel și în cazul refuzului pacientului la tratament chirurgical.

În astfel de cazuri ramâne deschisă întrebarea referitor la tratamentul conservator rațional al tonzilitelor cronice la persoanele, cărora nu li se indică tonzilectomia. Mai mult ca atât, pacienții care au suportat tonzilectomie, necesită un tratament de profilaxie a complicațiilor postoperatorii și eradicarea germenilor patogeni restanți în cavitatea bucală.

Tratamentul conservator clasic al tonzilitelor cronice include: tratamentul local, spălarea lacunelor cu soluții dezinfectante și vitaminoterapia, iar în timpul acutizării este obligatorie antibioticoterapia sistemică.

Seleționarea antibioticului trebuie efectuată individual, luându-se în considerație examenul bacteriologic al florei pacientului, sensibilitatea florei patogene și antibioticele utilizate anterior, precum și toleranța individuală a pacientului.

Obiectivele lucrării

Scopul lucrării date constă în determinarea și compararea eficacității diferitor grupuri de antibiotice în tratamentul chirurgical și conservator al tonzilitelor cronice decompensate.

Material si metode

În perioada mai 2010 – mai 2011, la Spitalul Clinic Republican a fost efectuat studiul microflorei responsabile de apariția tonzilitelor cronice.

Au fost evaluate: frotiul bacteriologic din orofaringe, antibiogramă, examenul histologic al lojelor palatine după tonzilectomie.

Rezultate

Pentru studiul dat au fost selectate două loturi de pacienți: primul lot – pacienți cu tonzilită cronică decompensată și al doilea lot – pacienți cu tonzilită cronică decompensată cu complicații (abces paratonzilar).

Inițial s-a studiat frotiul bacteriologic și s-au depistat pacienții cu monocultură și cei cu asociere de microorganisme în frotiul lor (tab. 1).

Tabelul 1

Examen microbiologic

Indicele	Tonzilită cronică decompensată	Tonzilită cronică complicată (abces periamigdalial)
Monocultură	24	58
Asociere de microorganisme	76	42
Total	100	100

În tabelul 2 este reprezentată prevalența în procente a diferitor microorganisme în frotiurile obținute.

Tabelul 2

Frotiu bacteriologic

Tonzilită cronică decompensată (%)	Tonzilită cronică complicată (abces periamigdalial) (%)
<i>S. viridans</i> – 30,4	<i>S. viridans</i> – 26,4
<i>S. aureus</i> – 30,5	<i>S. aureus</i> – 21,2
<i>S. epidermidis</i> – 15,3	<i>S. epidermidis</i> – 15,8
<i>S. pyogenes</i> – 10,9	<i>S. pyogenes</i> – 11,5
<i>S. saprophyticus</i> – 4,3	<i>S. saprophyticus</i> – 7,3
<i>A. lwofii</i> – 4,3	<i>N. subflava</i> – 7,3
<i>N. subflava</i> – 4,3	<i>E. coli</i> – 10,5

A fost evaluată sensibilitatea acestor microorganisme la antibioticele cel mai frecvent utilizate în antibioticoterapie. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 3.

CLINICAL RESEARCH STUDIES

Tabelul 3

Sensibilitatea *S. aureus*, *S. viridans*, *S. epidermidis* la antibiotice (%)

Antibioticul	<i>S. aureus</i>	<i>S. viridans</i>	<i>S. epidermidis</i>
Benzinpenicilină	18	24	69
Oxacilină	56	52	49
Ampicilină	28	42	81
Cefalexim	96	77	81
Cefotaxim	96	92	96
Lincomicină	83	80	86
Eritromicină	69	88	76
Ciprofloxacină	80	67	69
Azitromicină	99	100	100

Pacienții selectați din ambele grupuri au fost subdivizați iarăși în 2 subgrupuri: o jumătate din pacienți a fiecărui grup după tonzilectomie au administrat tratament cu Sumamed, iar al doilea grup – alt antibiotic.

După tonzilectomie s-a efectuat examenul citologic al lojelor palatine la prima, a treia și a șaptea zi după tonzilectomie la 15 pacienți din subgrupul, care a administrat Sumamed și 15 din subgrupul cu alt antibiotic. Datele sunt prezentate în tabelul 4 și 5.

Tabelul 4

Examenul citologic al lojelor palatine la subgrupul care a administrat Sumamed

	I zi						III zi						VII zi					
	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc
1	Fără liză		5-7		3-4	35-40	Lizate		Câmp	20-25	20-25	25-30	Distrof	Unice lizate	Câmp	10-12	20-30	10-15
2	Fără liză					25-30	Lizate	Unice	35-40		12-15		Distrof		25-40		25-30	Unice
3	Fără liză		Aglom				Lizate		55-60		35-40	30-35	Liza, Unice		75-80		25-30	Unice
4	Fără liză					Unice	Lizate	Unice	60-65	10-12	15-20	Unice	Distrof		Câmp	10-14	25-30	Unice
5	Fără liză				2-3		Lizate		30-35	15-20	10-15	Unice	Distrof		20-25	10-12	15-20	Unice
6	Fără liză						Lizate	Unice	35-40		15-20		Distrof		25-40		25-30	
7	Fără liză		3-4		3-4	30-35	Lizate		Câmp	20-25	20-25	20-25	Distrof	Unice lizate	Câmp	10-12	20-35	10-12
8	Fără liză		10-12		5-6		Lizate		35-40		30-35	25-30	Distrof		15-20		20-30	15-20
9	Fără liză					10-13	Lizate		20-25		30-35	Unice	Distrof		10-20		20-25	Unice
10	Fără liză		5-7		20-25	25-30	Lizate		Câmp	10-12	30-35	Unice	Distrof		25-30	5-7	15-20	Unice
11	Fără liză		Câmp				Lizate		Câmp		20-30	25-30	Distrof		Câmp		20-25	15-20
12	Fără liză				10-12	20-25	Lizate	Unice	35-40	15-20	25-30	30-35	Distrof	Unice	30-35	10-15	15-20	20-25
13	Fără liză					35-40	Lizate		40-45		20-25	25-30	Distrof		25-40		10-15	10-15
14	Fără liză		10-15				Lizate	Unice	30-45		25-35	Unice	Distrof		20-25		20-25	Unice
15	Fără liză					25-30	Lizate	Unice	35-40		12-15		Distrof		25-40		25-30	Unice

* CP – celule pavimentoase, Fb – fibrocite, Lc – leucocite, Mf – macrofage, BC – bacterii coci, Mc – micle.

Tabelul 5

Examenul citologic al lojelor palatine la pacienții care au administrat alt antibiotic

	I zi						III zi						VII zi					
	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc	CP	Fb	Lc	Mf	BC	Mc
1	Fără liză		35-40		25-30		Lizate	Lizate	Câmp		40-45	Unice	Distrof	Unice	Câmp		25-30	Unice
2	Fără liză				2-3		Lizate		30-35	15-20	10-15	Unice	Distrof		20-25	10-12	15-20	Unice
3	Fără liză		3-4			10-15	Lizate	Unice	40-45		20-25	20-30	Liza, Unice		25-30		20-25	15-20
4	Fără liză				3-4	20-25	Lizate		Câmp	20-25	20-25	10-15	Distrof	Unice lizate	Câmp	10-12	20-30	10-15
5	Fără liză		30-35		20-25		Lizate	Lizate	Câmp		35-40	Unice	Distrof	Unice	Câmp		20-25	Unice
6	Fără liză					35-40	Lizate		25-30		20-25	25-30	Distrof	Unice lizate	20-25		20-30	10-15
7	Fără liză		10-13		20-25	Unice	Lizate		40-50	10-12	30-35	Unice	Distrof		20-25		20-25	Unice
8	Fără liză						Lizate		50-65		30-40	15-20	Distrof		45-50		25-30	Unice
9	Fără liză		3-4		10-15		Lizate	Lizate	Câmp		40-45	25-30	Distrof	Unice	Câmp		30-40	10-15
10	Fără liză		35-40		15-20		Lizate		Câmp		30-40	Unice	Distrof	Unice	Câmp		20-25	Unice
11	Fără liză		35-40		25-30		Lizate	Lizate	Câmp		40-45	Unice	Distrof	Unice	Câmp		25-30	
12	Fără liză				2-3		Lizate		30-35	15-20	10-15	Unice	Distrof		20-25	10-12	15-20	
13	Fără liză		3-4			10-15	Lizate	Unice	40-45		20-25	20-30	Distrof		25-30		20-25	
14	Fără liză				3-4	20-25	Lizate		Câmp	20-25	20-25	10-15	Distrof	Unice lizate	Câmp	10-12	20-30	
15	Fără liză		30-35		20-25		Lizate	Lizate	Câmp		35-40	Unice	Distrof	Unice	Câmp		20-25	

* CP – celule pavimentoase, Fb – fibrocite, Lc – leucocite, Mf – macrofage, BC – bacterii mici, Mc – micete.

Discuții

După cum s-a observat, în frotiurile obținute predomină 3 microorganisme: *S. aureus*, *S. viridans*, *S. epidermidis*.

Conform datelor obținute confirmăm că toate 3 bacterii au o sensibilitate maximală la Sumamed.

Efectuând acest studiu, am constatat că procesele de regenerare sunt mai bune și mai rapide la subgrupul care a administrat Sumamed.

De asemenea, la a șaptea zi, în ambele subgrupuri a fost evaluat frotiul bacteriologic, constatându-se că în grupul care administrase Sumamed, infecția a fost eradicată.

Conform datelor obținute putem concluziona că Sumamed ar avea același succes și în tratamentul tonzilitelor cronice compensate precum și al celor decompensate, în cazul imposibilității efectuării amigdalectomiei.

Concluzii

1. Tratamentul ideal al tonzilitelor cronice decompensate ar fi amigdalectomia plus antibioticoterapia în perioada postoperatorie.
2. Sumamed este un antibiotic care convine perfect pentru antibioticoterapia postoperatorie la pacienții după amigdalectomie.

3. Sumamed este antibioticul care eradică infecția după efectuarea amigdalectomiei.

4. Sumamed este un antibiotic care poate fi utilizat cu succes în tratamentul tonzilitelor cronice compensate și a celor decompensate, în cazul imposibilității efectuării amigdalectomiei.

Bibliografie

1. Bailey BJ. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001;979-1006.
2. Darrow D, Siemens C. Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002;112(8, part 2):6-10.
3. Bartlett J, Froggatt J. Antibiotic Resistance. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1995;121(4):392-96.
4. Bhattacharyya N, Kepnes L. The Microbiology of Recurrent Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1999;125(10):1117-20.
5. Gilbert D. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Antimicrobial Therapy. Inc., VT. 2001.
6. Johnson J, Yu V. Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy of the Ears, Nose and Throat. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997.
7. Mainous A, Pomeroy C. Management of Antimicrobials in Infectious Diseases. Totowa: Humana Press, 2001.
8. Pichichero M. Evaluating the need, timing and best choice of antibiotic therapy for acute otitis media and tonsillopharyngitis infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(12):s131-s140.

Terapii active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron în hipertensiunea arterială

D. Sasu

Department of Arterial Hypertension, Institute of Cardiology
29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322256192. E-mail: s_dianna2002@yahoo.com
Manuscript received December 15, 2011; revised February 02, 2012

Active therapy on renin angiotensin-aldosterone system in arterial hypertension

The inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system represents a special area of interest in hypertension and its complications. The active therapy on the renin-angiotensin-aldosterone system targets the inhibition of its main effectors. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone receptor inhibitors have proven to be effective in lowering blood pressure. These drugs improve the prognosis in some pathological conditions characterized by excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system such as with ventricular hypertrophy, diabetic nephropathy, myocardial infarction and heart failure. This article represents a review on the role of the angiotensin in converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone inhibitors receptors therapies in hypertension and new therapeutic perspectives in medical practice.

Key words: hypertension, renin angiotensin-aldosterone system, therapy.

Активное терапевтическое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему при артериальной гипертонии

Изучение торможения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы представляет собой выраженный интерес при исследовании артериальной гипертонии, и её осложнений. Активное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему подразумевает подавление этого патогенетического механизма. Ингибитор ангиотензин превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы альдостерона являются эффективными препаратами в лечении артериальной гипертонии. Эти группы препаратов улучшают прогноз при патологических состояниях характеризующихся повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: гипертрофия левого желудочка, диабетическая нефропатия, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. Статья представляет собой обзор литературы о роли ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов альдостерона в лечении артериальной гипертонии и о новых перспективах их клинического применения в медицинской практике.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, терапия.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron în patologia cardiovasculară

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este unul dintre cele mai vechi sisteme hormonale din punct de vedere filogenetic, care contribuie esențial la reglarea presiunii arteriale și a echilibrului hidroelectrolitic. SRAA este constituit dintr-o cascadă de reacții enzimatice al cărei rezultat este sinteza mediatorilor săi.

Prima descriere a unui component al SRAA a fost realizată în urma experimentului lui Tigerstedt și Bergman, efectuat în anul 1897. Injectarea unui homogenat de rinichi de iepure sănătos la alt iepure a dus la creșterea tensiunii arteriale în recipient. Substanța care răspundea de acest efect a fost denumită renină. În anul 1934, cercetătorii Eduardo Braun – Mendez și Irvine Pages au descoperit simultan, dar independent că substanța care ducea la creșterea tensiunii arteriale nu era renina, ci o moleculă care se activează prin clivarea indusă de renină. Această substanță a fost denumită angiotensina II (Ang II) [1].

La originea mediatorilor SRAA se află alfa-2 globulina sintetizată în ficat – angiotensinogenul. Aceasta se transformă în angiotensina I, sub acțiunea proteazei numită renină. Mediatorul central al SRAA este un octapeptid – Ang II, care are receptori specifici la nivelul diferitor organe țintă. Angio-

tensina II se formează dintr-un precursor – angiotensina I, un decapeptid care sub acțiunea unei enzime, numită enzima de conversie a angiotensinei (ECA), se transformă în Ang II. Pe lângă formarea Ang II în circulația generală, a fost pusă în evidență și sinteza acesteia la nivelul diferitor țesuturi și organe [2].

ECA generează Ang II prin desprinderea unui dipeptid C-terminal din angiotensina I. ECA metabolizează câteva substanțe: bradikina, substanța P, hormonul de eliberare a LH, lanțul β al insulinei. În consecință, inhibarea ECA nu duce doar la scăderea sintezei de Ang II, ci și la acumularea moleculelor degradate de ECA2 (un omolog al ECA) (fig. 1) [3].

Angiotensina II ca vasoconstrictor și factor de creștere

Ang II, mediatorul central al sistemului renină-angiotensină, este cel mai important vasoconstrictor cunoscut în organism. Calea principală de mediere a vasoconstricției este reprezentată de: stimularea receptorului AT1, activarea proteinelor G membranare, activarea fosfolipazei C, eliberarea de diacilglicerol și activarea proteinikinazei C. Pe lângă mecanismul vasoconstrictor direct, Ang II determină eliberarea norepinefrinei din terminațiile neuronilor efectori în spațiul sinaptic. Norepinefrina

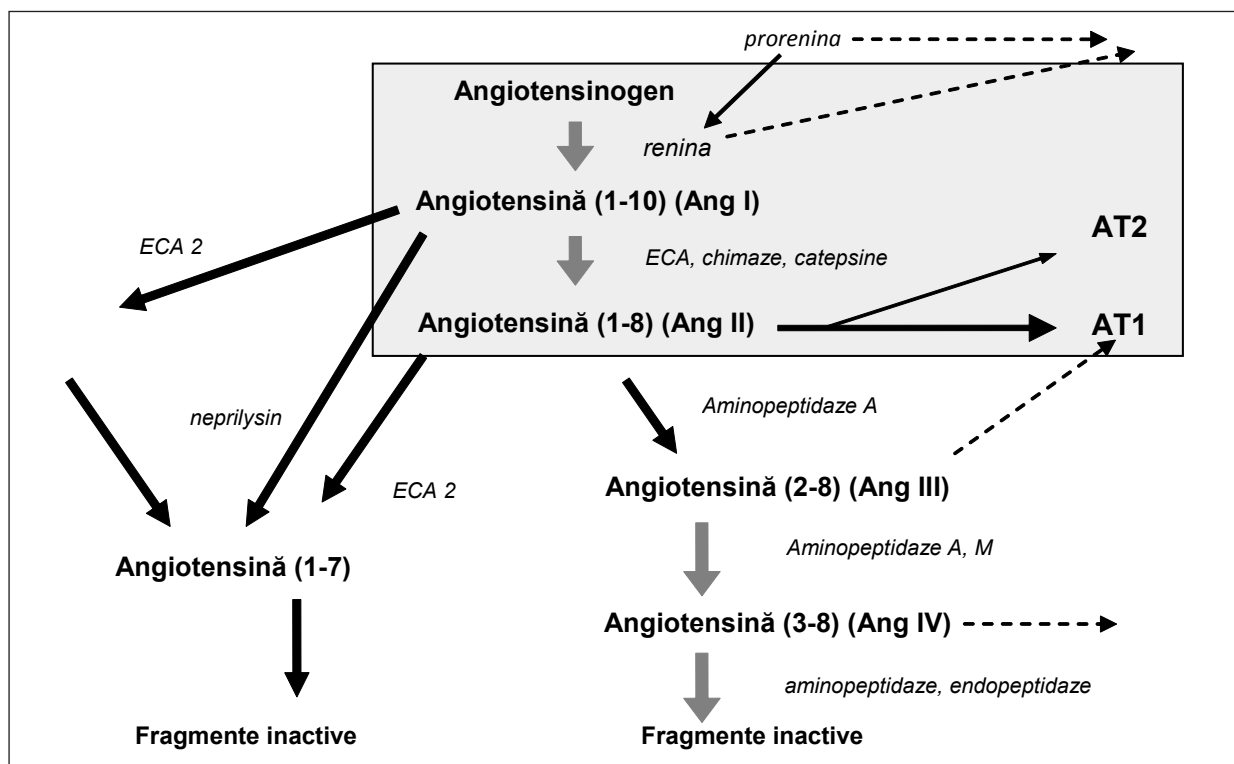


Fig. 1. Reprezentare schematică a enzimelor și receptorilor implicați în SRA (adaptat după Schmiieder, 2007).

Notă: ECA – enzima de conversie a angiotensinei; AT1 – subtipul 1 al receptorului de Ang II; AT2 – subtipul 2 al receptorului de Ang II; AT4 – subtipul 4 al receptorului de Ang II; R-R/P-receptorul renină-prorenină.

stimulează receptorii alfa-1 postsinaptici. Acest efect se exercită prin acțiune directă asupra canalului de calciu și, indirect, prin activarea fosfolipazei C membranare [4].

În procesele de creștere celulară, angiotensina II intervine prin mai multe mecanisme [5]:

- Ang II determină creșterea turnoverului ADN, ceea ce duce la creșterea conținutului celular de ARN;
- stimularea receptorului AT1 determină activarea tirozinkinazei citoplasmatică;
- fixarea Ang II pe receptorul AT1 determină activarea unui lanț enzimatic în următoarea succesiune: proteinele G membranare – fosfolipaza C membranară – protein-kinaza C membranară;
- Ang II și endotelina, la nivelul fibrelor musculare netede, activează genele care controlează sinteza unor factori de creștere: PDGF, EGF (epidermal growth factor), ILGF-1 (insulin-like growth factor-1);
- Ang II, formată la nivel local, stimulează fibroblaștii, determinând creșterea sintezei de colagen I și III și depunerea lui în interstițiu. Unii fibroblaști suferă modificări fenotipice sub acțiunea Ang II, transformându-se în miofibroblaști.

Au fost descrise cel puțin 4 subtipuri de receptori pentru angiotensina II (denumiți receptori pentru Ang II tip 1 [AT1], tip 2, tip 3 și tip 4), iar subtipul AT1 este principalul mediator fiziopatologic al Ang II.

Medicamentele din clasa blocanților de receptori ai Ang II acționează specific la nivelul subtipului AT1, astfel blocarea

completă și selectivă a acestui subtip de receptor ar putea să inhibe efectele negative induse de Ang II. Blocarea receptorului AT1 duce la creșterea, prin feedback neurohormonal, a nivelului de Ang II care se poate lega de celelalte subtipuri de receptori (AT2-4), nefiind blocați de blocanții receptorilor de Ang II. Dintre aceste subtipuri de receptori AT3 și AT4 au funcții încă incomplet definite [6].

Receptorii de tip AT2 transmit semnale printr-o serie de proteine specifice, prin activarea fosfatazelor, a sistemului GMPc/oxid nitric (NO) și prin activarea fosfatazelor A2 la nivel celular. AT2, prin diferite fosfataze, inhibă kinazele, deschid canalele de K⁺ și inhibă canalele de Ca²⁺, având drept consecință producerea de vasodilatație și natriureză. Consecințele activării de AT2 constau în inhibarea creșterii, acțiune antiproliferativă, diminuarea fibrozei și inducerea apoptozei. În ansamblu, se consideră că AT2 au efecte de contracarare a acțiunilor exercitate de Ang II prin AT1. În cazurile de situații patologice Ang II devine un promotor important al proceselor de hipertrofie și fibroză la nivel vascular și cardiac, precum și în aterogeneză și aterotromboză [7].

Există un volum de date care denotă rolul SRAA în afectarea organelor – țintă în HTA. SRAA mediază apariția hipertrofiei vasculare și cardiace, declanșate de un stimul presor cronic, prin eliberarea de factori de creștere (PDGF, TGF-β). O verigă patologică, în care intervine Ang II, este apariția speciilor active de oxigen ca urmare a stimulării NADPH oxidazei. NO este un element generat de endoteliul vascular, cu efecte puternic vasodilatatoare și vasoprotecto-

are, se inactivează prin interacțiunea cu anionul superoxid, generând un alt radical puternic de oxigen (ONOO⁻). În HTA esențială există un tonus vascular crescut, dublat de un deficit de vasodilatație, cauzat de sinteza scăzută și de degradarea în exces a NO. Stresul oxidativ amplifică disfuncția endotelială și promovează inflamația și fibroza în pereții vasculari.

Aldosteronul, un mineral corticoid care se descarcă din glanda suprarenală sub impulsul Ang II, reprezintă un alt element cheie al SRAA. Aldosteronul realizează o retenție hidrosalină prin receptori la nivel renal (receptori glucocorticoizi de tip I), dar și dublează acțiunile Ang II mediate de AT1, inducând disfuncția endotelială, creșterea stresului oxidativ, a inflamației vasculare, a sintezei de colagen în fibroblaștii cardiaci și apoptoza miocitelor cardiace [11].

Rolul sistemului renin-angiotensin-aldosteron și a inflamației în dezvoltarea disfuncției diastolice (dovezi experimentale)

SRAA are o contribuție importantă fiziopatologică în dezvoltarea anomaliilor structurale și funcționale ale miocardului și insuficienței de umplere diastolice a VS, îndeosebi prin acțiunea semnalelor de tip autocrin și paracrin. De menționat în acest context că SRAA modulează creșterea, proliferarea și diferențierea celulară, facilitând hipertrofia miocitelor, fibroza cardiacă și remodelarea ventriculului stâng.

Conform evidențelor experimentale obținute pe model animal s-a demonstrat, că inhibiția SRAA a redus inflamația vasculară și fibroza cardiacă. Astfel, este util de a sugera că ARA II, valsartan a atenuat expresia MCP-1, TNF- α , IL-6,

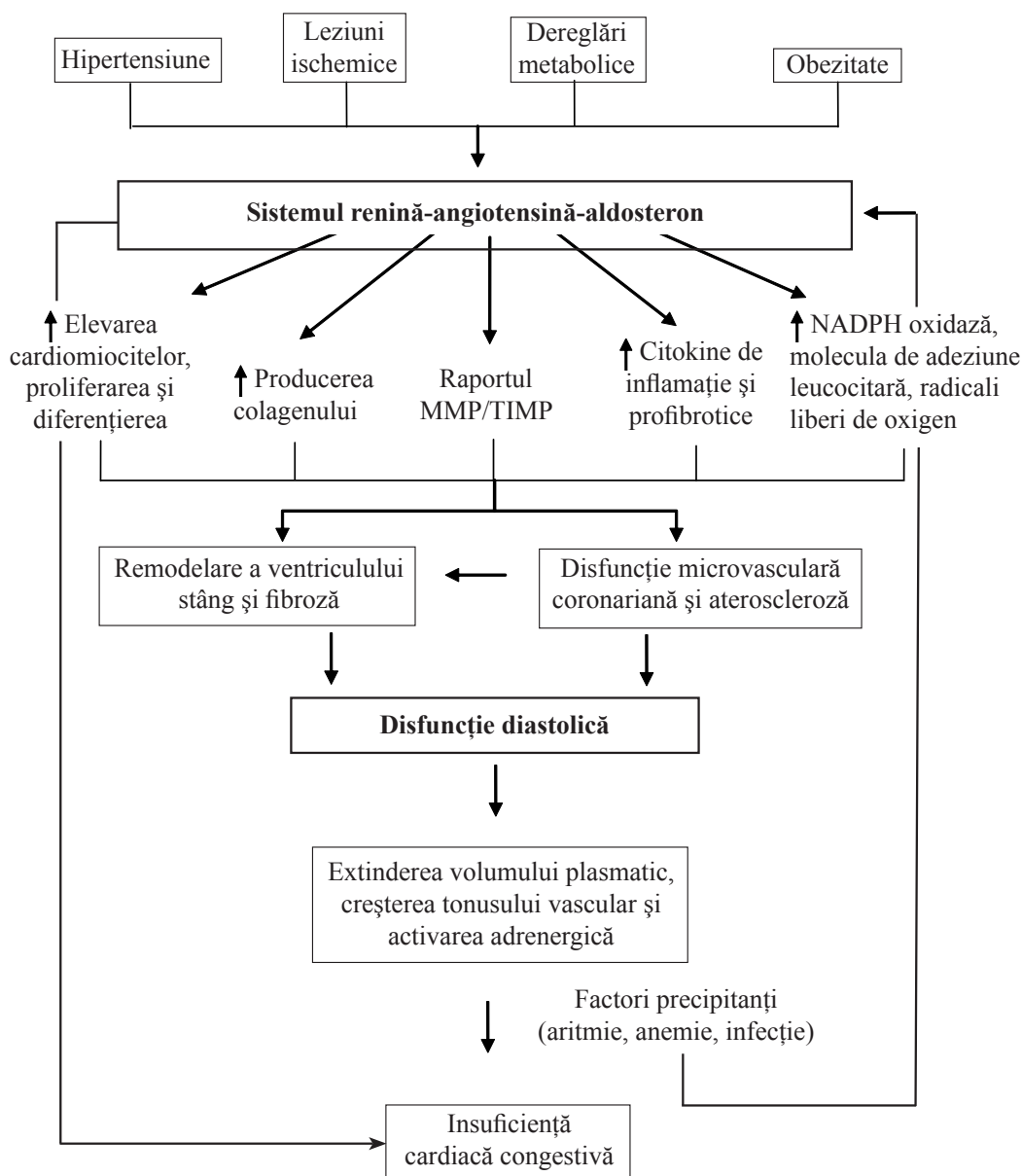


Fig. 2. Mecanismul fiziopatologic al activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a procesului inflamator în dezvoltarea și progresarea disfuncției diastolice spre IC congestivă [adaptat după Sciarreta S., Ferrucci A., 2007].

Notă: MMP – matrix metaloproteinaza; TIMP-inhibitorul tisular de metaloproteinază.

IL-1 β și infiltrarea leucocitelor și macrofagelor în arterele lezate prin inhibiția receptorului tip I al angiotensinei (AT1R) și, probabil, prin stimularea indirectă a receptorului tip II al angiotensinei (AT2R) [10].

Rezultatele experimentale obținute pe model de șobolani au relevat – antagoniștii receptorilor AT₁, losartan și telmisartan reduc expresia MCP-1 și a receptorului său pe aortă, a monocitelor în sângele periferic. Un alt studiu a demonstrat că olmesartanul a redus HVS, fibroza și a ameliorat disfuncția diastolică grație supresiei producției de citokine, chemokine și activității NADPH oxidazei [11]. Mecanismele descrise anterior (activarea cronică a SRAA și a procesului inflamator), contribuie la dezvoltarea fibrozei și rigidității miocardice, în consecință – la disfuncția diastolică. Disfuncția endotelială influențează marcant microcirculația coronariană și ateroscleroza, ambele aceste condiții provocând ischemia subendocardică. Reluarea procesului de fibroză în rezultatul leziunilor ischemice favorizează dezvoltarea rigidității miocardice și fibrozei, inducând dezvoltarea disfuncției sistolice/diastolice [9] (fig.1).

În această ordine de idei este de menționat că activarea SRAA, concomitent cu disfuncția endotelială, contribuie la progresarea disfuncției diastolice spre etapa finală – IC congestivă. În prezența insuficienței de umplere a ventriculului stâng și sub influența altor factori (aritmie, infecție, anemie, etc.) are loc reducerea randamentului cardiac, ulterior activarea SRAA, toate acestea contribuind la remodelarea patologică a ventriculului stâng. Concomitent, vasoconstricția condiționată de activarea adrenergică va facilita semnificativ agravarea funcției diastolice [14] (fig. 2).

Inhibitori ai enzimei de conversie

Apariția primului IECA în 1977, captopril, marchează debutul utilizării unei noi clase de medicamente în HTA.

IECA blochează ECA, ducând la scăderea ratei de producere a Ang II. În același timp, IECA inhibă și kinaza II, reducând prin acest efect degradarea bradikininei [12]. În evoluție, IECA au devenit un grup de medicamente care înglobează un număr mare de molecule originale, iar indicațiile utilizării lor s-au extins de la controlul valorilor tensiunii arteriale până la protecția pacienților cu afectare subclinică de organ și profilaxia secundară a pacienților cu istoric de infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă.

Multiple analize ale studiilor clinice, în care s-au comparat medicamente antihipertensive din clase diferite, au demonstrat că pentru o scădere similară a valorilor de TA, protecția față de mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară nu este identică. IECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină sunt mai eficienți decât alte clase de preparate în prevenirea sau regresia afectării subclinice de organ [13].

Brilla C. și colab. au relatat problema regresiei procesului de fibroză în hipertrofia ventriculului stâng în cadrul HTA primare la bărbați. În acest studiu a fost comparat lisinoprilul cu hidroclortiazida pe parcursul tratamentului de 6 luni. Toți pacienții înrolați în studiu cu hipertrofia VS au avut disfuncție diastolică (raportul E/A < 1). Spre finele studiului doar în lotul

tratat cu lisinopril s-a îmbunătățit funcția diastolică, exprimată prin creșterea raportului E/A [16].

Rolul important al activării SRAA în dezvoltarea hipertrofiei VS și a fibrozei a fost reflectat în mai multe studii clinice. În studiul de lungă durată HOPE, administrarea ramiprilului a redus masa miocardului și volumul VS, a micșorat mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la populația cu un risc cardiovascular înalt [15].

Astfel, rezultatele studiilor clinice au contribuit la includerea IECA în ghidurile medicale privind tratamentul HTA, insuficienței cardiace, al infarctului miocardic, al diabetului zaharat și bolii renale cronice în scopul reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare.

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II

Antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA II) reprezintă o clasă de agenți antihipertensivi, eficientă și bine tolerată. Activarea receptorilor AT1 determină vasoconstricție, stimulează eliberarea de catecolamine și hormon antidiuretic, promovează creșterea vasculară și hipertrofia miocardică. ARA II antagonizează toate aceste efecte prin blocarea receptorilor AT1, administrarea lor fiind urmată de relaxarea musculaturii netede vasculare, creșterea excreției de sare, reducerea hipertrofiei celulare. Blocada selectivă a receptorilor AT1 determină și o creștere compensatorie a nivelurilor de angiotensină II, stimularea subtipurii de receptori AT2. Ulterior mediază efectele antiproliferative la nivelul cordului și musculaturii netede vasculare și produce vasodilație pe calea bradikininei și oxidului nitric [17].

În prezent se consideră că ARA II (sartanii) au eficiență asemănătoare cu a IECA în controlul valorilor tensionale. Studiile realizate până la ora actuală au demonstrat, în marea majoritate a cazurilor, non-inferioritatea ARA II în raport cu IECA și, în mod special, ameliorarea prognosticului post-infarct de miocard, în ICC sau la pacienții cu risc cardiovascular înalt. Unele evaluări experimentale și studii clinice pledează pentru o superioritate a medicației ARA II față de IECA în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale sau neuroprotecție în ischemia cerebrală acută. De asemenea, studiile clinice recente susțin eficiența sporită a ARA II versus IECA sau alte clase de antihipertensive în reducerea riscului de boală Alzheimer sau de demență [18].

Efectele de scădere a TA ale sartanilor și IEC II, de reducere a morbidității și mortalității cardiovasculare, în comparație cu alți agenți hipotensivi, au fost demonstrate în numeroase studii clinice.

ONTARGET a fost primul trial, efectuat pe un lot de 23 400 de pacienți cu risc cardiovascular înalt, care a demonstrat că telmisartanul este la fel de eficient ca și ramiprilul, considerat a fi standardul de aur, cu privire la reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. Telmisartanul și ramiprilul au determinat reduceri similare ale TA [19].

În studiul SCOPE, efectuat la pacienții cu vârste \geq de 70 de ani cu HTA ușoară sau moderată, s-a demonstrat o scădere mai pronunțată a TA la pacienții care au administrat candesartan versus control, cu mențiunea că pacienții din acest lot

au administrat ca preparat antihipertensiv fie un diuretic, fie un blocant al canalelor de calciu sau un β -blocant [20].

Efectul de scădere a valorilor TA al sartanilor, ca și efect de clasă, este similar cu al celorlalți agenți antihipertensivi. Există însă și diferențe între reprezentanții ARA II. Studiile comparative între diferiți ARA II au demonstrat că losartanul ar putea avea o eficacitate antihipertensivă inferioară comparativ cu ceilalți sartani. Acest fapt s-ar datora unei afinități mai reduse față de receptorul AT1. Candesartanul și olmesartanul au cea mai mare afinitate pentru receptorul AT1, urmați de irbesartan și eprosartan [21].

Inhibitori ai receptorilor de aldosteron

Rolul aldosteronului în dezvoltarea HTA este demonstrat în multiple studii experimentale.

Acest hormon induce pierderea de K și Mg, reținerea hidrosalină și crește sinteza catecolaminelor. În studiul experimental, Ji, Largogh și colab., au demonstrat dependența de doză în efectele catecolaminelor și aldosteronului în cazul mării de durată a valorilor TA. La administrarea i/v a Ag II s-a documentat creșterea nivelului aldosteronului și sodiului plasmatic, ceea ce a dus la dezvoltarea HTA. Astfel, putem concludiona că HTA, provocată de creșterea aldosteronului, duce la majorarea valorilor TA care cedează greu corecției, atât din cauza mecanismelor reglatoare a TA, cât și în urma implicării medicamentoase. Efectul nefast al excesului de aldosteron se manifestă prin modificarea patului vascular, hipertrofia ventriculului stâng și hiperplazia bilaterală a suprarenalelor.

În studiul EPHEUS, au fost incluși 6642 de pacienți cu HTA și HVS severă, care au suportat infarct miocardic. Pacienții cuprinși în lotul de bază au administrat β -blocante, IECA, diuretice. Lotul II suplimentar – Eplerenon. Rezultatele obținute au demonstrat că mortalitatea generală a pacienților care au beneficiat de terapia antihipertensivă standard a constituit 16,7%, persoanele care au administrat și eplerenon – 12,4%. Astfel, utilizarea Eplerenonului a asigurat îmbunătățirea indicelui de supraviețuire a acestei categorii de pacienți cu 15% [8].

Câteva studii au confirmat efectul organoprotector al eplerenonului în HTA. Acest remediu a indus o regresie semnificativă a hipertrofiei ventriculului stâng, îndeosebi fiind asociat cu IEA II.

Epstein și colab. au menționat un efect benefic nefroprotector la pacienții cu HTA și diabet zaharat tip II. Terapia cu Eplerenon în doza de 200 mg/24 de ore a avut drept consecință reducerea proteinuriei cu 62% versus 45% Enalapril în doză de 40 mg/24 de ore. În același timp, combinația Enalapril 10 mg/24 de ore și Eplerenon 200 mg/zi a redus proteinuria cu 74% [22].

Se știe că spironolactona, de sine stătător și în combinație cu IEC, normalizează disfuncția endotelială. Incidența celei mai frecvente reacții adverse, atât a spironolactonei, cât și a eplerenonei – hiperkaliemia, este similară.

Eplerenonul se recomandă în tratamentul HTA în calitate de monoterapie sau în combinație cu alte preparate antihipertensive pentru ameliorarea prognozei cardiovasculare la

pacienții cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și postinfarct miocardic. Spironolactona se indică în hiperaldosteronismul primar, ciroză, sindrom nefrotic, HTA esențială, hipokaliemie.

Conform unui studiu publicat în 2010 s-a constatat că spironolactona a redus semnificativ mai mult TA decât un diuretic tiazidic independent de nivelul de aldosteron.

În stadiul experimental de studiere se află o nouă clasă de preparate – blocanții aldosteron-sintetazei. Se presupune că ei vor bloca efectul tisular al aldosteronului. Datele experimentale arată efectele organoprotectoare (cardiovasculare) în urma acțiunii blocanților aldosteron – sintetazei.

Concluzii

SRAA este implicat în progresia insuficienței cardiace, a HTA și a bolii renale, efecte mediate prin legarea Ang II de receptorii tip AT1. SRAA are un rol decisiv în producerea HTA. Ang II și aldosteronul sunt mediatorii principali ai acestui sistem hormonal. Activitatea lor este intensă în organele țintă, unde promovează disfuncție endotelială, vasoconstricție, hipertrofie, fibroză.

Medicația activă asupra SRAA vizează blocarea principalilor săi efectori. IECA, ARA II, inhibitorii receptorilor de aldosteron s-au prezentat a fi clase terapeutice eficiente în micșorarea TA. Aceste remedii asigură ameliorarea prognosticului într-o serie de condiții patologice caracterizate de activarea în exces a SRAA: hipertrofia ventriculară stângă, nefropatia diabetică, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă.

Bibliografie

1. Steckelings UM, Unger Th. The renin-angiotensin-aldosterone system. In: Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Informa Healthcare. 2008.
2. Dzaou V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone blockade. *J Hypertens.* 2005;23(suppl): S9-S17.
3. Schmieder RE, Hilger KF. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369:1208-1219.
4. Donogue M, Baronas E. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:E1-9.
5. Scheffe JH, Menk M. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/ prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zing finger protein. *Circ Res.* 2006;99:1355-66.
6. Levy B. Can Angiotensin II Type 2 Receptors Have Deleterious Effects in Cardiovascular Disease? Implications for Therapeutic Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Circulation.* 2004;109:8-13.
7. Toth P. Pleiotropic Effects of Angiotensin Receptor Blockers: Addressing Comorbidities by Optimizing Hypertension Therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:42-51.
8. Pitt B, Remme WJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N.Engl. J. Med.* 2003;348:1309-1321.
9. Mehta PK, Griendling K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2007;292:C82-C97.
10. Wu L, Iwai M. Role of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation induced vascular injury. *Circulation.* 2008;117:2716-2721.
11. Parthasarathy HK, Alhashmi K. Does the ratio of serum aldosterone to plasma renin activity predict the efficacy of diuretics in hypertension? Results of RENALDO. *J Hypertens.* 2010;28:170-177.
12. Dicipinigitis PV. Angiotensin – converting enzyme inhibitor induced

- cough: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:169S-173S.
13. Law MR, Morris JK. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
 14. Sciarretta S, Ferruci A. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20:784-791.
 15. Henry L, Elliot. Focus on Ontarget results. *Journal of Hypertension*. 2009;27(suppl.2):S8-S10.
 16. Brilla CG, Funck RC. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;102:1388-1393.
 17. Hernandez- Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2002;16(Suppl. 1):S93-S99.
 18. Boutitie F, Oprisiu R. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? *J. Hypertens*. 2007;25:1543-1553.
 19. Yusuf S. ONTARGET Investigators, Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl J Med*. 2008;358:1547.
 20. Lithell H, Hansson L. The SCOPE Study Group. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
 21. Makani HJ, Messerli FH. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*. 2010;28:252.
 22. Epstein M, Buckalew V. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril and eplerenon/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2002;15:24A.

Celioscopic splenectomy

V. Godoroja

Department of Hematology and Oncology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 Laboratory of Gastropulmonology, Department of Gastric Surgery, Institute of Oncology
 30, N. Testemitanu Street, Chisinau, MD-2025, Republic of Moldova

Corresponding author: v_godoroja@mail.ru
 Manuscript received May 04, 2011; revised January 31, 2012

Abstract

Celioscopic splenectomy is the surgical method of laparoscopic extirpation of the spleen. The main objective is the extirpation of the spleen, absolute vital indications (blood pathologies). Myeloproliferative syndromes associated with advanced-stage blood coagulation disorders are also contraindications for laparoscopic splenectomy. Celioscopic splenectomy offers as advantages: simple postoperative evolution, rapid resumption of intestinal transit, decreasing of abdominal wall complications, pulmonary and infectious diseases, reduced hospitalization, and a more rapid socio-professional reintegration. Uncontrollable coagulopathy is an absolute contraindication because the risk of bleeding during vascular dissection is higher in the laparoscopic approach. The most important intraoperative complication is bleeding. The conversion rate is 8.5-40%, due to the large size of the spleen and intraoperative bleeding.

Key words: celioscopic splenectomy, myeloproliferative syndromes, spleen.

Лапароскопическая спленэктомия

Лапароскопическая спленэктомия является хирургическим методом удаления селезенки лапароскопическим путем. Основной целью является удаление селезенки по весьма жизненным показаниям (заболевания крови). Предоставляются такие преимущества, как быстрое возобновление кишечного транзита, отсутствие осложнений брюшной стенки и легочных инфекционных заболеваний, более быстрая социально-профессиональная реинтеграция. Неконтролируемая коагулопатия является абсолютным противопоказанием для лапароскопии, так как риск кровотечения во время операции выше при лапароскопическом подходе. Миелолипролиферативные синдромы, связанные с нарушениями свертывания крови, также являются противопоказанием для лапароскопической спленэктомии. Наиболее опасным интраоперационным осложнением является кровотечение. Процент конверсий составляет от 8,5% до 40% из-за больших размеров селезенки и интраоперационного кровотечения.

Ключевые слова: лапароскопическая спленэктомия, миелолипролиферативные синдромы, селезенка.

Introduction

Celioscopic surgery is part of the third and final revolution in the second half of the last century, following the emergence of open – heart surgery and organ transplantation [2, 4, 6, 7, 10, 11]. Although new in its development, the discipline is characterized by a long evolution.

Laparoscopy had its beginnings in 1901 in two different parts of the world; , independently of each other, a German

surgeon Georg Kelling (Dresden) and a Russian gynecologist, Oskarovich Dimitri Ott, managed to achieve the first “views” into the abdominal cavity, without resorting to abdominal incision [1, 4, 2, 6, 10, 16, 17, 20]. Kelling has called this investigation Koeliscopy (from the Greek “koilia’ – womb). For the visualization of the abdominal cavity organs, he used a cystoscope; his first patient was a dog. It is interesting to note that he introduced air into the peritoneal cavity to set

the organs apart from each other. In the same period, Ott utilized a device used by gynecologists, a vaginal speculum and light reflected from a mirror, and he called the maneuver ventroscopy (from the Latin “*venter*” – womb) [3, 5, 8, 9].

The next step was important and is associated with a Swedish physician, Hans Christian Jacobaeus, whose specialty was internal medicine. In 1910, he was the first to perform laparoscopy and thoracoscopy on humans. H. C. Jacobaeus within a year performed 115 examinations in 72 patients [1, 3, 5].

The subsequent years yielded significant contributions to the development of laparoscopy with doctors such as Kurt Semm in Kiel (Germany), who, in 1944, introduced the first system of creation of pneumoperitoneum, and in 1983 performed the first laparoscopic appendectomy; Miuhe (1985, Germany) carried out the first laparoscopic cholecystectomy (with a Rectoscope); Ph. Mouret (1987, France) completed the first laparoscopic cholecystectomy with standard laparoscopic equipment, [6, 8, 9, 11, 15, 17, 21, 22] etc.

Celioscopic splenectomy is the surgical method of laparoscopic extirpation of the spleen. The history of splenectomy, laparotomic at the beginning and laparoscopic later, dates back to the XVth century, when Vesalius (1514-1564) first performed splenectomy on animals showing that the spleen is not a vital organ [2, 3, 4, 9, 10, 13]. The first reference to a splenectomy on a pathological spleen belongs to Quittenbaum (1826). The first successful splenectomy on a splenic cyst is attributed to Pean in 1867; he also established some indications for splenectomy [5, 7, 9]. The first splenectomy for an abdominal contusion with a splenic rupture was made in 1892 [14].

Celioscopic splenectomy was carried out for the first time by Delaitre in Paris, in 1991. He was followed by Poulin, in Quebec and Carroll, in Los Angeles in 1992 [6, 9, 15, 17]. In Romania, the first laparoscopic splenectomy was performed by S. Duca in 1996 [8]. In Moldova, the first laparoscopic splenectomy was performed in the beginning of 2010 in the Gastrology department of the Oncology Institute (V. Godorja, I. Cucu, N. Ghidirim, L. Antoci, L. Codreanu).

The advantages of the method

The fundamental advantage offered by laparoscopy is the reduced surface area of the parietal trauma, and its subsequent consequences, both for the patient and the surgeon: moderate postoperative pain, quicker recovery, a shorter hospital stay, a better aesthetic result, and a reduced rate of eventration. The operation takes place with a closed peritoneal cavity. The surgeons' eyes and hands can not directly see and feel the anatomical structures. The large incisions of the abdominal wall required for the access of the surgeon's hands to the spleen were replaced by small 5-10 mm incisions, necessary for the introduction of laparoscopic instruments into the abdominal cavity. The small incisions mean a reduced surgical aggression on the body, particularly on the abdominal wall muscles [6, 7, 15, 26].

The advantages of this method are:

1. Reduced postoperative pain – due to smaller incisions through the abdominal wall rather than the larger incisions

with a classical splenectomy. Laparoscopy offers patients a significantly lower level of pain intensity and duration; pain lasts for hours rather than days [2, 6, 8, 18, 19].

2. Easy evolution of the postoperative period – the quick recovery and the rapid resumption of intestinal transit.

3. Reduced hospitalization – hospitalization periods are significantly reduced from 10-14 days to 3-4 days [5, 8, 9, 10, 15].

4. The decreasing of parietal complications, including pulmonary and infectious forms.

5. Quick socio-professional adaptation – on average two weeks faster than after a classical operation.

6. Ability to undertake physical activity in a shorter time period after surgery – the absence of a large abdominal incision decreases the possibility of postoperative eventration.

7. Better aesthetic result – postoperative scars are smaller, resulting in a more cosmetically advantageous result.

8. Financial advantage– due to shorter hospitalization period, associated costs are also decreased

9. Aseptic effect – inflammatory complications are rare in celioscopic splenectomy.

Disadvantages

Laparoscopy also has disadvantages: working with long instruments outside of the abdomen, the surgeon does not have the opportunity to feel the organs with their fingers and cannot palpate the tissues inside the abdomen. Skilled surgeons are said to have “eyes” on their fingertips; in the case of laparoscopists, they can get experience in feeling the organs and tissues from outside by using the forceps [6, 7, 9, 12, 14, 16, 17, 24, 26].

Indications and contraindications

The main objective of celioscopic splenectomy is the extirpation of the spleen, in case of absolute vital indications (blood pathologies). In some diseases of the spleen, such as hereditary spherocytosis, benign tumors (hamartoma, schwannoma, and metastasis), a partial, subtotal or total splenectomy is recommended [12]. Elective surgery for a partial splenectomy is especially recommended for children with hereditary spherocytosis [6, 13, 14, 15].

Long-term studies have shown that keeping a segment of the spleen reduces the rate of severe postoperative infection and thromboembolic accidents, although some patients may develop (bilestones) biliary calculus [16]. There is no consensus on the amount of splenic tissue to be excised for optimum results. Normally, about 3/4 of the spleen in the superior or inferior pole are resected [14, 16, 17]. There is a theoretical possibility to practice partial laparoscopic splenectomy in traumas [18, 19]. Through surgical experience, a proper selection of patients, technical equipment, precise anatomical dissection and careful hemostasis, accidents and intraoperative complications can be prevented [3].

The correct positioning of the patient is essential for a proper exposure of the spleen. The patient's position can be altered during the surgery to provide a better exposure of the

hilum, to facilitate the dissection of the vessels. Some authors recommend preoperative splenic artery embolization in order to reduce intraoperative blood loss [20, 21].

Indications for laparoscopic splenectomy refer to such conditions as idiopathic thrombocytopenic purpura, hereditary spherocytosis, autoimmune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, thrombotic thrombocytopenic purpura, splenic cysts, small incipient splenic tumors [1, 6, 7]. For the patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who did not respond to corticosteroids or who require increasing doses of steroids, a splenectomy is indicated only if the spleen has not enlarged in volume. These patients are often small and weak, most commonly young women, which have surgery. In hereditary spherocytosis, the spleen size is variable. There are cases when surgery is somewhat more difficult as patients with concurrent and vesicular lithiasis (pigmentation calculi) requiring simultaneous laparoscopic cholecystectomy.

Other indications for celioscopic splenectomy are splen lymphomas, splenic infarcts without abscesses, staging Hodgkin's disease, some severe autoimmune hemolytic anemia. Splenectomy may be indicated in symptomatic hypersplenism in hairy cell leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, myeloid metaplasia, thalasemia major, Felty's syndrome, splenomegaly caused by haemodialysis, the AIDS splenomegaly, Gaucher's disease and splenic vein thrombosis (when the diameter of the spleen does not exceed 20 cm) [1, 2, 5, 15, 20]. Patients with moderate splenomegaly with idiopathic thrombocytopenic purpura are ideal candidates for laparoscopic splenectomy.

Laparoscopic splenectomy in patients with AIDS or immune thrombocytopenia may be indicated due to the potential benefits and reduce possibility of viral infection of the surgical team.

Contraindications

There are absolute contraindications and relative contraindications for celioscopic splenectomy.

Absolute contraindications include:

- 1) Significant splenomegaly with portal hypertension (high risk bleeding and it is difficult to control).
- 2) Traumatic splenic injury of type IV, V massive haemoperitoneum and hemodynamic instability.
- 3) Intense perisplenitis.
- 4) Severe coagulation disorders.

Uncontrollable coagulopathy is an absolute contraindication as the risk of bleeding during vascular dissection is higher in the laparoscopic approach. Myeloproliferative syndromes associated with advanced-stage blood coagulation disorders are also contraindications for laparoscopic splenectomy. Significant splenomegaly, pregnancy, morbid obesity, lymphatic nodes hyperplasia in the hilum spleen (Hodgkin's disease), peritoneal adherence syndrome, and contraindications to general anesthesia and inflammatory processes in the spleen are considered relative contraindications.

Significant splenomegaly (the long axis exceeding 20 cm)

creates difficulties in surgical hemostasis, dissection, and even the extraction out of the abdominal cavity.

In pregnancy, the presence of uterus results in a limited access to the surgical field and the effects of pneumoperitoneum on the fetus and uterus are still unknown; there were reported cases of laparoscopic cholecystectomy performed on patients who are pregnant.

Laparoscopic intervention is contraindicated for hypersplenism of hepatic cirrhosis because the risk of intraoperative bleeding is very high and its hemostasis is difficult to control celioscopically.

Laparoscopic splenectomy can be performed only by experienced laparoscopic surgeons with a well-trained surgical team.

Surgical instruments

To perform a celioscopic splenectomy, an adequate set of instruments and equipment are necessary. For the purpose of visualization of the spleen lodge and checking the splenic hemostasis as well as for the highlighting of the left subphrenic space and the parietocolic space, it is necessary to use a 30 or 45 laparoscope or a semi-flexible laparoscope. The examination of the abdominal cavity organs is achieved by means of a telescope, an instrument equipped with optical lens that magnifies the image up to 10 times. The video image is fixed and sent to a screen, which in modern versions has a high-resolution image (HD High-definition) [15, 18, 19, 21].

During celioscopic splenectomy, the following instruments and apparatus are required: special endoscopic spreaders, type Babcock atraumatic forceps, atraumatic forceps for the stomach, retractors, clip appliers, an irrigation-suction device which has a capacity for hydro dissection. An aspirator with a 10 mm width and a 32 mm length is required to eject blood and clots that may occur during the resection of the spleen. Laparoscopic linear staplers with vessel cartridge are used for rapid hemostasis and coagulation and a section of fibro-vascular structures in the gastro-splenic ligaments. Needle-holder, knot-pushers, suture tools, and threads for intra- or extracorporeal ligation for hemostasis assurance are also required. For laparoscopic extirpation of the spleen, a plastic bag is necessary for the prevention of the dissemination of malignant cells or fragments of splenic tissue into the abdominal cavity.

The spleen size is the most important factor for choosing one of the splenectomy techniques: the celioscopic or the classical. For massive splenomegaly spleens more than 17 cm in diameter and weighing 600 gr) and "super massive" splenomegaly with spleens over 22 cm and 1600 gr respectively) [35] the Hand Assisted Laparoscopic Splenectomy is indicated (HALS) [35], which provides better operator comfort, decreased intraoperative complications, and decreases the length of surgery and blood loss during surgery. HALS also preserves the integrity of the spleen for histopathological examination of accuracy [32, 33, 34, 35]. For huge splenomegaly, this approach is superior to SL [31]. Laparoscopy is transferred to one of the lateral trocars and the spleen is fixed with a pair of

Babcock forceps and extracted completely or morselized. Before the morselization, the spleen is placed into a special bag, which will then be extracted through the umbilical trocar. For immediate removal, the umbilical incision is extended vertically over a distance of 5-7 cm and then the spleen is removed manually by the surgeon from the abdominal cavity. However, when splenectomy is accompanied by lymphadenectomy this technique can not be used. In cases of massive splenomegaly, when the spleen reaches the navel, having a length greater than 25 cm and a weight of over 2000 gr, the use of celioscopic splenectomy is unjustified.

Laparoscopic splenectomy can be performed using three positions, depending on which anatomy of the region is more or less "classical" [2, 7, 8, 11, 15, 16, 18]:

- The anterior approach with the patient in dorsal decubitus, inferior limbs in abduction, the surgeon at the feet of the patient; the anatomy is similar to the classical technique [5, 6, 7, 8, 10].
- The lateral approach with the patient in right lateral decubitus. In this position, the spleen moves to the right ("hanging spleen"), offering optimal access for sustentaculum lienis and spleno-phrenic ligaments. In this position, the anatomy of the spleen is reversed [5, 6, 7, 8, 10].
- The "double access" approach combines the advantages of the two types mentioned.

The stages of celioscopic splenectomy

The steps of celioscopic splenectomy are as follows:

1. The establishing of the pneumoperitoneum.
2. The introduction of the trocar.
3. The mobilization of the inferior pole and the dissection of the gastro-lien ligament by means of clipping short gastric vessels.
4. The hilum dissection and ligation of splenic artery.
5. The final dissection of all adhesions retroperitoneal and ligaments of the spleen.
6. The extraction of the morselized spleen from the abdominal cavity.
7. The end of intervention [5, 7, 22, 45, 46].

Laparoscopic splenectomy can be carried out according to the following time operators (Katkhouda):

- The suturing of short gastric vessels and the opening of retrogastric cavity.
- The dividing of the phrenico-colicum ligament and the dissection of the lower polar vessels.
- The haemostasis of the hilum vessels; the section of the phrenicosplenic ligament.
- The extraction of the spleen in a special sac.

G. B. Cadiere suggested a new technique for laparoscopic splenectomy, used in splenomegaly, which he called „a dexterity glove". It uses a sleeve-like cylindrical plastic bag, with one sealed end at the edges of the minilaparotomy. At the other end, the assistant inserts the left hand and then the sleeve is tightly tied around the arm. Through this minilaparotomy, the manual intraperitoneal mobilization of the spleen

is executed. The procedure starts with the establishment of the pneumoperitoneum; a laparoscope is passed through a 10 mm trocar, inserted in the third lower xiphumbilical midline, the spleen is visualized by observing the size and location in order to determine the safe positioning of additional trocars. A 7 cm transverse minilaparotomy in the left lower quadrant is advisable. Three trocars are inserted in a semicircular position around the spleen. The assistant inserts the left hand into the abdominal cavity by means of the "dexterity glove" thus maintaining traction of the suspensory ligaments of the spleen. The spleen is retracted to the highest point of the left upper quadrant, while the omentum, the stomach, and the splenic angle of the colon are drawn back from the spleen. Digital palpation is very useful in the location of the splenic artery and compression in case of bleeding. Next, the steps described above are performed: the splenico-colic ligament dissection, the dissection of the gastro-splenic ligament, the dissection of the upper pole of the spleen, the suturing of the short gastric vessels and the gastro-splenic ligament section, the dissection of the spleen hilum, and the suturing of the spleen vessels away from the pancreas tail. The spleen is fully mobilized, the system "dexterity glove" is extracted through the abdominal wall and the spleen is exteriorized through the previously practiced minilaparotomy. The incision is sutured in anatomical planes.

A very important step in splenectomy is the hilum dissection and the suturing of the lienal artery. A sign for the stopping of arterial irrigation of the spleen is the change in the colour of the organ to a much darker tone and a decrease in the spleen volume [20, 21, 23, 24, 28, 30].

Hand-assisted laparoscopy was introduced into clinical practice in 1994 by Leahy, Meijer and Bannenberg who established the principles of this technique and invented the first devices [31, 32, 33]. The method is achieved by placing the surgeon's or the assistant's hand into the peritoneal cavity by means of a special devices blowing gas. At present, there are three types of devices that allow access of the hand into the peritoneal cavity.

Intraoperative incidents and accidents

The most important intraoperative complication is hemorrhage. Hemostasis is easier to achieve in case of short vessels: a vessel is clamped with traumatic forceps, the surgical field is irrigated to assess the intensity of the bleeding; after bleeding is stopped, clips will be applied. Hemorrhaging in larger vessels like the splenic artery, splenic vein, or their terminal branches are more difficult to control as the quick blood flow obscures the surgical field within a short time. If haemostatic maneuvers do not stop the bleeding, it will be achieved by means of a subcostal incision on the left. During the discharge of the upper pole of the spleen the diaphragm may be perforated. Diaphragmatic lesions can occur after laparoscopic injury in old spleen infarcts causing adhesions to the diaphragm [22]. The conversion rate varies: 10% [31], 7% [23], and even less than 5% [29]. The causes of the conversion are the large sizes of the spleen

and intraoperative bleeding. Hypertension or arrhythmia can appear during the operation due to the hemodynamic changes in insufflations (0.2%); intestine injuries with the Veress needle and during the trocar introduction – especially in patients with previous abdominal surgery – minor or major vascular injuries are also possible.

Results and prognoses

Laparoscopic splenectomy is a feasible method that can be realized in well-equipped and experienced centers. Despite remarkable technical progress achieved in recent years, not all cases can be solved by means of this technique due to different reasons such as the lack of modern laproscopic equipment and instruments in hospitals. This method has been figuratively called “the surgery through a keyhole”. This method offers advantages including simple postoperative evolution, rapid resumption of transit, a lack of abdominal wall complications, decreased pulmonary and infectious diseases, reduced hospitalization, and greater rapid socio-professional reintegration. The conversion rate is 8.5 – 40%, due to the large size of the spleen and intraoperative bleeding.

In splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura, statistics show better results after laparoscopic splenectomy, including reduced costs. The major morbidity rate is 5% for laparoscopic splenectomy and 13% for usual classic splenectomy. Taking into consideration the advantages mentioned, our clinic, Gastrology Department of Oncology Institute, advocates for celioscopic splenectomy especially in hematological pathology.

Conclusions

Laparoscopic splenectomy offers a series of advantages: the postoperative recovery evolves much more easily; the quick resumption of intestinal movement; the absence of abdominal wall complications, pulmonary and infectious diseases; reduced hospitalization; more rapid socio-professional reintegration.

The recommended access for the splenectomy is the “double access”, which combines the advantages of the anterior and lateral access.

New technologies, especially LigaSure® system facilitate surgery and reduce its time by a half. The aseptic effect is explained by the following fact – inflammatory, purulent complications represent a rarity in celioscopic splenectomy.

The economic advantage is also very important – after

classical splenectomy, patients stay in the hospital between 10 to 14 days, in case of celioscopic splenectomy the time is reduced to 3-4 days.

References

1. Alvarez FE, Greco R. Regeneration of the spleen after ectopic implantation and partial splenectomy. *Arch Surg.* 1980;115:772-775.
2. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud RF, et al. Long-Term Evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood.* 2001;97:399-403.
3. Bergman RA, Afif AK, Miyachi R. Splenic artery branches: the posterior stomach, spleen and upper pole of gastrosplenic artery. *Illustrated Encyclopedia of Human Anatomical Variation: Opus II: Cardiovascular system.* 2003; Virtual Hospital – a digital library of health information in <http://www.vh.org>.
4. Bridgen, ML, Pattullo, AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection-an update. *Crit. Care.Med.* 1999;27:836-842.
5. Carroll BJ, Phillips EH, Semel CJ, et al. Laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc.* 1992;6 (4):183-185.
6. Clayer MT, Jamieson GG. The value of splenic auto transplantation. *Arch Surg.* 1990;125:1224
7. Duca S. *Laparoscopic Surgery*, 2nd Edition. Cluj-Napoca: Ed Parallel, 2001;375-387.
8. Dutta S, Price VE, Blanchette V, et al. A laparoscopic approach to partial splenectomy for hereditary spherocytosis with Children. *Surg Endosc.* 2006;20(11):1719-1724.
9. Gauthier F. Effectiveness of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. *Currie. Opinion. Hematology.* 1997;4:136-141.
10. Holibkova A, Machale L, Houserkova D, et al. A contribution to the types of branching and anastomoses of the splenic artery in human spleen. *Acta Univ. Palacki. Olomuc.* 1998;141:49-52.
11. Lefor AT, Phillips EH. Spleen. In: Norton JA, Bollinger RA, Chang AE, et al. *Surgery. Basic Science and Clinical Evidence.* New York: Springer Verlag, 2001;763-784.
12. Machalek L, Holibkova A, Tuma J, et al. The size of the splenic hilus, diameter of the splenic artery branches and STIs in the human spleen. *Acta Univ. Palacki. Olomuc.* 1998;141:45-48.
13. Nicolau AE. *Emergency Laparoscopic Surgery.* Ed CNICoresi, 2004;184-207.
14. Palanivelu C, Jani K, Malladi V, et al. Early Ligation of the splenic artery in the leaning spleen approach to laparoscopic splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006;16(4):339-344.
15. Petroianu A, Barbosa AA. Quantitative studies on macrophage phagocytosis in Whole spleen and in the remnant of subtotal splenectomy. *Med. Sci. Res.* 1991;19:373-375.
16. Petroianu A, Simal CJ. Shifts in the reticuloendothelial system uptake pattern induced by colloidal carbon in the rat. *Med.Sci. Res.* 1993;21:311-312.
17. Petroianu A, Ferreira VL, Barbosa AJ. Morphology and viability of the spleen after subtotal splenectomy. *Braz. J. Med.Biol. Res.* 1989;22:491-495.
18. Petroianu A. Splenic segment viability after devascularization. *Rev. Paul. Med.* 1992;110:39-41.
19. Petroianu A, Da Silva RG, Simal CJ, et al. Late postoperative follow-up of Patients Submitted to subtotal splenectomy. *Am. Surg.* 1997;63:735-740.
20. Petroianu A. Subtotal splenectomy for Treatment of Patients with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Int. Surg.* 1996;81:177-179.

Efectele cardiovasculare ale medicației antidiabetice

L. David

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369562264. E-mail: likadav27@yahoo.com

Manuscript received February 28, 2012; revised April 02, 2012

Cardiovascular effects of antidiabetic medication

This article is a review of the current evidence of the cardiovascular (CV) effects of antidiabetic agents. Metformin has been demonstrated to reduce CV disease risk, especially in overweight diabetic patients. Some sulfonylureas increase CV risk by preventing protective ischemic cardiac preconditioning. Meglitinides effects are similar to those of sulfonylureas. Glitazones are unsafe in NYHA class III or IV. Rosiglitazone increases risk of myocardial infarction and death, while pioglitazone didn't show a negative effect on CV events. The long-term effects of alpha-glucosidase inhibitors on CV morbidity/mortality are less well known. The GLP-1 appears to present positive inotropic effects. DPP-4 inhibitors impact on the CV system seems to be neutral. Beneficial effects of insulin on macrovascular complications are inconsistent and may be negated by high risk of hypoglycemia which in turn increases adverse CV events. While glitazones, sulfonylureas, and insulin are associated with weight gain, DPP-4 inhibitors are considered weight neutral and metformin can be weight neutral or associated with a small weight loss. GLP-1 receptor agonists result in weight loss. Physicians should weight the cardiovascular risk against potential benefits when prescribing antidiabetic medications.

Key words: antidiabetic drugs, cardiovascular effects.

Сердечно-сосудистые эффекты антидиабетических средств

В данном обзоре освещены современные данные о сердечно-сосудистых (СС) эффектах антидиабетических средств. Метформин снижает риск СС заболеваемости и смертности, особенно у лиц с повышенным весом. Некоторые представители сульфонил мочевины способствуют повышению СС риска за счет подавления механизма ишемического прекодиционирования. Меглитиниды действуют аналогично сульфонилмочевине. Глитазоны противопоказаны больным с сердечной недостаточностью. Росиглитазон увеличивает риск развития инфаркта миокарда и смерти, в то время как у пиоглитазона не отмечено отрицательное влияние на СС прогноз. Эффект ингибиторов альфа-гликозидазы на СС прогноз менее изучен. Инкретин миметики имеют положительный инотропный эффект, в то же время ингибиторы ДПП-4 не влияют на СС систему. Положительный эффект инсулина на макроваскулярную патологию последние годы подвержен сомнению. Одной из возможных причин считается высокая вероятность гипогликемии, которая неблагоприятно влияет на СС риск. Глитазоны, сульфонилмочевина, инсулин способствуют повышению веса, ингибиторы ДПП-4 имеют нейтральное влияние, метформин несколько снижает вес, в то время как инкретин миметики обуславливают потерю веса. Потенциальные сердечно-сосудистые эффекты антидиабетических средств должны всегда учитываться при лечении больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: антидиабетические средства, сердечно-сосудистые эффекты.

Prevalența diabetului zaharat (DZ) este în continuă creștere pe glob, iar costurile pentru tratamentul bolii și al complicațiilor acesteia par să domine în cheltuelile destinate sănătății publice. DZ tip 2 constituie 90% din populația diabetică, iar boala cardiovasculară este cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate la acești subiecți. Mortalitatea cardiovasculară (CV) este de 4 ori mai înaltă la persoanele cu diabet față de semenii celor nediabietici [1].

Hiperglicemia, marker clinic definitoriu al DZ, are o acțiune nocivă asupra sistemului cardiovascular. Datele literaturii de specialitate indică o relație lineară strânsă între nivelul glicemiei și evenimentele CV. Hiperglicemia cronică contribuie la dezvoltarea și progresarea aterosclerozei prin diferite mecanisme moleculare și celulare, manifestate prin generarea sporită a produșilor de glicozilare, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, perturbarea vasodilatării, toate provocând o afectare vasculară și evenimente trombotice. În acest context, intervențiile axate pe corectarea glicemiei ar trebui să influențeze pozitiv prognosticul cardiovascular. Totuși, rezultatele trialurilor clinice nu au adus dovezi convingătoare pentru reducerea evenimentelor CV ca urmare a corectării

și controlului glicemiei. Printre cauzele invocate, pe lângă hipoglicemie, asociată controlului strict la glicemiei, a fost sugerat efectul nefavorabil al agenților antidiabetici asupra morbidității/mortalității CV. Recent câteva studii au relatat impactul dezavantajos al unor medicamente hipoglicemizante asupra prognosticului CV la bolnavii cu DZ [2, 3, 4].

Tratamentul DZ implică: 1) agenți care stimulează celulele *beta* pancreatice pentru a produce insulină; 2) remedii care reduc insulinorezistența și asigură acțiunea eficientă a insulinei. Atunci când aceste medicamente, inclusiv în combinații, nu mai sunt suficiente în corectarea hiperglicemiei, se impune asocierea insulinei.

Problema efectelor adverse CV ale agenților antidiabetici, posibilitatea însumării acestora în tratamentul prin asocieri și la administrare de lungă durată, influența nefastă asupra prognosticului CV constituie un subiect actual și deosebit de important. Vom trece în revistă efectele cardiovasculare ale celor mai utilizate remedii antidiabetice în scopul de a înarma medicul practician cu informația necesară și utilă la selectarea tratamentului oportun pentru diabeticul cu comorbidități CV.

Biguanidele

Biguanidele sunt cunoscute pe piața farmaceutică de aproape 60 de ani, iar Metformina este la moment unicul reprezentant disponibil al acestei clase în majoritatea țărilor. Metformina își exercită efectul de reducere a glicemiei prin supresia gluconeogenezei, combaterea insulinorezistenței și ameliorarea sensibilității țesuturilor (musculatura scheletică, țesutul adipos) la acțiunea periferică a insulinei. Monoterapia exercitată, administrând acest agent, contribuie la scăderea HbA1C și nu produce hipoglicemie [5].

Spre deosebire de alte remedii antidiabetice tratamentul cu metformină nu este însoțit de o creștere ponderală, ci poate duce la o scădere moderată în greutate. Meta-analiza unui șir de trialuri a relatat tendința reducerii tensiunii arteriale (TA) în cadrul terapiei cu metformină, explicată prin diminuarea insulinorezistenței, reducerea ponderală, ameliorarea disfuncției endoteliale.

Conform datelor literaturii de specialitate, pe lângă efectul hipoglicemic, metformina reduce statistic semnificativ, comparativ cu grupul de control, nivelul bazal și cel postprandial al trigliceridelor, LDL-colesterolului și crește nesemnificativ HDL-colesterolul în lipsa relației cu doza medicamentului și indicele masei corpului [6]. Este remarcată relația metforminei cu micșorarea riscului trombotic, exprimat prin inhibiția agregării plachetare, reducerea nivelului de fibrinogen, al factorului VII și al inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI 1) precum și accelerarea lizării trombusului, explicată prin influența biguanidei asupra structurii cheagului de sânge. Datele referitoare la efectul asupra markerilor inflamației variază, totodată, a fost remarcată ameliorarea funcției endoteliale la aplicarea acestui preparat [6].

Efectele CV benefice ale metforminei au fost reflectate în rezultatele studiului UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). În cadrul studiului, care a evaluat subiecți obezi cu DZ tip 2, urmăriți timp de 10 ani, s-a relatat despre o reducere semnificativă pe termen lung a complicațiilor macrovasculare, inclusiv a infarctului de miocard cu 39%, a decesului de cauză CV – cu 50% și a accidentului vascular cerebral – cu 41% la pacienții care au administrat metformină. Complicațiile microvasculare au fost reduse cu 29% față de 16% în grupul tratat cu sulfonilureice (SU) sau insulină [7]. Rezultatele relatate de UKPDS au fost confirmate ulterior de alte studii. Analiza retrospectivă de date Saskatchewan Health Administrativ, însumând 12 000 de persoane cu DZ tip 2, a demonstrat că metformina reduce riscul de mortalitate CV și este asociat cu cea mai redusă rată de spitalizare din cauză CV non-fatală. Jonson JA și colab. au constatat o morbiditate mai mică la diabeticii cu insuficiență cardiacă tratați cu metformină, comparativ cu cei tratați cu SU [8]. Studiul PRESTO (*Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes*) a relatat o reducere de 28% ($p = 0,005$) a evenimentelor majore adverse (deces și infarct miocardic) în grupul de pacienți cu DZ tip 2 și boală CV, care au administrat metformină, fiind supuși coronaroplastiei [5]. Influența pozitivă asupra riscului CV (mortalitate generală și cardiovasculară, spitalizări de cauză CV) a metforminei față de SU a fost documentată și de stu-

diul DARTS (*The Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland*) [5]. Autorii din Danemarca, pe o populație de 107 806 de subiecți, care au administrat metformină sau alte preparate din clasa SU, au stabilit acțiunea benefică prioritară a biguanidei în ceea ce privește mortalitatea generală, cea CV și cea din cauze multiple (infarct miocardic, stroke, deces de cauză CV) [4]. Datele unor meta-analize au pus în evidență influența nefastă asupra prognosticului CV al tratamentului combinat cu metformină și glibenclamidă [9].

Din interacțiunile medicamentoase s-a observat că asocierea cu nifedipină sau furosemidă crește nivelul plasmatic al metforminei, iar digoxina, quinidina, triamterenul se pot influența reciproc cu metformina în competiția pentru sistemul de transport prin tubulii renali proximali [9].

Sulfonilureicele

DZ tip 2 are la bază mecanisme fiziopatologice complexe, reprezentate de insulinorezistența periferică și deficitul insulinosecretor al celulelor *beta* pancreatice, ultimul fiind definitiv în exprimarea clinică a bolii și evoluția sa progresivă. Stimularea insulinosecreției constituie mecanismul de acțiune al agenților din clasa SU, efectul hipoglicemiant fiind reflectat de nivelul glicemiei *a jeun*. Acțiunea SU asupra celulei pancreatice se realizează prin receptorii SUR1 cu închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente, urmată de depolarizarea membranei celulare și deschiderea canalelor de calciu dependente de voltaj. Se produce astfel un influx de calciu, care acționează ca mesager secundar, declanșând fosforilarea proteinelor ce stimulează secreția de insulină prin exocitoza granulelor. Acțiunea asupra canalelor de potasiu ATP-dependente localizate extrapancreatic (în miocard prin receptorii SUR 2B, în mușchii striati prin receptorii SUR 2A) explică reacțiile adverse ale SU. În cord aceste canale sunt implicate în reacția de adaptare la ischemie și se deschid în condiții de ischemie, determinând dilatarea vaselor coronariene. Astfel, în contextul evenimentelor coronariene acute, însoțite de deficit de oxigen, agenții SU pot avea efect nociv prin închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente și abolirea mecanismului protector de precondiționare ischemică. [5, 9].

Datele literaturii de specialitate relatează că agenții SU reduc fluxul coronarian în repaus, perturbă restabilirea funcției contractile a cordului după ischemia provocată, contribuie la lărgirea focarului de infarct, manifestă efect proaritm, abolesc fenomenul de precondiționare ischemică în experiment, sporesc mortalitatea precoce la pacienții diabetici cu IMA după angioplastie [5, 9, 10]. Efectul de atenuare a precondiționării ischemice de către glibenclamidă a fost confirmat în trialuri clinice [11].

Este important de subliniat că nu toate efectele adverse raportate pentru primii reprezentanți ai clasei SU pot fi extrapolate pe generațiile noi de agenți [15]. Spre exemplu glicemiridul este mai specific prin acțiune pentru pancreas și nu prezintă interacțiune cu canalele de potasiu ATP-dependente cardiovasculare [5, 9, 11].

Un efect nedorit asociat tratamentului cu SU este creșterea ponderală [5, 9, 10].

Influența SU asupra parametrilor lipidici este una modestă și se datorează, probabil, corectării nivelului glicemic. A fost demonstrat că SU reduc nivelul bazal și postprandial al trigliceridelor, pe când influența asupra altor indicatori ai profilului lipidic este inconsistentă, unele studii indicând reducerea HDL-colesterolului, iar altele – un efect neutru [5, 6, 9, 12]. Impactul SU asupra valorilor TA este puțin reflectat în literatura de specialitate, datele relatate de câteva studii mici, variind între lipsa de efect, creșterea tensiunii și a unei reduceri neimportante a TA sistolice și diastolice [12]. Se consideră că agenții din clasa respectivă nu posedă proprietăți antiinflamatorii și antiaterogenice. Totodată, există date că gliclazidul a demonstrat un efect antioxidant și o acțiune benefică asupra endoteliului vascular [12].

Datele studiului UGDP (*The University Group Diabetes Program*), inițiat în 1960, care a raportat impactul nefavorabil al SU (tolbutamida, agent din prima generație) asupra mortalității CV la bolnavii diabetici, nu pot fi atribuite tuturor reprezentanților clasei respective [9]. Totodată, meta-analizele DARTS și MEMO (*Medicines Monitoring Unit*), publicate recent, au pus în evidență faptul că pacienții care au administrat SU în cadrul monoterapiei sau în asociere cu metformina, au prezentat morbiditate/mortalitate CV și mortalitate generală, semnificativ mai sporită față de subiecții care au administrat doar metformină [10]. Unii autori au relatat o mortalitate intraspitalicească cu 13% mai înaltă la diabeticii cu infarct miocardic acut, supuși coronaroangioplastiei în grupul subiecților care au administrat SU, față de cei care nu au luat acest medicament [9].

Gradul diferit de afinitate față de receptorii SUR1 și SUR2, caracteristic agenților SU din ultimele generații, determină o selectivitate antidiabetică mai înaltă a acestora, diminuarea efectelor CV și atenuarea influenței nefaste asupra prognosticului CV. Astfel, în analiza retrospectivă a prognosticului cardiovascular, la un an după infarctul miocardic acut suportat, Jorgenson C. și colab. au stabilit pe o cohortă de 9 876 de pacienți diabetici un risc de mortalitate/infarct miocardic non-fatal de 1,31, 1,19 și 1,03 pentru glibenclamid, glimepirid și gliclazid, respectiv, comparativ cu metformina [3]. Datele Registrului național din Danemarca, care a inclus 107 806 bolnavi cu DZ tip 2, urmăriți timp de 9 ani, indică faptul că monoterapia cu glibenclamidă, glimepiridă și glipizidă a influențat negativ asupra mortalității și riscului CV la acești subiecți, iar repaglinida și gliclazida au avut un efect asemănător cu metformina [4].

Meglitinidele

Meglitinidele constituie o clasă de insulinesecretogoge, care stimulează secreția de insulină prin mecanisme similare SU, dar se deosebesc de acestea din punct de vedere structural și farmacologic, fiind reprezentate de repaglinidă, derivat de acid benzoic, și nateglinidă, derivat de fenilalanină. Acești agenți acționează prin receptorii betacelulari SU, dar au un situs diferit de legare și sunt înalt selectivi pentru receptorii pancreatici, având o afinitate scăzută la nivel cardiac și musculatură scheletică. Efectul asupra secreției insulinei se aseamănă cu

mecanismul fiziologic, este dependent de nivelul glicemiei și apare precoce după administrarea medicamentului cu o probabilitate scăzută de provocare a hipoglicemiei [5].

Datele literaturii de specialitate atestă lipsa acțiunii glinidelor asupra metabolismului lipidic și asupra valorilor TA [6]. Repaglinida a demonstrat un efect de ameliorare a funcției endoteliale și a redus progresarea îngroșării *intima-media*, în comparație cu glibenclamida, sugerând ideea că regularea glicemiei postprandiale ar avea un efect vasculoprotector la pacienții cu DZ tip 2 [5, 6]. Au fost remarcate reducerea PAI-1 și t-PA (activatorul tisular al plasminogenului), micșorarea trigliceridelor și supresia eliberării acizilor grași liberi în perioada postprandială, ca urmare a reglării fazei precoce de secreție a insulinei sub acțiunea glinidelor [5, 6]. Repaglinida a demonstrat efect favorabil asupra markerilor inflamației CV prin reducerea nivelului interleukinei-6 (IL6), proteinei C reactive hs (hs-CRP), moleculelor de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) și ameliorarea funcției endoteliale [6].

Siguranța CV în tratamentul de durată cu acești agenți rămâne încă incertă. Având în vedere impactul hiperglicemiei postprandiale asupra riscului CV, glinidele, ca și reglatori prandiali ai glicemiei, ar putea avea efecte benefice asupra riscului de evenimente CV. Autorii unui studiu au relatat o morbiditate sporită, în special, prin evenimente ischemice acute în grupul cu repaglinidă față de cel cu glibenclamidă la un an de tratament. Analiza retrospectivă a datelor a dovedit, însă, că subiecții din grupul care a administrat repaglinidă au atestat o afectare coronariană mai severă din start, astfel ajustarea rezultatelor conform mai multor parametri a diminuat riscul relativ pentru acest medicament [9]. Rezultatele studiului NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) publicate recent au arătat că la o supraveghere de 5 ani nateglinida nu a redus riscul cardiovascular (deces de cauză CV, infarct miocardic non-fatal, stroke, spitalizări din cauza exacerbării insuficienței cardiace), comparativ cu placebo și s-a asociat cu un risc sporit de hipoglicemie [13].

Tiozolidindionele

Această clasă de medicamente insulinosensibilizatoare, cunoscută ca și tiozolidindione (TZD), a apărut în anul 1997 și include 3 agenți: troglitazona (retrasă de pe piață datorită hepatotoxicității), pioglitazona și rosiglitazona. Ținta moleculară a TZD o reprezintă receptorii activați de proliferarea peroxizomului (PPAR), care sunt factori nucleari de transcripție și există în trei subtipuri (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) cu distribuție tisulară diferită și efecte metabolice specifice. TZD cresc insulinosensibilitatea țesuturilor prin influența asupra expresiei unor gene, implicate în transportarea glucozei în țesuturi și metabolismul acesteia alături de inhibiția gluconeogenezei hepatice [5, 9, 14].

În cadrul studiilor clinice cu TZD s-a observat creșterea greutateii corporale cu 2-3 kg pentru fiecare reducere cu 1% a HbA1C, efect care se produce prin ameliorarea controlului glicemic și retenția de fluide, ambele fiind efecte dependente de doză. Deși există diferență între reprezentanții

clasei, tiozolidindionele cresc nivelul HDL-colesterolului, reduc trigliceridele și scad modest valorile TA [5, 6, 9]. A fost raportată creșterea LDL-colesterolului cu 10-15% sub acțiunea rosiglitazonei, însoțită, totodată, de mărirea dimensiunii particulelor ceea ce diminuează proprietățile proaterogene. Tratamentul cu pioglitazonă s-a asociat cu reducerea LDL-colesterolului [6]. Asocierea rosiglitazonei la metformină sau SU, timp de 12 luni, a avut nu numai efect hipoglicemiant, dar a rezultat și în reducerea tensiunii arteriale, spre deosebire de terapia combinată cu metformină și SU [9]. Un grup de autori au relatat regresia importantă a grosimii *intima-media* a arterelor carotide și micșorarea semnificativă a nivelului seric al markerilor inflamației sub influența pioglitazonei [15]. Printre efectele nonglicemice ale TZD în literatura de specialitate sunt menționate acțiunea pozitivă asupra statutului procoagulant, îmbunătățirea funcției endoteliale, inhibiția proliferării celulelor musculare netede din peretele vascular, reducerea ratei de restenoză și reocluzie postangioplastie coronariană [6, 9, 12].

Tratamentul cu TZD este însoțit cu retenție de lichid și, în consecință, fiind prezente dezvoltarea edemelor periferice, creșterea masei corporale și avansarea insuficienței cardiace. Incidența edemelor periferice a variat între 3-5% în monoterapie cu TZD și a fost mai crescută în cazul asocierii acestora cu alte antidiabetice orale (6-7,5%) sau insulină (13-15%). În mecanismul de apariție a edemelor sunt incriminate retenția renală de sodiu și vasodilatația arterială periferică. Glitazona este contraindicată la subiecții cu insuficiență cardiacă congestivă, clasa NYHA III și IV și se recomandă respectarea prudenței la administrare subiecților cu această boală, respectiv, clasa I, II [5, 9, 14].

Meta-analiza a 42 de trialuri clinice, publicată în anul 2007 de Nissen S. și Wolski K., a raportat o creștere semnificativă a riscului de infarct miocardic și deces de cauză CV și o majorare (la limita semnificației) a mortalității generale în cazul tratamentului cu rosiglitazonă [2]. Au urmat un șir de alte meta-analize (inclusiv efectuate de aceiași autori), care au confirmat impactul nefavorabil al rosiglitazonei asupra incidenței infarctului miocardic [16]. În 2010 rosiglitazona a fost sustrasă de pe piața Europei și este utilizată cu restricții considerabile în SUA, problema efectelor adverse cardiovasculare rămânând deschisă.

Meta-analizele similare asupra rezultatelor studiilor cu pioglitazonă, un alt reprezentant al clasei TZD, nu au reușit să demonstreze creșterea riscului CV în cadrul tratamentului cu acest agent [15]. Trialul PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) pe un lot de 5 238 de subiecți cu DZ tip 2 și risc înalt de evenimente CV, a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă s-a asociat cu reducere semnificativă a punctului final secundar (deces, infarct miocardic non-fatal, stroke) la 3 ani de supraveghere. Analiza sublotului de bolnavi cu antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral a evidențiat efectul protector al pioglitazonei asupra prognosticului. În mai multe meta-analize publicate au lipsit datele despre creșterea riscului CV în urma tratamentului cu pioglitazonă [9, 14].

Astfel, dacă riscul de insuficiență cardiacă este un efect de clasă al TZD, atunci riscul de evenimente CV ischemice este atribuit în special rosiglitazonei. Unele efecte particulare asupra metabolismului ar putea explica impactul nesimilar al celor doi reprezentanți ai TZD referitor la prognostic: spre exemplu, pioglitazona reduce LDL-colesterolul, pe când rosiglitazona îl crește [14]. Așadar, glitazonele prezintă un spectru larg de efecte clinice, printre acestea unele fiind în favoarea și altele în detrimentul sistemului CV.

Inhibitorii alfa-glucozidazei

Această clasă de medicamente antihyperglicemice (reprezentată de trei substanțe: acarboza, vogliboza, miglitolul) acționează prin legarea reversibilă de enzimele alfa glucozidaze din „marginea în perie” a celulelor enterocitare, astfel că digestia și absorbția carbohidraților simpli se produce cu întârziere, lent la nivelul intestinului subțire (în loc să fie absorbiți rapid în duoden și porțiunea inițială a jejunului). Recent a fost descrisă încă o cale metabolică de acțiune a acestor agenți: cresc secreția de GLP-1 și reduc nivelul seric al DPP-4.

Capacitatea hipoglicemică a inhibitorilor de alfa-glucozidază este mai redusă în comparație cu cea a biguanidelor sau a SU și ei nu induc hipoglicemie. Cele mai frecvente efecte secundare cunoscute sunt disconfortul abdominal, flatulența, diareea [5, 9].

Efectele nonglicemice ale tratamentului cu acești agenți sunt exprimate printr-o ușoară scădere a nivelului *a jeun* sau postprandial al trigliceridelor și o modestă creștere a nivelului HDL-colesterolului, modificări nesemnificative ale TA. A fost documentată o reducere cu 50% a progresiei anuale a grosimii *intima-media* a arterelor carotide cu acarboză, fiind supravegheați timp de 3,9 ani [6].

Efectele acarbozei pe prognostic au fost evaluate în trialul dublu-orb, randomizat STOP-NIDDM (*Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) pe un lot de 1419 subiecți cu prediabet și diabet non depistat, fiind raportate rezultate favorabile în reducerea riscului relativ de dezvoltare a DZ tip 2 cu 25%, scăderea riscului de apariție a noi cazuri de hipertensiune arterială – cu 34%, diminuarea riscului de oricare eveniment CV cu 49%, inclusiv a celui de infarct miocardic acut – cu 91% [5, 9]. Rezultate similare a demonstrat și o meta-analiză pe 7 trialuri de lungă durată „*The Meta-Analysis of Risk Improvement with Acarbose*” (MeRIA), care a raportat o reducere de 35% a riscului pentru primul eveniment CV cu acarboză față de placebo la pacienții cu DZ tip 2 declarat (prevenție cardiovasculară primară).

Datele literaturii de specialitate indică că acarboza nu interacționează cu digoxina, nifedipina, propranololul, warfarina.

Incretinele

Incretinele sunt o clasă mai nouă de medicamente antihyperglicemice, care include analogii de GLP-1 și inhibitorii dipeptidil-peptidazei-4. Mecanismul care stă la baza efectului incretinic este reprezentat de eliberarea imediată a hormonilor intestinali (GLP1 – glucagon-like peptide 1 și GIP – polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent) din celulele L

intestinale ca răspuns la ingestia alimentară. Principala acțiune a GLP-1 este de a stimula secreția de insulină dependentă de glucoză, care se realizează prin interacțiunea cu receptorii specifici de la nivelul membranei celulare β pancreatice. Datorită prezenței receptorilor similari și la nivelul altor organe (endoteliu, cord, rinichi, plămâni, intestin, sistem nervos central și periferic) GLP-1 exercită o serie de efecte non-glicemice. GLP-1 are o durată de acțiune scurtă (2 minute), fiind inactivat de enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidaza-4). Încercările de a exploata efectele GLP-1 în scopul obținerii unui control glicemic mai bun s-au materializat în dezvoltarea a două clase de agenți: 1) analogi sintetici de GLP-1 (incretin mimeticele), rezistenți la inactivare enzimatică a DPP-4 (exenatida, liraglutida) și 2) inhibitorii DPP-4 care, blocând enzima respectivă, prelungesc timpul de acțiune al GLP-1, acționând fiziologic asupra secreției glucozo-dependente de insulină și glucagon (sitagliptina, vildagliptina) [5, 9, 17].

Datele literaturii de specialitate în experiment și studiile clinice, indică că incretin-mimeticele și inhibitorii DPP-4 posedă proprietăți cardioprotectoare. GLP-1 are un efect benefic asupra miocardului hibernant, reduce dimensiunea focarului de necroză miocardică, îmbunătățește contractilitatea parietală regională în cordul ischemiat, ameliorează utilizarea glucozei de miocite, intensifică funcția ventriculului stâng și debitul cardiac, diminuează rezistența periferică sistemică [9, 17, 18]. Efectul protector în injuria de reperfuție a miocardului, micșorarea ariei infarctului miocardic, îmbunătățirea performanței cordului a fost demonstrată pentru agonistii GLP-1 și inhibitorii DPP-4 atât în experiment cât și în studii clinice.

Un grup de autori au relatat îmbunătățirea funcției de contracție a VS și a scorului de motilitate parietală regională la pacienții cu infarct miocardic acut la administrarea GLP-1 [17]. A fost raportat efectul benefic pe miocard al infuziei de GLP-1 în cadrul angioplastiei coronariene și în *by-pass*-ul aorto-coronarian [18]. Prin testul de stres ecocardiografic cu dobutamină pe un grup de pacienți cu diabet și boală coronariană a fost demonstrată ameliorarea funcției VS și a perfuziei coronariene, fiind aplicată terapia cu sitagliptină [17]. La bolnavii cu insuficiență cardiacă tratamentul cronic cu incretine a dus la ameliorarea funcției VS, îmbunătățirea capacității de efort și a calității vieții [17, 18].

În studiile clinice GLP-1 s-a demonstrat un efect benefic pe vasodilatația dependentă de endoteliu, ameliorarea disfuncției endoteliale și stabilizarea leziunilor aterosclerotice prin reducerea acumulării de monocite/macrofage în peretele arterial [17].

Tratamentul cu agonisti ai receptorilor GLP-1 a fost însoțit de o reducere substanțială, progresivă, susținută a masei corporale, dependentă de doza medicamentului. Impactul inhibitorilor DPP-4 asupra masei corpului este considerat unul neutru [5, 18, 19]. Influența asupra tensiunii arteriale nu este destul de clară: unii autori au indicat lipsa modificărilor, alții au relatat o reducere ușoară a nivelului tensiunii sistolice și diastolice [5, 6].

Datele literaturii de specialitate indică o acțiune neutră sau

ușor benefică a GLP-1 și a DPP-4 pe metabolismul lipidic cu o tendință de reducere al LDL-colesterolului și al trigliceridelor bazale și de creștere a HDL-colesterolului [6, 17, 18]. Autorii au remarcat că ameliorarea tensiunii arteriale și a indicilor lipidici au survenit precoce, după inițierea tratamentului, sugerând efectul nemijlocit al incretinelor și nu rezultatul reducerii ponderale. În același timp Klonoff și colab. au constatat ameliorarea evidentă a profilului lipidic bazal, care s-a dezvoltat în paralel cu reducerea ponderală, urmărită pe parcursul tratamentului cu exenatidă, timp de 3 ani [19]. O altă explicație pentru diminuarea semnificativă a nivelului postprandial al lipidelor (trigliceridele, acizii grași liberi) sub influența incretinelor a fost întârzierea golirii stomacului sau îmbunătățirea inhibiției lipolizei insulin dependente [17, 18].

Câteva studii au urmărit ameliorarea nivelului biomarkerilor de risc cardiovascular, inclusiv al PCR, adiponectinei, PAI-1, peptidei natrii-uretice în raport cu incretinele [6, 17]. Pornind de la riscul cardiovascular considerabil crescut la subiecții diabetici, aceste modificări ar putea avea relevanță clinică.

Efectele asupra morbidității și mortalității CV pe termen lung nu au fost suficient studiate și sunt puțin reflectate în literatura de specialitate. Studiile viitoare vor investiga dacă influența benefică a incretinelor pe factorii de risc au impact pozitiv pe prognostic și conduc la ameliorarea morbidității și mortalității CV.

Insulina

Insulina constituie o oportunitate terapeutică în DZ tip 2, la care se recurge, de fapt, atunci când controlul scontat al glicemiei nu poate fi realizat, aplicând medicația antidiabetică orală sau în condiții de urgențe medicale, când se impune o corectare promptă și un control strict al glicemiei. Insulina administrată exogen își exercită acțiunea pe fundalul unei stări de insulinorezistență caracteristică DZ tip 2. Astfel, efectele de vasodilatație ale insulinei prin creșterea NO în peretele vascular, inhibiția agregării plachetare, reducerea PAI 1, cunoscută din experiment în condiții normale, sunt modificate în prezența insulinorezistenței [5, 20].

În practica clinică este bine cunoscut efectul de creștere ponderală al insulinei [5, 6]. Insulina a demonstrat reducerea nivelului bazal și postprandial al trigliceridelor și, în același timp, un efect divers pe HDL-colesterol, care în unele cazuri a crescut, iar în altele nu s-a modificat [5, 6]. Analiza pe niște cohorte considerabile de bolnavi a dovedit o reducere neimportantă a valorilor TA, în urma unui tratament cu insulină, timp de 6 luni. În câteva publicații s-a relatat lipsa influenței insulinei asupra nivelului markerilor inflamației [6].

Datele literaturii de specialitate, privind impactul insulinei pe prognosticul cardiovascular, nu sunt suficient de numeroase, în același timp sunt variate și depind de contextul clinic al studiului. Astfel, trialul randomizat UGDP, care a evaluat efectele CV pe termen lung ale tratamentului cu insulină în diferite doze, a constatat că acesta nu a redus riscul de deces de cauză CV și efectul nu a fost influențat de doza aplicată [20]. Rezultatele studiului UKPDS au fost asemănătoare.

Totodată, controlul intensiv al glicemiei cu insulină la bolnavii diabetici cu infarct miocardic acut din studiul DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) a dus la reducerea mortalității în spital și ameliorarea supraviețuirii la 3,4 ani postinfarct [21]. În același timp, studiul DIGAMI 2 a relatat o rată sporită de evenimente CV non-fatale (infarct miocardic, stroke) la subiecții, care au administrat insulină timp de 2,3 ani postinfarct, față de cei sub tratament cu metformină (HR 1,73 $p = 0,0007$), dar nu a atestat un impact negativ pe mortalitatea CV. Extinderea supravegherii pentru 4,1 ani a constatat date similare [22]. Trialul *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*, care în cohorta generală a inclus 1425 de pacienți coronarieni diabetici, a stabilit că riscul de mortalitate CV la subiecții tratați cu insulină a fost 2,23 ($p = 0,006$), în comparație cu cei care au administrat antidiabetice orale, inclusiv primii au acuzat mai frecvent avansarea insuficienței cardiace [23]. Totodată, autorii substudiului UKPDS 34 au relatat o reducere semnificativă a ratei de infarct miocardic și a mortalității generale la supraveghere pe termen lung în grupul cu tratament intensiv, care a inclus și insulina [24]. Trialurile ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) și VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) nu au constatat beneficiul controlului intensiv al glicemiei cu insulină asupra complicațiilor macrovasculare, iar studiul ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) a relatat sporirea mortalității de cauză CV și a celei generale. Una dintre meta-analizele recente ale acestor studii a arătat că controlul intensiv al glicemiei, deseori în asocieri, inclusiv cu insulină, ar putea fi inofensiv și reduce riscul pentru unele din punctele finale macrovasculare, cum ar fi infarctul miocardic [25]. Dovada efectului benefic al insulinei pe complicațiile macrovasculare rămâne la moment neconcludentă.

Câteva mecanisme potențiale ar putea contribui la efectele nocive raportate ale insulinei. Una dintre explicații ar fi hipoglicemia, care însoțește foarte frecvent tratamentul cu insulină. Un alt mecanism poate fi atribuit acțiunii directe a insulinei asupra peretelui vascular și hemodinamicii [22, 23]. Pacienții diabetici, care necesită tratament cu insulină, sunt în stare de insulinorezistență și au un nivel sporit al insulinei endogene, la care se adaugă insulina exogenă. În acest context, insulina poate acționa pe calea MAPK, manifestând un efect anabolic, vasoconstrictiv, pro-aterogen. Datele literaturii de specialitate remarcă asocierea insulinei exogene cu disfuncția endotelială, stare pro-inflamatorie și pro-trombotică [22, 26].

Concluzii

Toate medicamentele antidiabetice reduc nivelul glicemiei, deși în măsură diferită, totodată efectul pe factorii de risc CV variază foarte larg între agenți. Tratamentul cu SU, insulină, TZD este însoțit de o creștere ponderală, iar incretinmimeticile (mai puțin inhibitorii alfa-glucozidazei) se asociază cu o reducere semnificativă a acesteia, pe când metformina se declară neutră sau poate contribui la o reducere ușoară a gre-

utății corporale. Insulina, TZD, metformina și incretinele au demonstrat un efect destul de robust asupra metabolismului lipidic la pacienții cu DZ tip 2. Ceilalți agenți au o acțiune neutră sau nesemnificativă pe nivelul seric al lipidelor. Majoritatea medicamentelor antidiabetice au dovedit un impact modest sau lipsa acestuia asupra valorilor tensiunii arteriale în afara agoniștilor receptorilor GLP-1, care au demonstrat un efect sigur de reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Deși unele studii au raportat efecte benefice pe prognosticul CV, încă mai lipsesc dovezi convingătoare privind reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare și ameliorarea morbidității și mortalității CV. La selectarea regimului anti-diabetic individualizat pentru subiecții cu DZ tip 2 se vor lua în considerație toate efectele cunoscute ale medicamentelor antihyperglicemiant, ținând cont de riscul cardiovascular sporit la această categorie de bolnavi.

Bibliografie

- Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:199-219.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-2471.
- Jørgensen C, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:54-61.
- Schramm T, Gislason G, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011;32:1900-08.
- Hîncu N, Roman G, Vereșiu I. Farmacoterapia diabetului zaharat. Cluj-Napoca: Echinox, 2008;670.
- Kurukulasuriya L, Sowers J. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:45.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2244-48.
- Fisman E, Tenenbaum A. A cardiologic approach to non-insulin anti-diabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:38.
- Ban K, Sonya Hui, Drucker D, et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertension.* 2009;3:245-59.
- Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebocontrolled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999;20:439-46.
- Ajjan R, Grant P. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2006;3:147-58.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2010;362:1463-76.
- Kaul S, Bolger A, Herrington D, et al. Thiazolidinedione Drugs and Cardiovascular Risks. A Science Advisory From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Card.* 2010;55:1885-94.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:1221-38.
- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis

- of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:1191-1201.
17. Cernea S, Raz I. Therapy in the Early Stage: Incretins. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl. 2):S264-71.
 18. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycemic control. *Eur J Intern Med.* 2009;20(suppl 2):S319-28.
 19. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med.* 2010;123(Suppl.):S28-S37.
 20. Fisman E, Tenenbaum A, Motro M, et al. Antihyperglycemic treatment in Type 2 diabetics with coronary artery disease: facts and questions. *Heart and Metabolism.* 2001;11:15-20.
 21. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction). Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-15.
 22. Mellbin L, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J.* 2008;29:166-76.
 23. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, et al. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2008;29:177-84.
 24. Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6:53-55.
 25. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288-98.
 26. Antoniades C, Tousoulis D, Marinou K, et al. Effects of insulin dependence on inflammatory process, thrombotic mechanisms and endothelial function in patients with type 2 diabetes and coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* 2007;30:295-300.

Sarcoidoza mediastino-pulmonară cu afectare cardiacă simultană

A. Grosu, A. Răducan, C. Gratii, V. Răcilă, A. Cazacu

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemițanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37379405247. E-mail: oreamamd@yahoo.com
Manuscript received December 06, 20011; revised February 02, 2012

Cardiac involvement in sarcoidosis

Cardiac sarcoidosis is a rare but potentially fatal condition that can mimic more common conditions. Recent advances in imaging technology that allow easier detection of cardiac involvement confirm that minimally symptomatic or asymptomatic cardiac involvement is far more prevalent than previously thought. Often the first manifestation of cardiac sarcoidosis is sudden death or a cardiac arrest. Because of the potential life-threatening complications and potential benefit of treatment, all patients diagnosed with sarcoidosis should be screened for cardiac involvement. We studied a 57 year old female patient with acute onset of this illness manifested by recurrent ventricular arrhythmias and progressive heart failure. We confirmed cardiac involvement by magnetic resonance imaging after discovering characteristic mediastinal lymphadenopathy at the high-resolution computed tomography. Corticosteroid treatment and the implantable cardioverter-defibrillator improved the long-term clinical condition. At the end of the 8th month of supervision the patient retained her asymptomatic clinical condition.

Key words: cardiac sarcoidosis, ventricular arrhythmia, progressive heart failure, corticosteroids.

Поражение сердца при саркоидозе

Поражение сердца при саркоидозе редкое заболевание, но возможность смертельного заболевания могут имитировать частые заболевания. После первых проявлений поражения сердца при саркоидозе возникает внезапная смерть или остановка сердца. Так как это может быть опасным для жизни осложнением и потенциальным эффектом лечения, у всех пациентов с диагнозом саркоидоз может быть поражено и сердце. Возникновение клинических проявлений при поражении сердца в саркоидозе сопровождается неблагоприятным прогнозом. Представлен клинический случай пациентки, 57 лет, без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, с острым началом саркоидоза, проявленным тяжелым поражением сердца, с выраженной дисфункцией левого желудочка и с желудочковой тахикардией. Применение кортикостероидной терапии и имплантация дефибрилятора-кардиовертера улучшили состояние пациентки на длительный период времени.

Ключевые слова: саркоидоз, тахикардия, сердечно-сосудистые болезни, кортикостероиды.

Introducere

Sarcoidoza este o afecțiune multisistemică inflamatorie, caracterizată prin prezența granulomului epitelioid neca-

zeificat [1, 2]. Etiologia este incomplet cunoscută, factorii ambientali și genetici concurând în generarea unor reacții imunologice responsabile de alterările tisulare [3, 4]. În 90%

din cazuri sarcoidoza se manifestă prin afectare pulmonară, având evoluție îndelungată și asimptomatică [4, 5].

Afectarea cordului în sarcoidoză agravează esențial evoluția și prognosticul bolii, modificând tactica de tratament. Manifestările sarcoidozei cardiace (SC) pot varia de la descoperiri accidentale până la cardiomiopatii sau aritmii fatale. Conform unor relatări SC se prezintă clinic la doar 2-7% din pacienți, pe când afectarea cardiacă subclinică este observată în aproximativ 20% cazuri, deseori fiind confirmată la necropsii. Moartea subită poate fi manifestarea primară a bolii în 15-17% din cazuri, întâlnindu-se mai frecvent la tineri [1, 2, 6].

Afectarea cardiacă este principala cauză de deces printre pacienții cu sarcoidoză, cu o rată a mortalității de 50-85% [6]. Cauzele frecvente de deces sunt aritmiile sau afectarea conductibilității atrioventriculare, reflectând infiltrarea granulomatoasă în sistemul de conducere sau mușchiul cardiac. Cardiomiopatiile dilatative sau restrictive cu insuficiență cardiacă progresivă au fost prezente la 49% din pacienții diagnosticați cu sarcoidoză cardiacă, asociind o mortalitate de 62% [1-4].

Prezentăm în continuare cazul unei paciente cu debut clinic acut de sarcoidoză, manifestat prin afectare severă a cordului, exprimată prin disfuncție severă de ventricul stâng și tahiaritmie ventriculară. Tratamentul cu corticosteroizi și implantul de cardioverter-defibrilator au ameliorat starea pacientei pe termen lung. Aceste argumente confirmă necesitatea diagnosticării „active” a afectării cardiace în sarcoidoză.

Prezentare de caz

Pacienta, în vârstă de 57 de ani, fusese internată de urgență într-un serviciu de cardiologie din cauza palpitațiilor, însoțite de stări presincope, dispnee de repaus, durere toracică. Pe parcursul urmăririi în blocul de terapie intensivă, pacienta prezenta crize repetate de tahicardie, asociate cu alterarea stării generale, cu fenomene de debit cardiac scăzut (hipotensiune, anurie), necesitând o cardioversie electrică. Examenul ECG în acea perioadă a evidențiat tahicardie cu complexe ORS largi, de tip bloc de ram drept cu frecvența 180 pe minut (fig. 1), apariția unei supradenivelări de segment ST, cu concavitate superioară în derivațiile II-II, avF (fig. 2).

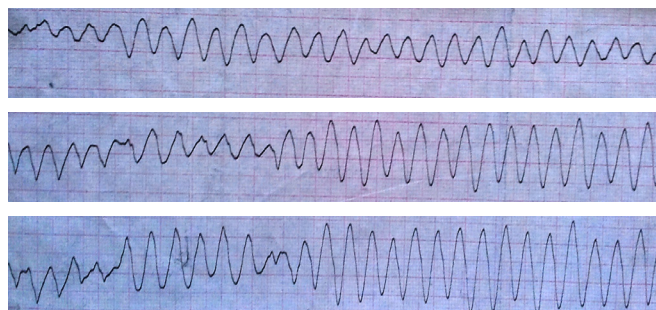


Fig. 1. ECG – tahicardie ventriculară cu alură ventriculară 200/min.

În pofida tratamentului antiaritmie aplicat (amiodaronă, lidocaină i. v.), pacienta continua să prezinte paroxisme de tahicardie ventriculară, asociate cu tulburări hemodinamice care necesitau aplicarea șocului electric.

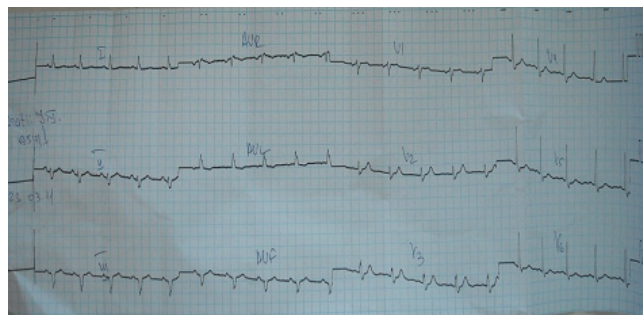


Fig. 2. ECG - ritm sinus cu alură ventriculară 84/min, axa electrică deviată spre stânga, unda „P” pulmonară, bloc incomplet de ramură dreaptă a f. Hiss, fără modificări de fază terminală, tendință de supradenivelare de segment ST cu concavitate superioară în derivațiile II-II, avF.

Peste 24 de ore de la debutul bolii, pacienta este transferată în Clinica Institutului de Cardiologie, dată fiind problema de diagnostic diferențial între ischemia miocardică acută sau altă afectare miocardică care cauzase tahicardia ventriculară recidivantă asociată cu tulburări hemodinamice.

Din spusele pacientei, ea se considera sănătoasă până la debutul brusc al acuzelor prezentate mai sus. Durerile retrosternale constrictive nu erau determinate de efort fizic, aveau durată variabilă (mai frecvent 20-30 de minute), fiind însoțite de accese de palpitații, stări presincope, dispnee de repaus.

Examenul obiectiv la internare relevă o pacientă normoponderală cu tegumente pale, murmur vezicular aspru prezent simetric, diminuat bazal bilateral fără raluri, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri cardiace, jugulare neturgide, fără edeme periferice și ficat cu marginea inferioară sub rebordul costal, fără deficit neurologic.

Manifestările clinice precum și rezultatul pozitiv al troponinei miocardice, recoltate în camera de gardă, s-au considerat a fi determinate de o insuficiență coronariană acută, pacienta fiind internată în blocul de terapie intensivă cu diagnosticul prezumptiv de “Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, paroxism de tahicardie ventriculară susținută”. S-a inițiat un tratament cu aspirină, heparină și cordaron.

Examenul ecocardiografic a evidențiat tulburări de kinetică segmentară în teritoriul inferior posterior, în segmentele bazale, cu kinetică normală în teritoriul anterior, insuficiență mitrală moderată cu fracția de ejeție (FE) de 38%.

S-a efectuat coronarografia de urgență, care nu a evidențiat leziuni stenozante pe arterele coronariene.

Radiografia cardio-pulmonară a arătat câmpuri pulmonare clare, cord în limite normale.

Starea pacientei se menținea gravă, fiind prezentă fatigabilitatea marcată, dispneea la efort fizic mic, tusea seacă și apariția durerilor în regiunea toracică dreaptă cu accentuare la inspir profund și la tuse. Din prima zi de internare s-a determinat și prezența unei subfebrilități ($t = 37,2-37,6^\circ$), nesesezate clinic de pacientă. Pe parcursul primelor 10 zile pacienta a suportat 6 recurențe de tahicardie ventriculară cu frecvența de 160-180/min, fiind însoțite de instabilitate hemodinamică și decompensare cardiacă (hipotensiune arterială, dispnee,

raluri crepitante pulmonare subscapular bilateral, semne de stază venoasă pulmonară la examenul radiologic), fapt care impunea efectuarea cardioversiei electrice de urgență.

Probele biologice au relevat viteza de sedimentare a eritrocitelor majorată (VSH-41 mm/h), hiperlipidemie (colesterolul total – 5,6 mmol/l, trigliceride – 2,25 mmol/l, LDL – 3,27 mmol/l), hipocalcemie (0,53 mmol/l), hipomagnezemie (0,6 mmol/l), transaminaze – inițial majorate (ALT – 154,0; AST – 67,0 u/l) cu revenire ulterioară în limitele normei. Troponina a fost pozitivă la 4 recoltări, pe toată durata spitalizării. Rezultatele testării hormonilor tiroidieni, renina, aldosteronul, probele imunobiologice, glicemia, ureea, creatinina, bilirubina nu au prezentat devieri patologice.

La monitorizarea electrocardiografică timp de 24 de ore (Holter ECG) s-au apreciat extrasistole ventriculare solitare, un ritm sinus al cu frecvența 56-97 min, un paroxism susținut de tahicardie ventriculară cu frecvența 175 min de tipul blocului de ram drept His, fără pauze patologice sau semne certe de ischemie.

Examenul ecocardiografic transtoracic, efectuat repetat, a depistat hipokinezia peretelui inferior, posterior în segmentele bazale, akinezia segmentului mediu al peretelui inferior și posterior al VS. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng (VS) era difuz scăzută, predominant din contul septului interventricular (FE 38%), erau prezente semne de hipertensiune pulmonară moderată. La examenul Doppler EcoCG a fost stabilită o insuficiență a valvei mitrale gradul II, a valvei tricuspide gradul II; a valvei pulmonare – gradul I.

Diagnosticul pacientei rămânea neclar. Nu aveau explicație tusea, subfebrilitatea, durerea apărută în torace la inspir, astfel luându-se decizia de a efectua tomografia computerizată a toracelui și mediastinului (64 slices). Ultima a determinat un aspect tomografic al plămânilor și mediastinului prezentat de un patern cu multiple granuloame non-cazeoase cu distribuție perilimfatică, asociat cu limfadenopatie hilară simetrică și mediastinală. S-a determinat un focar de consolidare, caracteristic pentru un focar de bronhopneumonie în lobul inferior



Fig. 3. Tomografia computerizată a toracelui și mediastinului (64 slices).

al plămânului drept și pleurizie nepronunțată bazal pe dreapta. Afectarea pulmonară și a ganglionilor limfatici mediastinali s-au prezentat a fi caracteristice unei sarcoidoze (fig. 3).

Suspiciunea apărută de afectare cardiacă în sarcoidoză, a fost confirmată de rezonanța magnetică nucleară cu contrast a cordului. Aceasta a depistat arii de leziuni inflamatorii fibrotice cu distribuție subepicardială și intramurală în miocardul VS, cu semne de activitate a procesului inflamator (edem), disfuncție sistolică severă a VS (FE = 25%), disfuncție diastolică a VS, afectare minimală a miocardului ventriculului drept, efuzie pericardică, limfadenopatie hilară și mediastinală (fig. 4, 5, 6).

Astfel, caracterul leziunilor miocardului, depistate prin rezonanța magnetică nucleară a cordului, în corelație cu datele tomografiei computerizate a plămânilor și mediastinului, au fost în favoarea diagnosticului de sarcoidoză a cordului. A fost stabilit diagnosticul de „Sarcoidoză activă cu afectarea cordului și tahicardie ventriculară recidivantă, suprimată prin cardioversie electrică, insuficiență cardiacă III NYHA, sarcoidoză pulmonară cu pleurizie pe dreapta, sarcoidoză a ganglionilor limfatici stadiul II și a glandelor paratiroidiene”. A fost inițiată corticoterapia cu methylprednisolon 48 mg/zi, pe o perioadă de 2 luni cu reducerea ulterioară a dozei până la 4 mg/zi. S-a continuat tratamentul antiaritmie cu amiodaronă (200 mg/zi), au fost indicate: prestartium 5 mg, spironolactonă 50 mg/zi, aspirină 100 mg/zi. În scop de profilaxie a morții subite, bolnavei i s-a implantat defibrilator cardiac.

Pacienta a fost supravegheată pe parcursul a 8 luni. A continuat corticoterapia cu methylprednisolon 4 mg, cordaronă, inhibitor al enzimei de conversie, statine, verospirom, calciu. Manifestările clinice se limitau la o dispnee moderată la efort fizic. Funcția de pompă a miocardului ventriculului stâng, evaluată ecocardiografic și prin efectuarea tomografiei cardiace, nu s-a modificat. Nu prezintă tuse, palpitații și dureri cardiace. Cardiodefibrilatorul nu s-a activat pe durata evidenței. Probele biologice colectate repetat, inclusiv troponina, cardiac au fost în limitele normei.

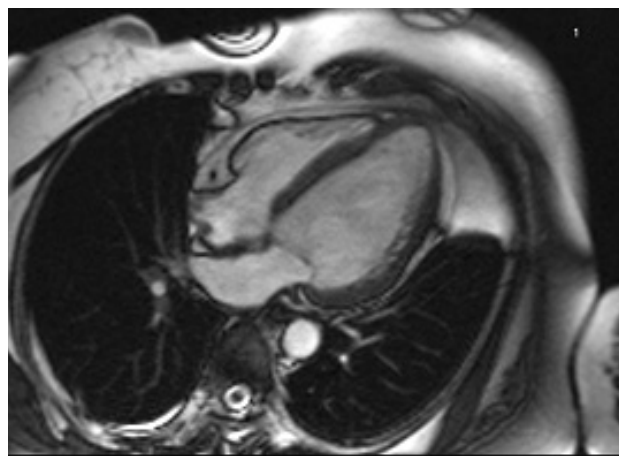


Fig. 4. Secvență *steady-state free-precession cine* în axul orizontal lung, la sfârșitul diastolei. Dilatarea ventriculului sting (LV EDV: 195 ml), cu funcție sistolică redusă (LV EF:25%).

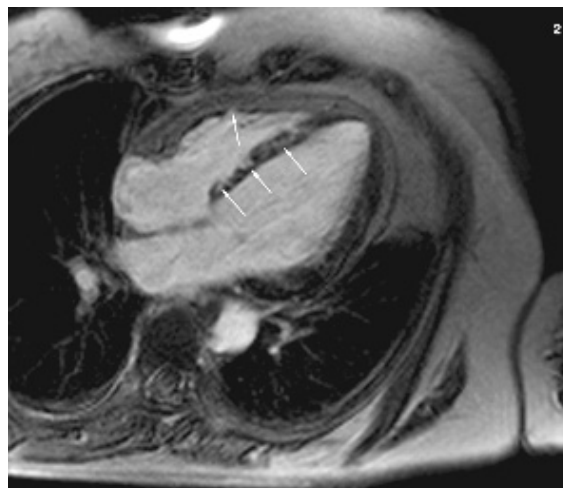
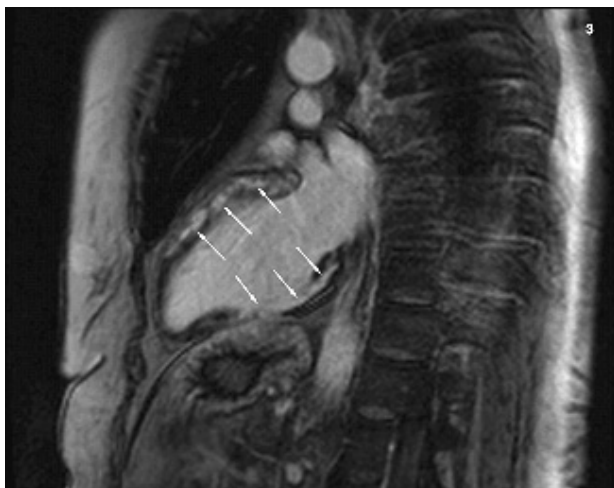


Fig. 5. Axul orizontal lung (stânga) și axul vertical lung (dreapta) a cordului în secvență T1 ponderată *fast field-echo* postcontrast la 10 și 12 minute după injectarea a 0.2 mmol/kg a Gd DTPA. Se vizualizează contrastarea focală, cu confluere, subepicardială și intramurală.

Discuții

Sarcoidoza cardiacă reprezintă, fără drept de apel, o condiție clinică cu riscuri vitale. Polimorfismul manifestărilor clinice și, de multe ori, lipsa lor de specificitate reprezintă primul obstacol în recunoașterea bolii. În literatura de specialitate s-a confirmat faptul că formele de SC care evoluează cu tulburări de ritm cardiac, ca în cazul de față, au potențial letal mult mai mare decât afectarea altor organe datorită întârzierii momentului diagnostic și, deci, cel al intervenției terapeutice.

Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schumann) este o patologie rară, cu manifestări clinice extrem de diverse, care poate deveni fatală. Prevalența acestei condiții clinice variază în diferite regiuni ale lumii de la 2-5 la 100 de mii populație în Rusia, 10-15 – în România (date aproximative), 64 – în Suedia, până la 300-400 bolnavi la 100 000 de locuitori în populația afro-americană [6, 7]. Cel mai frecvent acest diagnostic în Europa se stabilește în țările scandinave – 50-60 de cazuri la 100 000 de locuitori [7]. Etiologia acestei maladii nu este stabilită. Studii recente consideră formarea granuloamelor ca un răspuns imunologic la un trigger antigenic neidentificat [3, 8].

Apare mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani, femeile fiind afectate mai frecvent decât bărbații [1, 6]. Sarcoidoza atacă diverse organe și țesuturi (plămâni, tegumente, ochi, splină, ficat, ganglioni periferici, glande parotide, mușchi, sistem nervos), dar și inima în mai mult de 20-25% cazuri [1, 8].

Cordul poate fi afectat direct, prin granuloame miocardice sau indirect, prin afectarea plămânului ceea ce poate duce la cord pulmonar cronic. În afectarea directă, boala are mai mult caracter restrictiv din cauza infiltrației granulomatoase, dar poate evolua și într-o cardiomiopatie dilatativă cu diminuarea contractilității și mărirea cavităților cordului, insuficiența cardiacă fiind progresivă și rezistentă la tratament. Impregnarea granulomatoasă poate implica toate structurile cordului, cel mai frecvent depistându-se în peretele liber al VS și septului interventricular.

Implicarea cordului în această patologie crește mult riscul de deces al pacienților prin tahiaritmii ventriculare recurente care nu răspund la tratamentul antiaritmice medicamentos, și prin afectarea conductibilității atrioventriculare [10]. Moartea subită din aceste cauze este relatată la 24-65% din decesele cu afectare cardiacă în sarcoidoză, în SUA [8].

Foarte frecvent afectarea cordului în sarcoidoză rămâne ocultă, sincopile și, uneori, moartea subită cardiacă fiind primele manifestări ale bolii. Rata mortalității, determinată în autopsii, variază de la 50-85% cazuri. Într-un studiu efectuat în Japonia pe 320 de autopsii, mortalitatea la pacienții cu sarcoidoză și afectare cardiacă a fost de 46,9%, pe când dintre ei au prezentat manifestări clinice pe parcursul vieții doar 26,7% [8]. Iată de ce implicarea cardiacă se va căuta activ la fiecare pacient depistat cu sarcoidoză.

Aceste particularități, desigur, explică dificultatea și lipsa unei strategii optimale în evaluarea diagnostică a acestor pacienți.

Deși biopsia endomiocardială constituie standardul de aur în diagnosticarea sarcoidozei cardiace, fiind înalt specifică, ea este nesensibilă din cauza neomogenității afectării cordului, limitându-se, de obicei, la cazurile în care se suspectează afectarea cardiacă și nu se depistează afectarea altor organe. Mult mai eficientă în evaluarea diagnostică a acestor pacienți pare a fi rezonanța magnetică nucleară a cordului, care a atins în unele studii o sensibilitate și specificitate marcată, mai având și avantajul neexpunerii pacientului la iradiere.

Cazul descris este un exemplu elocvent de debut al sarcoidozei prin manifestări clinice cardiace, și anume, tahiaritmii ventriculare care, din fericire, nu au evoluat fatal. Survine prin debut brusc la o pacientă cu vârstă mai mare decât cea medie, raportată pentru această patologie.

Stabilirea diagnosticului de sarcoidoză este o sarcină anevoioasă atât din cauza incidenței relativ rare a bolii, a lipsei unui algoritm diagnostic bine conturat, cât și multitudinea manifestărilor clinice cauzate de afectarea poliorganică. Rezultatele pozitive repetate la testarea markerilor de necroză

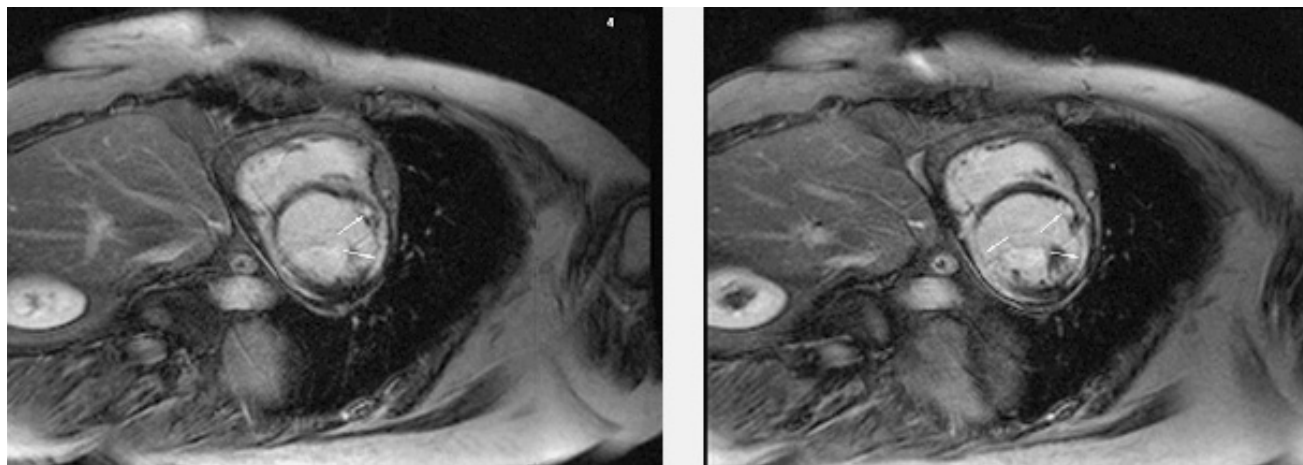


Fig. 6. Axul scurt a cordului în secvență T1 ponderată *fast field-echo* postcontrast la 14 minute după injectarea a 0.2 mmol/kg a Gd DTPA. Se vizualizează contrastarea focală, cu confluere, subepicardială și intramurală.

miocardică, prezența zonelor de akinezie pe fundal de hipokinezie difuză, apreciată la ecocardiografie și prezența durerilor retrosternale constrictive, au dus la presupunerea inițială a originii ischemice a modificărilor apărute care, însă, au fost infirmate de coronaroangiografie.

Sarcoidoza, constituind cauza afectării miocardice a fost confirmată la rezonanța magnetică nucleară a cordului, investigația cu cea mai înaltă specificitate la moment, iar tomografia computerizată a cutiei toracice a apreciat prezența afectării pulmonare și a ganglionilor limfatici mediastinali, caracteristică acestei maladii.

Incertitudini planează atât în diagnosticarea cât și în tratamentul sarcoidozei cardiace. Deși trialuri clinice randomizate care ar evalua eficiența tratamentului în sarcoidoză cu implicarea cordului lipsesc, corticoterapia rămâne medicația obligatorie, ce se va institui cât mai precoce pentru a stopa procesul inflamator și formarea granuloamelor [5, 8]. În cazul prezentat instituirea terapiei corticosteroide asociată cu tratament antiaritmie cu amiodaronă, în doză de susținere a dus la ameliorarea stării generale și dispariția recurențelor de tahicardie ventriculară.

Rămâne controversată și indicația pentru implant de cardiodefibrilator la acești pacienți. Decesul subit în pofida tratamentului antiaritmie medicamentos din mai multe studii, a impus o atitudine mai agresivă față de profilaxia secundară. Desigur, nu există dubii că, atunci când sunt prezente tahiaritmiile ventriculare susținute, este afectată funcția de contracție sau motilitatea mușchiului cardiac și determinăm modificări la ECG, acestor pacienți cu sarcoidoză li se va implanta cardiodefibrilatorul [1, 8]. Mai dificil este de a aprecia necesitatea acestui implant atunci când nu este prezentă clinica cardiacă, lipsesc modificări ECG-e, funcția cardiacă este păstrată, nu s-au detectat tahiaritmiile ventriculare susținute, iar implicarea cordului s-a stabilit prin rezonanță magnetică nucleară. Există o carență de studii ce ar evalua necesitatea implantului de cardiodefibrilator în sarcoidoză cardiacă asimptomatică.

Ghidul ACC/AHA/HRS dedicat dispozitivelor implantabile „Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities, 2008 specifică implantul de cardiodefibrilator în sarcoidoză cardiacă ca o recomandare de clasa II.

Desigur, sunt necesare noi trialuri clinice pentru a răspunde la toate întrebările care apar atunci când avem în față un pacient cu sarcoidoză cardiacă. Este important să reținem că este o condiție clinică rară, dar potențial fatală, care este deseori „săracă”, în manifestări clinice și se va considera în evaluarea diagnostică la toți pacienții cu sarcoidoză.

Am prezentat acest caz datorită complexității sale, subliniind dificultatea stabilirii uneori a diagnosticului etiologic și implicit al conduitei terapeutice optime. În cazul nostru investigațiile imagistice tip RM/CT au putut diferenția caracterul afectării cardiace.

Bibliografie

1. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 2001;152(2):125-133.
2. Kaye O, Ribbens C, Kahn M-F, et al. Sarcoidosis. Recognition and treatment guidelines. *BioDrugs*. 1997;7(6):441-47.
3. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-8.
4. Smith G, Brownell I, Sanchez M, et al. Advances in the genetics of sarcoid. *Clin Genet*. 2008;73:1-12.
5. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:167-72.
6. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58:1204-11.
7. Hillerdal O, Niou E, Osterman K. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:29-32.
8. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994;11:26-31.
9. Deng Jane C, Baughman Robert P, Lynch Joseph P, et al. Cardiac Involvement in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(6).
10. Fleming HA, Bailey SM. Sarcoid heart disease. *JR Coll Physicians London*. 1981;15:245-246, 249-523.
11. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:167-72.

Hernia Amyand

*R. Șcerbina, Gh. Ghidirim, Gh. Boghian, V. Bordian

Nicolae Anestiadi Department of Surgery No 1, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 National Centre of Scientific Practice for Emergency Medicine
 1, August 31 Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: + 37322710774. E-mail: romeo_scerbina@yahoo.com
 Manuscript received: January 23, 2011; revised April 02, 2012

Amyand's Hernia

The finding of vermiform appendix in an inguinal hernia has an incidence of approximately 1%. The condition is given the eponymous name Amyand's hernia. The clinical presentation varies, depending on the extent of inflammation of the appendix and is most often misdiagnosed as an incarcerated inguinal hernia. As such it is rarely recognised prior to surgical exploration. Our patient – 84-year old man presented with 3 day history with discomfort in the right inguinal region, followed by 24 hours of generalized abdominal pain, nausea, and vomiting. The treatment consisted of a combination of appendectomy and hernia repair. The postoperative period was followed by cardio-vascular and respiratory complications and after 6 days the patient died.

Key words: Amyand's hernia, appendicitis, inguinal hernia, treatment.

Грыжа Амианда

Наличие аппендикулярного отростка в грыжевом мешке при паховой грыже встречается редко, (у 1% больных) и носит название – грыжа Амианда. Клинические проявления зависят от выраженности воспаления червеобразного отростка и, чаще, устанавливается диагноз – ущемлённая паховая грыжа. До операции диагноз устанавливается крайне редко. Наш больной, в возрасте 84-х лет, поступил на третий день заболевания с жалобами на дискомфорт в правой паховой области. В последующие 24 часа боли в брюшной области стали диффузными и сопровождалась тошнотами и рвотой. Проведена комбинированная операция – аппендэктомия и грыжесечение с пластикой местными тканями. Послеоперационный период осложнился сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью и на 6-ом дне послеоперационного периода пациент скончался.

Ключевые слова: грыжа Амианда, аппендицит, паховая грыжа, лечение.

Hernia Amyand este o hernie rară (mai puțin de 1% din hernii), descrisă acum 170 de ani, în timpul căreia apendicele inflamate este inclus în sacul hernial, provocând încarcerarea acestuia [4]. Patofiziologia reală nu este cunoscută. Acest tip de hernie este dificil de diagnosticat clinic și, mai rar, preoperator [1, 5]. Mai des sau aproape în totalitate, această hernie este din dreapta. Din stânga ea poate fi asociată doar în cazul *situs inversus*, cec mobil și mal rotație intestinală. Această afecțiune a fost descrisă de sergent – chirurgul Regelui George II din Anglia, Claudius Amyand (1680–1740), care a efectuat prima apendicectomie cu succes în hernia inghinală la 6 decembrie 1735 [5], în spitalul Sf. Gheorghe din Londra. În acest caz a fost operat un pacient de 11 ani cu o fistulă stercorală în scrot. Aceasta se manifestă ca o hernie încarcerată, fiind descoperită în cazul operației pentru hernie strangulată. Sunt cunoscute descrieri ale 27 de cazuri (Ryan), dintre care doar la 11 (0,13%) a fost prezent sacul herniar, în 8692 de cazuri de apendicită acută. Durerea, pirexia și leucocitoza nu sunt concludente pentru acest diagnostic. Sunt descrise hernii Amyand tip I după Losanoff (apendice normal în sacul herniar), care se vor rezolva prin hernioplastie, excluzând apendicectomia; hernia Losanoff de tipurile II–IV (apendice cu inflamație acută în sacul herniar), rezolvată prin apendicectomie, urmată de plastie fără folosirea protezei. Pentru stabilirea diagnosticului se folosește CT cu reconstrucție, care determină apendicele inflamate cu un diametru

crescut, uneori cu colecție de lichid, ce se răspândește prin canalul inghinal spre scrot [2, 6] sau o relație a apendicelui cu structurile vecine după o reconstrucție multisețională. La fel de important este și examenul USG, care depistează lichid în sacul herniar și un apendice cu un diametru mărit. Aceasta nu poate fi folosită întotdeauna, mai ales când se suspectează o hernie încarcerată. De cele mai multe ori diagnosticul este stabilit în timpul operației pentru o hernie încarcerată, la deschiderea sacului herniar [6]. Tratamentul constă în apendicectomie și cura herniei. Prezența puroiului sau a perforației este o contraindicație pentru hernioplastie [7]. Tratamentul poate fi și laparoscopic. Această tactică e indicată în cazul unui apendice neinflamat. În cazul unei apendicite acute fără colecție de lichid purulent, după apendicectomie se va efectua cura herniei, dar fără a folosi plasa sintetică [5]. Importantă este includerea tratamentului antibacterian și irigarea plăgii pentru reducerea septicemiei. Cât privește tactica chirurgicală, în cazul prezenței apendicelui neinflamat în sacul herniar, este contradictorie: unii pledează pentru extragerea apendicelui, pe când alții sunt categoric împotriva în vederea posibilei dezvoltări a unei infecții în plagă, care poate duce la o recidivă a herniei și chiar la o septicemie.

Caz clinic

Pacientul I., 84 de ani, f/o 16501, internat în CNȘPMU pe 18.09.2011 la 21.50, la trei zile de la îmbolnăvire, după

un acces de tuse, când a apărut o tumefacție în regiunea inghinală dreaptă. Purtător de hernie inghinală dreaptă timp de doi ani. La internare acuză dureri în regiunea inghinală dreaptă, grețuri, xerotomie. În regiunea inghinală dreaptă s-a determinat o formațiune tumorală dură, ireponibilă cu dimensiunile de 8,0 x 6,0 cm, fără semne peritoneale. Diagnostic: hernie inghinală strangulată pe dreapta. Se stabilesc indicații pentru spitalizare și tratament chirurgical. După o pregătire preoperatorie pe 18.09.2011 pacientul este operat (23.30-00.10). Herniotomie, apendicectomie, drenarea cavității peritoneale. Hernioplastie cu țesuturi proprii. Incizie de 12 cm. Sacul herniar cu pereți necrotizați. În sacul herniar apendicele vermicular modificat gangrenos, lichid turbure – 50 ml. În bazin – 50 ml din același lichid ca și în sacul herniar. Drenarea cavității abdominale prin contrapertură în regiunea inghinală dreaptă. Tamponarea țesutului subcutan cu o meșă cu apă oxigenată de 3%.

Diagnostic postoperator: hernie inghinală strangulată pe dreapta tip Amyand II. Patologii asociate: HTA gr. III, esențială. CI, angor pectoral stabil de efort CF III–IV, cord hipertensiv decompensat. IC gr. III–IV NIHA, pneumonie bilaterală de stază. Insuficiență cardio-vasculară și respiratorie acută.

Tratament în secția ATI prin cateterizarea *v. subclavia*, antibioticoterapie, tratament infuzional, detoxicant, reologic, profilaxia complicațiilor trombotice. Perioada postoperatorie gravă cu păstrarea insuficienței cardiovasculare în continuă înrăutățire. La a 6-a zi postoperator s-a stabilit oligurie refractară la diuretice cu o hipotensiune (TA 80/60 mm Hg) pe fon de adrenalină 0,5–0,6 mg/kg/corp. La 16.00 – stop cardiac, resuscitare, la 16.30 – deces. Diagnosticul post-mor-

tem a coincis cu cel postoperator. Din considerații religioase, la insistența rudelor, cadavrul a fost eliberat fără necropsie.

Discuții

Cazul prezentat confirmă dificultățile diagnostice în cazul herniei Amyand, iar în cazul prezentat diagnosticul a fost stabilit doar intraoperator. Pacientul s-a adresat tardiv (doar după 72 de ore), patologia asociată, cardiorespiratorie și pulmonară, a condiționat evoluția gravă cu insuficiență poliorganică, ceea ce a provocat decesul.

Concluzie

Hernia Amyand este o patologie rară cu dificultăți de diagnostic (în majoritate diagnosticul se stabilește intraoperator), iar metodele imagistice – USG, CT sunt folosite doar în cazuri de incertitudine diagnostică.

Bibliografie

1. Apostolis S, Papadopoulos V, Michalopoulos A, et al. Amyand's Hernia. A case Report and Review of the Literature. *Journal of Surgery*. 2005;1.
2. Ashkan A, Malayan, Stanley S, Siegelman. Amyand's Hernia. *New Engl J Med*. 2011;364:2147.
3. Creese PG. The first appendectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1953;97(5):643-652.
4. Thomas WE, Vowles KD, Williamson RC. Appendicitis in external herniae. *Ann R Coll Surg Engl*. 1982;64(2):121-122.
5. Flood L, Chang KH, McAnena OJ. A rare case of Amyand's hernia presenting as an enterocutaneous fistula. *JSKR*. 2010;76.
6. Gupta S, Sharma R, Kaushik R. Left-sided Amyand's hernia. *Singapore Med J*. 2005;46:424-5.
7. Constantine Sarah. MBBS, FRANZCR Computer Tomography Appearances of Amyand Hernia. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2009;33(3):359-362.



ANNIVERSARIES



Pofesorul Nicolae Ghidirim, reputabil chirurg, savant, pedagog, de aleasă noblețe sufletească a atins un minunat prag de vârstă. Mi-a fost coleg de facultate și îi cunosc de-a binelea frumoasele trăsături, ce-l împodobesc: devotamentul față de profesie, hărnicia, dăruirea, responsabilitatea, mărinimia, cumsecădenia, calități ce-i permit să poarte cu destoinicie prestigiosul nume de Medic, adevărat Patriot al *Alma Mater* și al neamului nostru.

Desprindem doar unele file din impresionanta-i biografie: s-a născut în cel mai pitoresc anotimp, la 9 mai 1942, în comuna Palanca, județul Cetatea Albă.

Lumina cărții îl însoțește din fragedă vârstă. Învăță în satul vecin Tudora, r-nul Olănești, unde absolvște școala medie în 1959.

În 1966 ia diploma de absolvire a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Pe tot parcursul studiilor se manifestă ca un student exemplar, activist perseverent în viața publică. Dirijează lucrul ideologic la facultate, participă activ la diferite competiții sportive. Începând cu anul IV este membru al cercului științifico-practic studentesc, în cadrul catedrei de Ortopedie și Traumatologie, condusă de către ilustrul profesor Nicolae Testemițanu. Grație pregătirii bune la catedra respectivă, după absolvire, a fost repartizat la spitalul Republican din or. Bălți, în secția de ortopedie și traumatologie, unde însușește și efectuează toate tipurile de operații pe diferite segmente ale aparatului locomotor.

În noiembrie 1968, în bază de concurs, devine doctorand la catedra de Chirurgie generală, ulterior la recomandarea Rectoratului și Ministerului Sănătății este transferat la catedra de Chirurgie generală și semiologie chirurgicală a Institutului 2 din Moscova, condusă de marele chirurg sovietic Iuliu Efimovici Bereozov.

Teza de doctor în medicină „Evaluarea funcției renale în perioada pre- și postoperatorie în cancerul gastric” o susține în 1972. Revenit pe meleagurile natale, se încadrează în calitate de colaborator superior în secția gastropulmonologie a Institutului Oncologic, unde efectuează multiple operații în oncologia tractului digestiv superior.

Din februarie 1975 este transferat în secția de chirurgie a Spitalului Cancelariei de Stat al Guvernului Republicii Moldova. În 1982 este numit șef al secției de chirurgie septică, pe care o conduce până în 1989, când este transferat la catedra de oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu” în calitate de asistent. Din 1991 este conferențiar și din 2008, după susținerea tezei de doctor habilitat în medicină „Actualități în epidemiologia, etiopatogeneza, diagnosticul, tratamentul și profilaxia tumorilor maligne. Tratamentul complicațiilor cancerului gastric” i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

Rodul activității clinice științifico-didactice îndelungate sunt cele peste 100 de lucrări științifice, inclusiv 2 monografii, un manual, 2 compendii, un dicționar explicativ de oncologie, 5 îndrumări metodice.

Pe parcursul a 16 ani a pregătit peste 40 de rezidenți oncologi. Sub conducerea lui au susținut teze de diplomă 10 studenți, absolvenți ai USMF „Nicolae Testemițanu”.

Din 2007 este conducătorul științific al laboratorului Chirurgie gastrică și toracică al Institutului Oncologic. Sub conducerea lui au susținut teze de doctor în medicină 3 competitori, iar la ora actuală este conducătorul a 4 doctoranzi ai USMF, 2 competitori ai Institutului Oncologic pentru susținerea tezei de doctor în medicină.

Din 2011 este conducătorul proiectului instituțional din cadrul AȘM „Evaluarea particularităților de diagnostic laparoscopic și a operațiilor miniinvazive în maladiile hematologice”.

Înaltul nivel profesional al omagiatului nostru este o urmare logică a stagiilor efectuate în Harkov – ciclul chirurgie în proctologie; Moscova – chirurgia abdominală; Cluj-Napoca – chirurgia cu laser în patologii abdominale generale și oncologice; chirurgia oncologică; Anger, Franța – chirurgia oncologică și oncologia medicală la Centrul de Combateră a cancerului Paul Papin.

Profesorul universitar Nicolae Ghidirim este membru al comisiilor de atestare a medicilor oncologi și medicilor de familie, membru al Consiliului științific al Institutului Oncologic din Republica Moldova.

O confirmare și prețuire a activității profesorului Nicolae Ghidirim este decernarea în 2008 a Premiului de Stat al RM în știință, împreună cu un grup de 5 savanți. În 2012 este decorat cu ordinul „Gloria muncii”.

Cu ocazia marcantului jubileu, întreaga comunitate universitară Vă felicită și Vă dorește o viață lungă, trăită intens, cu multă sănătate, optimism, realizări importante și o adâncă recunoștință din partea discipolilor. La mulți ani!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
 Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



A vorbi despre un mare medic și dascăl, despre un Om pe care îl cunoști, îl stimezi, este un fapt de mare răspundere. Viața unui om nu se măsoară în anii trăiți, ci în ceea ce a realizat pe parcursul vieții, faptele săvârșite, direcția indicată altora. Sunt oameni ale căror profesii coincid cu vocația. Dacă apreciem de pe aceste poziții viața trăită de dl Marcu Rudi, profesor universitar, medic pediatru, constatăm cu satisfacție și mândrie că faptele, care-i marchează activitatea, sunt multiple și impunătoare, ele fiind rezultatul unei îmbinări reușite a determinantei genetice, destinului, dar și muncii asidue proprii pe parcursul vieții.

Marcu Rudi s-a născut la 26 martie 1942, în satul Rudi, județul Soroca, un sat pitoresc și frumos, despre care domnia sa întotdeauna vorbește cu o deosebită mândrie și satisfacție. A savurat din copilărie înțelepciunea, cumsecădenia, sufletismul, demnitatea și întreaga filozofie a acestui neam. Totodată, fiind născut în perioada de răscruce, a cunoscut și grozăviile războiului, foametei organizate, colectivizării forțate. A absolvit școala de 7 ani din satul natal, apoi cea medie din satul Arionești. În anul 1957 este înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Fiind student deja, și-a prezentat calitățile sale deosebite de organizator, bucurându-se de autoritate incontestabilă printre studenți.

Domnul profesor Marcu Rudi a parcurs toate etapele ierarhiei medicale, începând ca medic-pediatru, apoi medic-șef al spitalului de circumscripție din satul natal. În discuțiile frecvente cu colegii, cu medicii tineri, își amintește tot timpul de primii ani de activitate în localitatea sătească de pe acele timpuri, care i-a fost prima și una din bunele școli de medic, aici a asimilat importanța cunoașterii, afinității gândirii clinice, aici a simțit povara deciziilor luate.

Începând cu anul 1966 și până în prezent, activitatea domnului Marcu Rudi este legată de Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, unde consecutiv deține funcțiile de asistent, conferențiar, profesor universitar. Pe parcursul a 23 de ani (1988-2011), domnul Marcu Rudi a stat la cârma catedrei de Pediatrie nr. 1, pregătind o pleiadă întregă de specialiști în domeniul pediatriei. În timpul deținerii funcției de șef catedră a pregătit 4 doctori

în medicină, a fost consultant la alte teze de doctor și doctor habilitat. Este autor a circa 150 de lucrări științifice, inclusiv 8 culegeri, monografii, ghiduri. Manualul „Curs de pediatrie”, editat în anul 1999, până în prezent constituie manualul de bază pentru studenți la disciplina Pediatrie. Fiind vicedecan la facultatea Pediatrie pe parcursul a 12 ani, și-a manifestat în toată amplitudinea calitățile omenești.

Totodată, profesorul Marcu Rudi deține și alte funcții în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” și în medicina Republicii Moldova. Timp de mai mulți ani conduce comisia științifico-metodică de profil Pediatrie a MS RM, este membru al comisiei de atestare a medicilor-pediatri din RM, a fost membru al Senatului USMF, membru al Consiliului Științific USMF, membru al comisiei de experți a MS, specialist principal al MS în domeniul cardioreumatologiei pediatrice. În calitate de Președinte al Societății științifico-practice al pediatrilor din RM lunar organizează ședințe cu medicii din toată țara, a organizat toate congresele pediatrilor-neonatologilor din RM.

În prezent, domnul Marcu Rudi activează în calitate de profesor al Departamentului Pediatrie, concentrându-și activitatea, îndeosebi, asupra instruirii medicilor rezidenți, medicilor cursanți, pregătirii cadrelor științifico-didactice.

Pentru noi, generațiile cu o mai mare experiență, dar și pentru cei mai tineri, domnul profesor Marcu Rudi reprezintă un model de medic, de pediatru, de clinician desăvârșit. Posedând o inteligență și profunzime a gândirii, dl Marcu Rudi a devenit un doctor cu chemare prin modul, în care știe să sesizeze, să analizeze, să facă sinteza unui caz sau altul, să ia decizia corespunzătoare. Calitățile acestea au strălucit doar dublate-triplate fiind de muncă, dar nu orice fel de muncă, ci una perseverentă, cu abnegație, cu dăruire exemplară. Profesorul Marcu Rudi este un dascăl de excepție prin cursurile extrem de consistente, întotdeauna la zi, prin claritate și din nou, prin dăruire. Îi ajută pe studenți nu numai să se apropie cu evlavie de această profesie, ci și să-și descopere și apoi să-și dezvolte propria personalitate. A sădi în elevii săi sentimentul responsabilității este un „modus vivendi” pentru un adevărat profesor în medicină.

Omul Marcu Rudi a fost și este minunat, onest, principial și iubitor de adevăr, sensibil la nedreptăți, sociabil și deschis către lume, face parte din pleiada de savanți, pe care îi caracterizează profesionalismul, responsabilitatea, înalte calități morale și civice.

Vă felicităm din inimă cu ocazia celor 70 de trepte urcate în biografia Dumneavoastră de medic, savant, pedagog, Om. Noi suntem bucuroși și mândri să Vă avem în rândurile noastre în plină activitate. Vă dorim sănătate, succese frumoase, tinerețe fără bătrânețe.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Pavel Gnatiuc, medic-șef al IMSP Clinica Stomatologică a USMF „Nicolae Testemițanu”, s-a născut în satul Brătușenii Vechi, raionul Edineț, la 15 aprilie 1942.

În 1959 a absolvit școala medie din satul natal. Își prelungeste studiile la Colegiul de Medicină din or. Bender (1959-1962).

După absolvirea Colegiului de Medicină, din 1962 până în 1964 și-a satisfăcut serviciul militar în rândurile armatei sovietice. Pentru salvarea vieții militarilor, de două ori comandamentul i-a acordat concedii.

După demobilizare, a fost îndreptat la învățătură la Academia Medicală Militară din or. Sanct-Petersburg (Leningrad), ceea ce i-a permis mai târziu să se înmatriculeze la Institutul de Stat de Medicină din or. Chișinău.

În perioada 1964-1969 este student la facultatea de Stomatologie a Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău, fiind menționat cu bursa nominală „Lenin” pentru succesele remarcabile la învățătură. În perioada studiilor își continuă practica medicală în calitate de felcer la Spitalul de Urgență, participând activ și în lucrul obștesc. A absolvit facultatea de Stomatologie, cu diplomă de mențiune.

După absolvire, în 1969 a fost repartizat la catedra Fiziologie normală în calitate de asistent universitar, unde a activat până în 1976. În această perioadă a susținut teza de doctor în medicină.

În 1976 este transferat în funcție de asistent universitar la catedra Stomatologie terapeutică, unde și-a manifestat profesionalismul și abnegația, pregătind cadre stomatologice calificate.

În 1996, prin concurs, a fost ales medic-șef al Clinicii Universitare Stomatologice, funcție pe care o deține până în prezent.

În 2001 a fost ales membru al Academiei de Științe Naturale din Rusia, iar în 2002 a fost decorat cu medalia de argint

a Academiei de Științe Naturale din Rusia «Pentru dezvoltarea medicinei și ocrotirii sănătății».

În anii 2007, 2009 a fost decorat cu diploma de gradul întâi a Guvernului Republicii Moldova.

În plan științific și-a manifestat activ și continuu interesul pentru diverse domenii ale Stomatologiei terapeutice și PAB, aducându-și aportul considerabil la studierea aspectelor etiopatogenetice, clinice și profilactice ale fluorozii dentare în Republica Moldova. Este unul dintre autorii principali ai tehnicii de albire și de microabrazie a smalțului în discromii dentare, formulate și definitive pe parcursul anilor 1979-2012. Ideile dr. conferențiar Pavel Gnatiuc referitoare la necesitatea, măsurile și metodele de prevenție a efectelor nocive ale fluorului asupra populației din țara noastră, au căpătat în ultimii ani o nouă conotație, găsindu-și locul firesc printre tendințele și măsurile actuale antifluoroze, ale OMS.

Lista publicațiilor conferențiarului Pavel Gnatiuc include peste 70 de lucrări, inclusiv: 1 monografie, 3 recomandări metodice, 28 de propuneri de raționalizare și invenții. Pe întreaga perioadă de activitate, a participat activ la viața socială, în diferite organizații obștești. Acualmente este membru al Consiliului Științific al facultății de Stomatologie și al Senatului Universității.

În perioada de activitate în calitate de medic-șef al IMSP Clinica Stomatologică a USMF „Nicolae Testemițanu” a fost efectuată o reparație completă a clădirii clinicii și renovarea echipamentului stomatologic. În 2005-2010 Clinica Universitară Stomatologică a fost acreditată de Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate. În anii 2007-2012 a fost confirmată Autorizația Sanitară de Funcționare a Centrului Municipal de Medicină Preventivă din Chișinău. Zilnic, în incinta Clinicii Stomatologice a USMF «Nicolae Testemițanu» se țin lecții atât pentru studenții stomatologi, cât și pentru rezidenți.

Di Pavel Gnatiuc este un manager, dotat cu aptitudini organizatorice și darul de a concentra și a canaliza eforturile colectivului pentru atingerea anumitor scopuri nobile, lucru vrednic de laudă. Domnia sa este și un familist excepțional, având o familie frumoasă: doi copii – un fecior, care a mers pe urmele tatălui, devenind și el medic, și o fiică, precum și patru nepoți.

Cu ocazia distinsei aniversări îi aducem dlui Pavel Gnatiuc, conferențiar, medic șef, sincere felicitări, dorindu-i o sănătate de durată, succese notabile în activitatea managerială și multe bucurii alături de cei dragi.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
 Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



“Nu trebuie să judecăm meritul unui om după marile lui calități, ci după felul cum știe să le folosească.”
(La Rochefoucauld)

La 28 martie, Valentin Țurea, doctor habilitat, a numărat cea de-a 60-a filă din cartea vieții, pe care mai mult de jumătate și-a consacrat-o medicinii.

Rădăcinile acestei personalități ilustre își au începutul în satul Dumeni, raionul Râșcani, într-o familie de oameni gospodari cu respect pentru tradițiile naționale. Prima treaptă în realizarea idealului său a fost școala medicală din or. Bălți, unde viitorul profesor și-a făcut studiile pe parcursul anilor 1967-1970. În anul 1973, după revenirea din serviciul militar, devine student în anul I la Facultatea de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină și Farmacie din Chișinău, materializându-și dorința de a salva viețile celor care abia fac primii pași în această lume, ale copiilor.

În anii 1979-1981 și-a continuat studiile medicale în secundariatul clinic la Institutul de Pulmonologie al Academiei de Științe a URSS.

Doi ani de viață petrecuți în Sankt-Petersburg, unul din ”leagănele” culturii europene, l-au inițiat pe tânărul doctor nu numai în tainele pediatriei, dar i-au format interesul față de literatură, artă, au stabilit fundamentul atitudinii față de existență și rolul activității umane.

După finisarea secundariatului, pe parcursul anilor 1981-1985, activează în calitate de asistent universitar la Catedra de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

Următoarea treaptă de perfecționare profesională a constituit-o studiile în doctoratură, între anii 1985-1988, la Institutul de Pediatrie al Academiei de Științe a URSS. Aici a făcut cunoștință și a avut posibilitatea să învețe de la cele mai notorii personalități ale pediatriei – acad. Mitrofan Ia. Studenichin, profesorii Igor V. Coșeli, Vladimir K. Totocenco, Elena B. Vladimirschi. Perspicacitatea, dorința de a poseda tainele pediatriei treptat l-au transformat într-un medic profesionist. Munca asiduă s-a soldat în 1989 cu susținerea unei importante teze de doctor în medicină.

Din anul 1991 activează în funcție de conferențiar la Catedra Pediatrie nr. 2, unde capacitățile sale deosebite de pedagog își găsesc realizarea în pregătirea studenților și rezidenților la specialitatea Pediatrie.

În 2001 este promovat în funcția de șef Catedră Pediatrie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu”. În acest răstimp și-a manifestat cele mai nobile calități de manager, înscriind o pagină distinctă în istoria învățământului superior medical. Dl profesor Valentin Țurea a contribuit la perfecționarea procesului didactic, la ridicarea nivelului general de pregătire profesională a studenților, cât și la implementarea programului de învățământ al USMF “Nicolae Testemițanu” conform exigențelor procesului de la Bologna și standardelor europene. Pentru a elucida cât mai multe aspecte în domeniul căruia s-a dedicat, participă la diferite stagii și proiecte de perfecționare naționale și internaționale: USMF “Nicolae Testemițanu”; Universitatea de Medicină, Iași, România; Universitatea Louisville, USA; Institutul de Hematologie pediatrică al Federației Ruse.

De-a lungul activității sale a fost preocupat de problemele hematologiei pediatriche, care a constituit și tema de cercetare a tezei de doctor habilitat în medicină, pe care a susținut-o cu succes în anul 2004.

Rezultatele cercetărilor științifice sunt reflectate în cele peste 100 de publicații, 2 ghiduri practice, un compendiu, 3 manuale, un tratat de pediatrie, o monografie și peste 20 de recomandări metodice.

Este coordonator de programe:

- Oncohematologie pediatrică ICȘDOSM și C, Institutul de Oncologie RM și Ospedaliere San-Gerardo, Monza, Italia.
- Actualități în pediatrie – USMF “Nicolae Testemițanu” și Universitatea Louisville, USA.
- Asistența medicală a copiilor cu hemofilie - colaborare cu Asociația Mondială a bolnavilor de hemofilie.
- Studiul European al predisunerii genetice și influenței factorilor de mediu în evoluția astmului bronșic în Republica Moldova și Germania.

Cunoștințele ample, experiența bogată și statutul profesional i-au conferit dreptul de a călăuzi și susține viitorii doctori în medicină, fiind conducător și consultant a 5 teze.

Fiind o personalitate originală și inedită pentru medicina autohtonă, cu recunoaștere și stimă la nivel internațional, profesorul Valentin Țurea inspiră respect și încredere atât colegilor, cât și pacienților, grație contribuției sale enorme în cel mai nobil, dar și dificil domeniu al societății – MEDICINA.

Îi dorim noi realizări și descoperiri ce vor contribui nemijlocit la menținerea sănătății generațiilor de azi și de mâine, iar marea dragoste de viață și de oameni să-i fie caracteristică și pentru viitor.

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. **Foia 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