

## 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 (Cernăuți, 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)
- Ghicavai 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 Raymund E.**, dr. h., profesor (München, Germania)
- Hotineanu Vladimir**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lisnic Vitalie**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lupan Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Lutan Vasile**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Matcovschi Sergiu**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moldovanu Ion**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Moroz Petru**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Nikolaev Anatol V.**, dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
- Opopol Nicolae**, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
- Pântea Victor**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- Polk Hiram**, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
- Popescu Irinel**, dr., profesor (București, România)
- Popovici Mihai**, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
- Prisacari Viorel**, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
- 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)
- Țăbărna 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

**ISSN 1875-0666**

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



**Nr.4 (328)  
2012**

## The Journal Medical Courier

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

## Revista Curierul medical

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

**CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ**

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

<b>S. Butorov, V. Gonciar, I. Butorov, N. Condaruc</b> .....	<b>3</b>
Trimetazidine in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic pulmonary heart disease Eficacitatea clinică a citoprotectorului miocardic Trimetazidina MB în tratamentul pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, complicată cu cord pulmonar cronic	
<b>T. Gutul, N. Mătrăgună, M. Rainova, S. Cojocari, I. Ostrofeț</b> .....	<b>7</b>
The pathology of the thyroid gland in pediatrics Patologia glandei tiroide în practica pediatrică	
<b>L. G. Cerempei, L. A. Gritco</b> .....	<b>13</b>
Correction of the endogen intoxication syndrome and oxiredox data in children with acute pancreatitis Коррекция синдрома эндогенной интоксикации и показателей оксиредокс системы у детей с острым панкреатитом	
<b>C. Iliadi-Tulbure, S. Malai</b> .....	<b>18</b>
Placental complex pathology in intrauterine growth retardation Patologia complexului placentar în manifestarea retardului fetal	
<b>I. Mazur</b> .....	<b>21</b>
Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: distinctive characteristics and clinic features Синдром пременструал și dismenoree primară: caracteristici distinctive și particularități clinice	
<b>A. David</b> .....	<b>24</b>
Features of clinical course in rhino-syncytial viral infection in infants Особенности клинического течения рино-синцитиальной вирусной инфекции у детей грудного возраста	
<b>L. Ciobanu, V. Cobeț, N. Ciobanu, M. Popovici</b> .....	<b>31</b>
Advanced glycation products and peripheral artery elasticity in heart failure Продуसे finale ale glicării și elasticitatea arterelor periferice în insuficiența cardiacă	
<b>T. E. Gavrilyuk, N. V. Kotova, L. A. Gavriiliuc</b> .....	<b>35</b>
Cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy Котинин – биомаркер курения табака во время беременности	
<b>T. Chiriac</b> .....	<b>41</b>
Antihypertensive properties of benzturon Proprietățile antihipertensive ale benzituronului	
<b>I. Corețchi</b> .....	<b>45</b>
The influence of the combination of Profetur and Hexamethonium on microcirculation Acțiunea asocierii profeturului cu hexametoniu asupra microcirculației	
<b>S. Parii</b> .....	<b>50</b>
Genetic sensorineural hearing loss clinical features and diagnostic aspects Hipoacuzia neurosenzorială genetică: particularități clinice și aspecte diagnostice	
<b>O. Galbur</b> .....	<b>54</b>
The appeal of the medical profession in the Republic of Moldova Atractivitatea profesiei medicale în Republica Moldova	
<b>S. Groppa, E. Zota, S. Plotnicu, A. Gasnaș</b> .....	<b>61</b>
The complex treatment of Mildronate among patients with acute cerebral circulation disorders, and the dynamics of the changes in higher cognitive functions Evoluția funcțiilor cognitive superioare la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut, supuși medicației cu Mildronat	

**REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

<b>A. Grosu, A. Raducan</b> .....	<b>64</b>
Ventricular tachyarrhythmia: diagnosis and treatment Tahiaritmiile ventriculare: diagnostic și tratament	

**CLINICAL CASES • CAZURI CLINICE • КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

<b>S. Sciuca, R. Selevestru, M. Efros, I. Pletosu, V. Pinzari, D. Blăniță, O. Belii, A. Caraman</b> .....	<b>69</b>
Pulmonary hypoplasia in children Hipoplasia pulmonară la copii	

**ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ**

<b>Tamara Iuzefovici</b> la 90 de ani .....	<b>75</b>
---	-----------

**GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ**

# Eficacitatea clinică a citoprotectorului miocardic Trimetazidina MB în tratamentul pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, complicată cu cord pulmonar cronic

\*S. Butorov, V. Gonciar, I. Butorov, N. Condaruc

Department of Occupational Diseases, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
51, Puskin Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: nc3@mail.ru. Manuscript received June 06, 2012; revised August 17, 2012

## Trimetazidine in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic pulmonary heart disease

The conducted research included 55 patients with severe and moderate degrees of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), treated with cytoprotector – trimetazidine in combination with basic therapy. During the investigation, it was determined that including a dose of 35 mg of trimetazidine (Preductal MB, "Servier" France) twice a day into the complex therapy of patients with severe and moderate degrees of COPD, provided a faster regression of clinical symptoms, reducing lung hypertension and decreasing morphofunctional heart changes.

**Key words:** COPD, chronic pulmonary heart, trimetazidine.

## Клиническая эффективность миокардиального цитопротектора Триметазидина MB в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем

Были исследованы 55 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, которым было проведено лечение цитопротектором – триметазидином на фоне базисной терапии. В процессе проведенного исследования установлено, что включение в комплексную терапию больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения триметазидина (Предуктал MB, "Servier", Франция) в дозе 35 мг, 2 раза в сутки способствует более быстрой регрессии клинических симптомов заболевания, уменьшению проявлений легочной гипертензии и морфофункциональных изменений сердца.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, хроническое легочное сердце, триметазидин.

### Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), la etapa actuală este asociată cu creșterea constantă a morbidității, prevalenței, pierderii forțelor apte de muncă și a mortalității. Cu toate acestea, în prezent, prejudiciile sociale și economice veridice, cauzate de patologia dată este imposibil de a le evalua pe deplin. Prevalența BPCO în populația generală atinge cca 1%, fiind în creștere cu vârsta, atinge 10% în rândul persoanelor de 40 de ani și mai mult [1]. Conform prognosticului experților din OMS, în anul 2020, BPCO va ocupa locul 3 printre cauzele morbidității și mortalității în lume [4].

Aceasta este determinată într-o măsură majoră de răspândirea fumului în asociere cu schimbările evolutive ale situației demografice la nivel mondial, care sunt reprezentate de îmbătrânirea populației, fenomenul dat fiind mai evident în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.

BPCO este asociată destul de des cu afectarea sistemului cardiovascular. Nu prezintă îndoială faptul că unul din factorii primordiali ai patogenizei insuficienței miocardice ai ventriculelor drept și stâng în asociere cu BPCO, este miocardiostrofia hipoxică, care duce la disfuncția miocardului, însă metodele corecției miocardiostrofiei hipoxice în BPCO nefiind încă elucidate pe deplin. Luând în considerație cele expuse anterior, noi am întreprins o încercare de a utiliza trimetazidina pentru ameliorarea stării miocardului la pacienții cu BPCO.

**Scopul** studiului dat este de a optimiza tratamentul pa-

cienților cu BPCO cu evoluție de gravitate medie și gravă, administrându-i citoprotectorul miocardic – (Preductal MB, „Servier”, Franța).

### Material și metode

S-au examinat 55 de pacienți cu BPCO (53 bărbați și 2 femei) cu vârsta de la 49 până la 61 de ani, vârsta medie fiind de  $57,8 \pm 2,4$  ani. Toți pacienții au fost fumători (indexul fumătorului este  $249,6 \pm 17,5$ ; cantitatea de pachete/an este de  $39,1 \pm 1,8$ ). BPCO cu evoluție de gravitate medie a fost stabilită la 32 de pacienți, cu evoluție gravă – la 23 de pacienți. Lotul de control a fost constituit din 20 de persoane practic sănătoase.

Tuturor pacienților li s-a efectuat investigația electrocardiografică (ECG) și monitorizarea ECG-Hollter (ECG-HM) cu scopul aprecierii ritmului cardiac, frecvenței contracțiilor cardiace, caracterul schimbărilor părții finale a complexului ventricular și durata intervalului QT. Investigația ECG s-a efectuat cu aparatul „Polispectr” (Rusia). Distrofia miocardului ventriculului drept a fost demonstrată prin prezența undei T pozitive în derivația aVR (la excluderea infarctului miocardic). Investigația ecocardiografică (ECOCCG) a fost efectuată cu scopul de a evalua starea funcțională a miocardului în regimurile B și M de scanare cu aparatul Aloka SSD-650, conform metodicii habituale. Au fost cercetați indicii ECOCCG, care caracterizau dimensiunile cavităților cordului, grosimea peretilor, funcțiile sistolică și diastolică atât ale ventriculului

drept, cât și stâng. Aprecierea grosimii pereților și dimensiunilor cavităților cardiace în fazele de sistolă și diastolă au fost efectuate conform recomandărilor Comitetului American de experți în ECOCG. Volumele reziduale ale ventriculului stâng (VTS, VTD), volum bătaie (VB), fracția de ejecție (FE) au fost calculate după metoda lui Simpson. Funcția diastolică a ventriculelor drept și stâng a fost evaluată prin examinarea Doppler, estimând respectiv fluxul sanguin transtricuspidal și transmitral în regimurile de impuls și de unde continue.

Intensitatea peroxidării oxidative a lipidelor (POL) s-a determinat în dependență de cantitatea aldehidei malonice (MDA), concentrația căreia s-a evoluat după metoda colorimetrică cu utilizarea acidului tiobarbituric. Pentru studierea sistemului enzimatic de apărare antioxidantă a organismului, s-au utilizat metodele de determinare a superoxidismutazei (SOD) și a catalazei (KAT) în membranele eritrocitare.

Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, pentru aprecierea eficacității trimetazidinei în tratamentul pacienților cu BPCO, toți pacienții au fost divizați aleator în 2 loturi omogene după vârstă și tabloul clinic. Astfel, I lot (de bază) – 29 de pacienți cărora li s-a administrat trimetazidina MB (doza de 35 mg de 2 ori/zi, timp de 3 luni) pe fundal de tratament standard (bronholitice, glucocorticoizi inhalatori, antibioticoterapia în funcție de indicii clinici), al II lot (de comparație) – 26 de pacienți au administrat doar tratamentul standard.

### Rezultatele studiului

Conform duratei, gradului de gravitate, intensității manifestărilor clinice cardiorespiratorii, ambele loturi de pacienți

cu BPCO sunt omogene, diferența statistică între ele fiind nesemnificativă ( $p > 0,1$ ).

În tabloul clinic al majorității pacienților cu BPCO, cărora li s-a administrat trimetazidină, s-a atestat o dinamică pozitivă evidentă: a avut loc tendința spre regresia mult mai rapidă a dispneei (la  $11,2 \pm 0,3$  zi de tratament în I lot și la  $14,8 \pm 0,6$  zi în al II lot;  $p < 0,01$ ), dispariția mai precoce a edemelor în decompensarea cordului pulmonar cronic (în I lot la  $19,1 \pm 1,2$  zi, în al 2-lea lot la  $24,8 \pm 1,0$  zi,  $p < 0,05$ ), s-a atestat o diminuare considerabilă a disritmiilor, palpitațiilor cardiace, ameliorarea stării generale.

La pacienții examinați au fost determinate modificările structural-funcționale ale stării miocardului, ce se caracterizau prin îngroșarea peretelui și dilatarea ventriculului drept, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng și dilatarea atriului stâng.

Examinarea ECOCG a pacienților a permis constatarea că la 74,5% dintre ei s-a atestat hipertensiunea pulmonară –  $PmAP \geq 20$  mm Hg ( $28,8 \pm 1,0$  mm Hg.), care în majoritatea cazurilor avea un caracter moderat.

Dinamica indicilor ECOCG ai pacienților examinați pe fundal de tratament administrat este reprezentată în tabelul 1. Conform indicilor inițiali care caracterizau funcțiile sistolică și diastolică a ventriculelor drept și stâng, loturile sunt omogene, diferența statistică între ele fiind nesemnificativă ( $p > 0,1$ ).

Administrarea de durată a trimetazidinei exercită un efect benefic asupra indicilor structural-funcționali ai ventriculului stâng în lotul de comparație. Pe întregul parcurs al cercetării a

Tabelul 1

Dinamica indicilor ECOCG ai pacienților examinați pe fundal de tratament administrat ( $M \pm m$ )

Indicii	Lotul de control (n = 20)	Pacienții BPCO			
		Până la tratament		După tratament	
		Lotul nr. 1 (n = 29)	Lotul nr. 2 (n = 26)	Lotul nr. 1 (n = 29)	Lotul nr. 2 (n = 26)
PmAP, mm Hg	$16,1 \pm 1,2$	$28,7 \pm 1,1$	$28,9 \pm 0,9$	<b><math>20,6 \pm 0,6^{***}</math></b>	<b><math>22,8 \pm 0,7^{***}</math></b>
DTD VD, mm	$19,8 \pm 0,6$	$25,4 \pm 0,4$	$25,9 \pm 0,5$	<b><math>24,5 \pm 0,2^*</math></b>	$25,7 \pm 0,4$
DTS VD, mm	$13,8 \pm 0,5$	$18,9 \pm 0,5$	$19,2 \pm 0,6$	$17,7 \pm 0,4$	$18,9 \pm 0,5$
GPA VD, mm	$3,92 \pm 0,1$	$5,88 \pm 0,3$	$5,98 \pm 0,2$	$4,28 \pm 0,2$	$5,44 \pm 0,2$
RVET, ms	$331 \pm 5,4$	$351 \pm 4,7$	$350 \pm 5,9$	<b><math>338 \pm 3,9^*</math></b>	$348 \pm 4,9$
DTD AD, mm	$26,4 \pm 1,0$	$34,8 \pm 1,3$	$35,1 \pm 1,2$	<b><math>28,7 \pm 1,1^{***}</math></b>	$32,7 \pm 1,4$
TV E/A VD	$1,56 \pm 1,2$	$1,05 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$	<b><math>1,30 \pm 0,01^{***}</math></b>	$1,09 \pm 0,02$
MMVS, g	$106,1 \pm 1,1$	$140,0 \pm 1,6$	$142,2 \pm 2,1$	<b><math>136,1 \pm 0,9^*</math></b>	$139,8 \pm 2,9$
DTD VS, mm	$47,9 \pm 1,3$	$54,6 \pm 1,2$	$55,1 \pm 1,3$	<b><math>49,8 \pm 1,6^*</math></b>	$52,4 \pm 1,1$
DTS VS, mm	$28,9 \pm 1,5$	$32,1 \pm 0,8$	$33,1 \pm 1,2$	$30,8 \pm 1,2$	$32,8 \pm 1,4$
VTD VS, ml	$109,8 \pm 2,6$	$126,0 \pm 3,1$	$125,9 \pm 2,9$	<b><math>118,4 \pm 2,0^*</math></b>	$121,6 \pm 2,3$
VTS VS, ml	$40,7 \pm 1,6$	$43,1 \pm 1,4$	$43,3 \pm 1,7$	$41,4 \pm 1,0$	$42,4 \pm 1,3$
GPP VS, mm	$9,2 \pm 0,1$	$10,0 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,1$	<b><math>9,5 \pm 0,1^*</math></b>	$11,1 \pm 0,3$
GSIV, mm	$8,6 \pm 0,1$	$10,3 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,3$	<b><math>9,1 \pm 0,2^{***}</math></b>	$9,9 \pm 0,1$
AS, mm	$25,1 \pm 1,8$	$36,2 \pm 1,5$	$34,8 \pm 0,9$	<b><math>29,8 \pm 1,7^{**}</math></b>	$33,2 \pm 1,9$
FE, %	$64,3 \pm 2,1$	$58,9 \pm 1,0$	$58,7 \pm 1,1$	$62,8 \pm 2,4$	$62,1 \pm 1,7$
MV E/A	$1,59 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,01$	$1,19 \pm 0,02$	<b><math>1,47 \pm 0,02^{***}</math></b>	$1,26 \pm 0,03$

Notă: Diferențele între indicii comparați sunt statistic veridice. \*  $p_1 < 0,05$ ; \*\*  $p_2 < 0,01$ ; \*\*\*  $p_3 < 0,001$ .



avut loc o tendință spre diminuarea dimensiunilor VS și VD. Astfel, VTD VS s-a diminuat cu 6,1% ( $p < 0,05$ ), iar DTD VS – cu 8,8% ( $p < 0,01$ ) respectiv. Dimensiunile AS s-au diminuat de la  $36,2 \pm 1,5$  mm până la  $29,8 \pm 1,7$  mm ( $p < 0,01$ ) ceea ce, posibil, a fost rezultatul ameliorării funcției diastolice a VS. S-a atestat majorarea raportului E/A de la  $1,15 \pm 0,01$  până la  $1,47 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), ceea ce este în corelare directă cu creșterea vitezei relaxării active a VS. În lotul cu pacienți, care nu au administrat trimetazidină, s-a înregistrat o altfel de dinamică a indicilor structural-funcționali ai VS. O dinamică pozitivă mai evidentă s-a atestat la analiza funcției diastolice a VD. Spre sfârșitul tratamentului s-a observat o ameliorare a funcției VD, ceea ce s-a manifestat prin micșorarea timpului de relaxare izovolumetrică a VD, în comparație cu indicii inițiali ( $p < 0,01$ ). Tendința spre majorarea vitezei maxime a umplerii diastolice precoce și diminuarea vitezei maxime a umplerii diastolice tardive a dus la creșterea semnificativă a raportului E/A de la  $1,05 \pm 0,02$  până la  $1,30 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ). Spre deosebire de pacienții din lotul de bază, la pacienții din lotul de comparație nu s-a atestat o modificare semnificativă a acestor indici.

Analiza structurii tulburărilor de ritm la pacienții cu BPCO a demonstrat că extrasistolele supraventriculare sunt diagnosticate destul de des. Astfel, la pacienții din I lot, ele au fost înregistrate la 19 (65,0%) pacienți, iar în al 2-lea lot – la 14 (53,8%). Extrasistolele ventriculare, inclusiv și de gradații înalte, după B. Lown și W. Wolf au fost prezente la 12 (41,3%) pacienți din lotul 1 și la 11 (42,3%) pacienți din lotul 2. Frecvența tahicardiei paroxismale supraventriculare și a paroxismelor de fibrilație atrială a constituit în I lot 6 (20,7%) și 4 (13,8%), iar în lotul 2-5 (19,2%) și 3 (11,5%), respectiv.

Pe fundalul administrării trimetazidinei, în lotul de bază, numărul de extrasistole supraventriculare s-a diminuat cu 26,5% ( $p < 0,05$ ), iar în lotul de comparație – cu 11,6% ( $p < 0,05$ ); numărul de extrasistole ventriculare cu 54,7% ( $p < 0,05$ ) și 28,9% ( $p < 0,05$ ), respectiv. Numărul de paroxisme de tahicardie supraventriculară a regresat cu 55,4% ( $p < 0,05$ ) în lotul de bază și cu 31,3% ( $p < 0,05$ ) în lotul de comparație. La finele curei de tratament, paroxismele de fibrilație atrială în lotul de bază n-au fost înregistrate, în lotul de comparație ele au fost atestate la 2 (7,7%) pacienți.

Tabelul 2

**Localizarea modificărilor distrofice la pacienții cu BPCO conform datelor examinării ECG (M ± m)**

Localizarea (regiunea miocardului)	Numărul pacienților BPCO	
	Nr. absolut	%
Anteroseptală	16	29,1
Apicală	11	20
Laterală	26	47,2
Postero-diafragmală	34	61,8
Absența distrofiei	9	16,4
Total pacienți	55	100

Modificările distrofice în ventriculele drept și stâng au fost depistate la 46 (83,6%) pacienți. Localizarea maximă a modificărilor a revenit zonei postero-diafragmale. Detectarea modificărilor distrofice la pacienții cu BPCO în urma examinării ECG și localizarea lor este prezentată în tabelul 2.

Astfel, cantitatea sumară a zonelor de distrofie, detectate în urma examenului ECG la 55 de pacienți cu BPCO a constituit 87, iar în medie la 1 pacient – 1,6.

În urma tratamentului complex, starea miocardului s-a ameliorat în ambele loturi de pacienți, însă această ameliorare a atins valori semnificative doar în lotul de bază, adică la pacienții cărora li s-a administrat trimetazidina. Datele obținute reflectă o diminuare sumară a zonelor de distrofie și o diminuare a numărului de zone de distrofie per 1 pacient. Dinamica modificărilor distrofice ale miocardului în procesul tratamentului este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

**Dinamica modificărilor distrofice ale miocardului la pacienții cu BPCO în procesul tratamentului**

Lotul		Numărul de pacienți cu distrofie		Numărul de distrofii	
		Nr. absolut	%	Sumar	La 1 pacient
Până la tratament	Lotul nr.1	24	83,1	43	1,5
	Lotul nr.2	22	84,6	44	1,7
După tratament	Lotul nr.1	20	68,3	31	1,1
	Lotul nr.2	20	76,9	38	1,5

Luând în considerație acțiunea antioxidantă a trimetazidinei, inițial și după tratament s-a efectuat evaluarea indicilor peroxidării oxidative a lipidelor. În ambele loturi s-a atestat o majorare semnificativă a indicilor de peroxidare oxidativă a lipidelor față de lotul de control. La toți pacienții cu BPCO nivelul de MDA a fost crescut în medie de 2,4 ori, în comparație cu nivelul MDA la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Activitatea antioxidantă generală în plasma sangvină a fost mai joasă la pacienții cu BPCO decât la persoanele sănătoase, și a constituit  $46,4 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,001$ ) în lotul de bază și  $47,5 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,001$ ) în lotul de comparație. Nivelul KAT la pacienții examinați a fost semnificativ mai jos decât în lotul cu persoane sănătoase ( $5,81 \pm 0,10$  mkg/gHb,  $p < 0,001$  în lotul de bază și  $6,40 \pm 0,15$  mkg/gHb,  $p < 0,001$  în lotul de comparație). Activitatea SOD în ambele loturi a fost diminuată de cca 3,2 ori, comparativ cu valorile persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ). Tratamentul efectuat a manifestat o acțiune benefică asupra dinamicii indicilor de peroxidare oxidativă a lipidelor la pacienții din ambele grupuri, însă rezultatele au fost incerte. Astfel, pe fundalul tratamentului cu trimetazidină, nivelul MDA a regresat la sfârșitul curei de tratament de 1,7 ori (de la  $3,38 \pm 0,12$  nmol/ml până la  $2,01 \pm 0,11$  nmol/ml;  $p < 0,001$ ). Nivelul de AOA s-a majorat de 1,1 ori (de la  $46,4 \pm 0,7\%$  până la  $50,1 \pm 0,3\%$ ;  $p < 0,001$ ). Activitatea KAT a crescut de 1,1 ori (de la  $5,81 \pm 0,10$  mkg/gHb până la  $6,51 \pm 0,20$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ).

Nivelul de SOD s-a mărit de 1,8 ori (de la  $0,51 \pm 0,01$  mkg/gHb până la  $0,96 \pm 0,02$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ).

Tratamentul de bază, la fel, a influențat pozitiv dinamica nivelului de MDA, care s-a micșorat de 1,1 ori (de la  $3,24 \pm 0,15$  nmol/ml până la  $2,99 \pm 0,13$  nmol/ml;  $p > 0,05$ ), dar el n-a atins valorile normale. Activitatea KAT s-a majorat de 1,01 ori (de la  $6,40 \pm 0,15$  mkg/gHb până la  $6,42 \pm 0,30$  mkg/gHb;  $p > 0,1$ ). Nivelul SOD a crescut de 1,2 ori (de la  $0,54 \pm 0,01$  mkg/gHb până la  $0,65 \pm 0,02$  mkg/gHb;  $p < 0,001$ ) și AOA – de 1,01 ori (de la  $47,5 \pm 0,9\%$  până la  $48,1 \pm 0,7\%$ ;  $p > 0,1$ ).

Dinamica indicilor POL sub influența diferitor scheme de tratament este reprezentată în tabelul 4.

La pacienții din lotul de bază, care pe lângă terapia tradi-

țională au administrat trimetazidină, spre sfârșitul lunii a 3-a de tratament, apariția semnelor de insuficiență cardiacă a fost prezentă la 2 (6,9%) pacienți sau de 3,9 ori mai rar decât în lotul de comparație, unde simptomele insuficienței cardiace au apărut la 7 (26,9%) pacienți.

Absența dinamicii negative a semnelor clinice ale unei insuficiențe cardiace (conservarea statutului inițial al manifestărilor clinice) s-a atestat la 27 (93,1%) pacienți din lotul de bază și la 19 (73,1%) pacienți din lotul de comparație, ceea ce demonstrează o acțiune benefică a trimetazidinei asupra manifestărilor clinice ale cordului pulmonar cronic și o tendință de profilaxie a progresării insuficienței ventriculare drepte la pacienții cu BPCO, și în rezultat, diminuarea spitalizării

Tabelul 4

Dinamica indicilor POL la pacienții examinați în procesul de tratament ( $M \pm m$ )

Indicii	Lotul de control (n=20)	Pacienții BPCO			
		Lotul de bază (n = 29)		Lotul de comparație (n = 26)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
MDA, nmol/ml	$1,36 \pm 0,04$	$3,38 \pm 0,12$	<b><math>2,01 \pm 0,11^{***}</math></b>	$3,24 \pm 0,15$	$2,99 \pm 0,13$
AOA, %	$53,3 \pm 0,61$	$46,4 \pm 0,7$	<b><math>50,1 \pm 0,3^{***}</math></b>	$47,5 \pm 0,9$	$48,1 \pm 0,7$
SOD, mkg/gHb	$1,63 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$	<b><math>0,96 \pm 0,02^{***}</math></b>	$0,54 \pm 0,01$	<b><math>0,65 \pm 0,02^{***}</math></b>
KAT, mkg/gHb	$7,98 \pm 0,14$	$5,81 \pm 0,10$	<b><math>6,51 \pm 0,20^{**}</math></b>	$6,40 \pm 0,15$	$6,42 \pm 0,30$

Notă: Diferențele între indicii comparați sunt statistic veridice. \*  $p_1 < 0,05$ ; \*\*  $p_2 < 0,01$ ; \*\*\*  $p_3 < 0,001$ .

lor din cauza agravării sau apariției manifestărilor clinice ale semnelor de insuficiență cardiacă cronică.

Nu s-a atestat niciun caz de suspendare completă a preparatului din cauza efectelor adverse.

Preparatul a fost bine tolerat și nu a manifestat o acțiune negativă asupra funcției respiratorii externe.

### Concluzii

Asocierea tratamentului standard cu citoprotectorul miocardic trimetazidina a permis de a obține o dinamică mai pozitivă a manifestărilor clinice și o ameliorare mai semnificativă a indicilor morfofuncționali ai cordului la pacienții cu BPCO.

Trimetazidina exercită o acțiune citoprotectoare, ameliorând procesele metabolice în mușchiul cardiac, influențând

pozitiv asupra funcției de contracție a miocardului și asupra activității ectopice a cordului.

### Bibliografie

- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;28:523-532.
- Klink K. Chronisches cor pulmonale. *Therapiewoche.* 1984;34:5505-5518.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease; current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006;27:397-412.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by course 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1498-1504.
- Rijcken B, Briton J. Epidemiology of chronic obstructive disease. Management of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur. Resp. Monograph.* 1998;3:41-74.

## Patologia glandei tiroide în practica pediatrică

\*T. Guțul, N. Mătrăgună, M. Rainova, S. Cojocari, I. Ostrofeț

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

\*Corresponding author: igutul@yahoo.com. Manuscript received May 28, 2012; revised August 17, 2012

### The pathology of the thyroid gland in pediatrics

It is proven that thyroid gland plays a huge role in the organism's process of growing and development, in the health and intellectual level of population. It has implications in the body's metabolism, genetic program and development of the nervous system, the differentiation and statural growing from conception and during people's life. The thyroid diseases had been and still remain a major problem in pediatrics, that being explained by the evolution and clinical signs which not always has specific symptoms in the debut and even in progression. There are a lot of syndromes caused by hypothyroidism or hyperthyroidism which confuses the internists-doctors. We bring two clinical cases which we hope will help in the quick diagnosis of the thyroid gland's pathology: the child Nicolai, 16 years old with autoimmune toxic multicystic thyroiditis and Alina 16.5 years old with secondary hypothyroidism. Diagnosis have been confirmed on the basis of clinical results, laboratory tests (T3, T4, TSH, a-TPO) and instrumental (USG, Scintigraphy).

**Key words:** autoimmune toxic thyroiditis, secondary hypothyroidism, clinical signs.

### Патология щитовидной железы в практике педиатра

Известна ключевая роль ЩЖ для здоровья человека с момента его зачатия и на протяжении всей жизни. Гормоны ЩЖ обеспечивают реализацию генетической программы, дифференцировку тканей всех органов и систем и нормальный обмен веществ. От функционального состояния ЩЖ зависит интеллектуальный уровень населения. Болезни ЩЖ всегда представляли сложную диагностическую задачу для практических врачей – педиатров, терапевтов, невропатологов в связи с отсутствием специфической симптоматики как вначале, так и при прогрессировании заболевания с гипо- или гипертиреозом. В статье описаны два клинических случая: узловой аутоиммунный токсический тиреоидит (Николай 16 лет) и вторичный гипотиреоз (Алина 16,5 лет). Диагноз подтвержден клинически, лабораторными данными (Т3, Т4, ТSH, а-ТРО), результатами УЗИ, скинтиграфии.

**Ключевые слова:** аутоиммунный токсический тиреоидит, вторичный гипотиреоз, клиническая симптоматика.

În ultimii ani, se observă o prevalență crescută a maladiilor tiroidiene la copii. Unii autori menționează că distireoidismul ocupă un loc primordial în statistica maladiilor endocrine, fapt care este alarmant nu numai pentru endocrinologi dar, în primul rând, pentru pediatri, terapeuți, neurologi. Manifestările clinice sunt foarte variate, caracteristice afectării diferitor sisteme. În mai multe cazuri patologia rămâne nedepistată din cauza simptomelor nespecifice cum ar fi: oboseala, depresia, cefaleea, „găuri în memorie”, nervozitate, hiperexcitabilitate („simptome cotidiene”), creștere sau scădere în greutate și altele [6, 12, 21].

Glandei tiroide îi aparține un rol extraordinar în dezvoltarea și sănătatea copilului, adolescentului, a omului matur. Din perioada de concepție și pe toată perioada de dezvoltare a organismului, tiroida controlează procesele metabolice, sinteza proteică, expresia și realizarea programului genetic, diferențierea și creșterea celulară a organelor, asigură formarea scheletului și creșterea staturală, dezvoltarea sexuală [2, 10, 12]. Funcția glandei tiroide este extrem de importantă în dezvoltarea sistemului nervos al copilului. Hormonii tiroidieni stimulează proliferarea și migrarea neuroblaștilor, creșterea axonilor, dendriților, asigură diferențierea și mielinizarea oligodendriților, formarea sinapsurilor, expresia genei, care codează proteina mielinică, sporește acumularea lipidelor și glicoproteinelor în țesutul nervos [5, 14, 17; 24, 22]. Activitatea ei este dependentă de hipofiză și hipotalamus. Hipotalamusul produce tiroiberina, iar hipofiza secretă – TSH-ul (Tiroid Stimulating Hormone), care stimulează funcția glandei tiro-

ide. Hormonii tiroidieni – tiroxina (T4), triiodtironina (T3) asigură sensibilitatea generală a țesuturilor organelor față de acțiunea altor hormoni. J. și H. Teppermen (1998) au menționat că există interacțiune și dependență funcțională între organele endocrine, dar nu există niciun sistem de organe independent de nivelul hormonilor tiroidieni. Maturizarea funcțiilor SNC, fomarea intelectului, nivelului mintal al copilului depinde de funcția tiroidei femeii gravide, de starea ei în perioada de lactație [7, 17].

Patologia glandei tiroide este mult mai răspândită în teritoriile endemice, sărace în iod, printre care se află și Moldova. Deficitul de iod este cauza principală a scăderii funcției glandei tiroide. În anii 80 ai sec. XX, OMS în baza investigațiilor speciale efectuate în zonele endemice, a publicat lista stărilor patologice, asociate cu deficiența de iod. Mai actuale au fost: scăderea potențialului intelectual al populației, dereglarea funcției reproductive a femeilor (sterilitate, pierderea sarcinii, naștere precoce), scăderea activității intelectuale și fizice, indici crescuți ai morbidității – anemie, lipidemie, maladii cardiovasculare [12]. Toți medicii știu că, dacă s-a născut un copil cu hipotiroidism și nu s-a efectuat tratament de constituire, el rămâne oligofren. Dar hipotiroidismul congenital numai în 15% cazuri poate să se manifeste clinic din primele zile după naștere. Mai mult ca atât, uneori și hipotiroidismul tranzitoriu sau cel dobândit pe parcursul vârstei fragede, la fel nu au semne clinice specifice. În astfel de situații, patologia rămâne nedepistată cu consecințe grave până la invalidizare [21; 12, 23]. În prezent sunt cunoscuți și alți factori cauzali ai

dezvoltării patologiei tiroidei: predispoziție ereditară, factori nocivi ecotehnogeni, care blochează consumul de iod, fonul radioactiv crescut (după Cernobâl, Focushima), expunere frecventă a tiroidei la radiografii repetate, alergoze, infecții congenitale, hipoxie și traumatism perinatal, infecții dobândite virale și bacteriene (*Streptococcus*, *Helicobacter pilory*, virusul Coxachie, adenovirusul, orionul, virusul Epștein-Barr, citomegalovirusul, virusul gripal), stresul, trauma tiroidei ș. a. [5, 8, 24, 16]. Glanda tiroidă este afectată în boli imunopatologice și alte maladii endocrine [18, 19, 20]. De exemplu, în martie 2012 am avut o pacientă de 15 ani în secția de terapie intensivă cu diabet zaharat de tip I, foarte rezistent la terapia cu insulină, asociat cu gușă tiroidiană. Recomandările recente ale Asociației Americane pentru Diabetul Zaharat constau în faptul că la pacienții cu diabet zaharat tip I, screeningul pentru tiroida autoimună să fie inițiat de la debutul diabetului (Octavia-Felicia Costin 2010).

Dereglările funcționale, aparente în multiplele afecțiuni ale tiroidei se divizează în stări cu **hipotiroidie**, mai frecvent întâlnite la copii, și **hipertiroidie**, caracteristică pentru afecțiunile ei la adolescenți și maturi.

După proveniența afectării funcționale, patologia tiroidei se divizează în forme:

1. Primară (factorul etiologic a afectat direct țesutul glandei).
2. Secundară (dereglaarea este cauzată de patologia hipofizei).
3. Terțială (disfuncția tiroidei este legată de hipotalamus).
4. Tisulară sau periferică (disfuncția receptorilor membranari, scăderea sensibilității țesuturilor la hormonii tiroidieni) [9, 21].

Este de înțeles, că fiecare dintre formele menționate mai sus, se manifestă cu multiple sindroame clinice. Varietatea simptomatică deseori duce în eroare gândirea medicului de familie, a pediatrului, duce la necesitatea examinării altor sisteme și a solicitării consulturilor multor specialiști din diferite domenii, nemaivorbind de cheltuielile financiare importante. (B. И. Маколкин et al., 1996.)

Pe parcursul ultimilor 3 ani, în secțiile pediatrie ale SCCM „V. Ignatenco” a crescut numărul de copii cu unele simptome caracteristice afectării glandei tiroide. De exemplu:

I. Copilul Nicolai M., 16 ani, elev la școala profesională, domiciliat în or. Chișinău a fost spitalizat în secția Pediatrie 2, SCCM V. Ignatenco, la 12.03.2012 cu diagnosticul de trimitere: tahicardie sinusală, criză paroxistică (FCC 168 pe min.). Hipertensiune arterială primară. Tonzilofaringită cronică decompensată.

Acuze: tuse uscată, palpații cardiace, oboseală la efort fizic neînsemnat, fatigabilitate.

Se consideră bolnav mai mult de un an. Deseori face „raceală”, după care simte slăbiciune generală, cardialgii înțepătoare. Stă la evidență cu diagnosticul amigdalită cronică. Cardiopatie tonzilogenă.

Pe parcursul ultimului an simte o neliniște, insomnie, transpiră abundent, periodic cefalee, palpații și dureri cardiace, senzații neplăcute în mușchii mâinilor, picioarelor. În ultimele 2-3 luni a scăzut reușita la școală.

Anamneza vieții este succintă. Părinții nu s-au prezentat. Pacientul cunoaște că sora mai mare suferă de o maladie a glandei tiroide, iar tata – de o afecțiune de cord.

Examen medical: starea generală de gravitate medie. Constituția astenică, hiponutrit, palid. Țesut adipos scăzut. Masa corporală – 48 kg, talia – 169 cm, IMT Kettle – 17 kg m<sup>2</sup> (percentila 3). Se apreciază limfadenopatie paratonzilară, antecervicală – ganglioni de 0,7-1,2 cm, ușor dureroși, pacientul menționează că simte uneori tremor neexplicabil în corp.

Sistemul respirator: vestibulul faringian moderat hiperemiat, amigdalele atrofiate, flaște cu lacune. În plămâni respirația aspră, fără raluri.

Sistemul cardiovascular: FCC – 154/min TA – 140/80 mmHg. Paliditate cianotică periorală. Palpator șocul apexian se apreciază rezistent în spațiul V intercostal. Zgomotele cardiace ritmice, se aude suflu scurt sistolic la apex.

Sistemul digestiv: apetit crescut, uneori eructații postprandiale. Limba umedă cu depuneri albicioase la rădăcină. Abdomenul moale, indolor. Ficatul la rebordul costal, splina nu se palpează. Scaunul format – 1-3 ori pe zi, uneori mai des. Micțiunile normale, frecvente, indolare.

Sistemul endocrin: exoftalm pronunțat, simptomul Graefe pozitiv, glanda tiroidă mărită în volum, vizibilă (gușă), se palpează formațiuni dure în țesutul ei. Presiunea ușoară pe glandă provoacă tuse scurtă, uscată, senzații de durere. La palpate cu falangele degetelor (metoda recomandată de OMS în 1992, 2001) se aprecia gușă de gr. III.

S-au efectuat următoarele explorări de laborator și instrumentale:

**Hemograma:** 13.03.2012. Hb-116g/l, er. 3,8. 10.12/l, ind. col. – 0,91. Leuc. – 11,3.10.9/l, ns-9%. Segm – 52%, eoz – 0, limf – 25%, mon. – 13%, cel. Plasmatică – 1%, VSH – 15 mm/oră. Analiza urinei sumară și după Neciporenco – fără patologie.

**Biochimia:** prot, tot. 60g/l, ureea – 4,2 mMoli/l, creatinina – 50 mkmol/l, Bi-60 mkMoli/l toată liberă, ALT-25 u/l, AST – 31u/l, LDH-305 u/l, CK-54 u/l, CK-MB – 9,7 u/l, K-4,5 mMoli/l, Na – 143 mMoli/l, ASL-O-600 UI/ml.

**ECG:** Ritm sinusal regulat. AE-verticală. Tahicardie pronunțată. Dereglări ale proceselor de repolarizare.

**Radiografia cutiei torace:** câmpurile pulmonare transparente. Desenul pulmonar accentuat, deformat bilateral. Hilurile structurate, sinusurile libere. Cordul – N.

**USG organelor interne:** Deformația colecistului. Sistemul de calice renale deformat bilateral.

**USG glandei tiroide:** formă atipică, contur neregulat, structură neomogenă. Istmul – 11,4 mm (N-3-5), lobul drept – 29,1 x 30 x 50 mm, lobul stâng – 31,2 x 22,8 x 48 mm (N-17 x 11 x 37 mm). Concluzie: hiperplazie a glandei tiroide. Tiroidită.

**Eco-CG:** Tahicardie. Cavitățile cordului nu-s dilatate. Funcția de pompă scăzută (FE – 52%). PVM gr. I (5 mm). Insuficiența VM I-II, VT – gr. I.

14.03.2012. **Monitoring ambulator polifuncțional ECG și TA.**

Au fost înregistrate **următoarele ritmuri:** ritm sinusal cu FCC de la 91 până la 180 (medie 126/min) pe toată înregistrarea.



trarea. Pe majoritatea traseului bloc AV gr I-II. Uneori ritm migrator.

**ECG:** modificări de tip ischemic nu au fost înregistrate. Modificări ale segmentului ST neînsemnate. **Dinamica TA:** tensiune arterială pulsativă în 24 de ore – 72 mmHg, **Crescută!** (în N până la 52 mm); scăderea nocturnă a TA sistolice – 2%. **Indice foarte mic**, (N – mai mare de 10%). Scăderea TA diastolice – 7%, la fel **indice mic** (N-mai mare de 10%).

**Tomografia computerizată a tiroidei. Protocolul investigației:** seria de secțiuni tomografice efectuate pe glanda tiroidă cu pasul 2,5 mm; în ambii lobi ai glandei tiroide se evedențiază formațiuni voluminoase 36 x 34 mm, structura neomogenă, densitatea 34 UH. Formațiunea se răspândește caudal; în intersuturile adiacente câțiva ganglioni limfatici cu diametrul de 10 mm; focare de distrucție în corpurile vertebrelor în regiunea examinată nu se evidențiază.

### Concluzie

Formațiuni voluminoase în ambii lobi ai glandei tiroide.

**Rezultatele analizei la hormonii tiroidieni** (Au parvenit la 20.03):

T3 – 3,7 nMol/l (N – 1,2-2,8);

T4 – 308 nMol/l (N – 60-160);

Anti – TG 2500 UI/l (N – 0-50);

Anti – TPO 1900 UI/l (N – 0-40);

TSH – 0,15 mUI/l (N – 0,2-4,05).

20. 03.2012. **Consultația chirurgului – oncolog:** gușă toxică difuză, gradul III-IV. Tireotoxicoză formă gravă necompensată. Necesită tratament chirurgical după compensarea tireotoxicozei.

**Diagnostic clinic definitiv:** tiroidită cronică autoimună. Gușă tireotoxică difuză, nodulară gr. III-IV. Formațiuni nodulare (voluminoase) în ambii lobi.

**Complicații:** cardiopatie dismetabolică endocrină. Tahicardie sinusală. Bloc AV gr. I-II, PVM gr. I. Insuficiență VM, gr. I-II, VT gr. I. Hipertensiune arterială. IC gr. I (NIHA). Malnutriție gr II.

**Concomitent:** Amigdalită cronică decompensată. Reflux gastroesofagian funcțional.

**Comentariu:** în cazul prezentat constatăm sindroame, care pot fi considerate diagnoze de sinestătoare: Distonie neurovegetativă (F 45.3) sau aritmie sinusală (149.8); Tahicardie (147.1) precum fusese înscris în foaia de trimitere. Unele simptome pot fi considerate ca particularități constituționale – exoftalmul, lungimea scheletică, starea emotivă ș. a. Totodată, analiza acestor simptome, evoluția lor, anamneza pediatrică, examenul clinic minuțios, au permis scoaterea în evidență a semnelor caracteristice afectării glandei tiroide: exoftalm neobișnuit cu retenția pleoapei, (simptomul Graefe, sindromul Basedow), palpația glandei tiroide la adolescent (simptom de presiune), tremor al extremităților, simptomul „stâlpul de telegraf” (tremor în corp), tahicardie nocturnă, tensiune pulsativă crescută. Senzație de durere la palparea tiroidei se consideră ca simptom de tiroidită [10]. Examinarea paraclinică și instrumentală au confirmat afectarea glandei tiroide: s-a depistat gușă mare cu formațiuni în ambii lobi, tiroxina și triiodtironina crescute, anticorpi antitiroidieni în titru mare,

caracteristice pentru procesele autoimune. Hemograma nu prezintă schimbări specifice pentru disfuncția glandei tiroide, numai în unele cazuri poate fi observată limfocitoza, eritrocitemia, care este întâlnită mai mult la maturi. Leucograma este modificată mai des de o infecție persistentă, de un focar infecțios cronic. Testele imunologice cu depistarea anticorpilor antitiroidieni au valoare diagnosticabilă, la fel și USG. Cu regret, nu avem standarde ultrasonografice regionale.

Gușă tireotoxică este boala tinerilor. În 50% cazuri atinge vârsta de adolescență, mai frecvent apare la fete.

Hiperfuncția tiroidei în gușă toxică difuză polinodulară se dezvoltă în urma deficitului de iod de lungă durată, deseori în asociere cu alți factori nocivi. În cazul prezentat un rol important l-a avut focarul de infecție cronică – amigdalita streptococică. Tiroidita autoimună se dezvoltă sub acțiunea diferitor antigeni, inclusiv a celor infecțioși. Glanda este stimulată în exces de factorii de creștere, de imunoglobuline tireostimulatoare sintetizate în exces, care se leagă de receptorii hormonilor tiroidieni de pe membrana tireocitelor (long action thyreoid stimulator) [11, 20]. „Organismul secretă anticorpi împotriva propriilor celule tiroidiene – caz în care apare tiroidita autoimună, dar mai puțin diagnosticată”. (Sursa: Glanda tiroidă-Boli și afectiuni: <http://forum.7p.forum.ro>).

Din punct de vedere patogenetic, hipertiroidismul se caracterizează cu hipercatecolemie cu acțiune cardiotoxică și dezvoltarea distrofiei în fibrele musculare [1].

Referitor la afectarea sistemului nervos, se depistează distonie neurocirculatorie – tegumente calde, transpirație excesivă, hiperexcitabilitate, oboseală, imposibilitate de concentrare a atenției, scăderea activității de muncă, stare de nervozitate, scăderea reușitei la elevi, disomnie, stare emoțională instabilă. Apar hiperchinezie de tip choreic, miopatie, tremor în mușchii trunculari – simptomul „stâlpul de telegraf”, tremor în degetele mâinilor întinse, al pleoapelor închise, a limbii scoase. Este posibilă febră subfebrilă, dermatografism roșu stabil. Pacienții scad în greutate, dar își păstrează apetitul, uneori exagerat. În unele cazuri, în prim plan se manifestă gastroduodenita, boala ulceroasă tireogenă, numită așa încă în 1962 de H. A. Шерешевский [1].

Tulburările sistemului cardiovascular sunt multiple, uneori severe, iar cauza afectării – disfuncția glandei tiroide, rămâne nediagnosticată. Cele mai frecvente sunt dereglările de ritm, tahicardie sinusală, care se manifestă și în timpul somnului, cardiomiopatie primară (la unii pacienți se dezvoltă hipertrofia miocardului VS), hipertensiune arterială labilă sau „esențială” (ultimul tip de HTA ca diagnostic nu mai există). Cu cât hipertiroidia este mai veche, cu atât mai grave sunt dereglările metabolismului cardiac. Se dezvoltă miocardiodistrofia neuroendocrină cu modificări pe ECG, iar auscultativ zgomotele cardiace pot fi foarte puternice, în stările grave necompensate – asurzite [5, 6, 20].

Referitor la sistemul digestiv, pot fi prezente: gastrita, gastroduodenita, hepatopatia, frecvent întâlnită la adolescenți cu sindromul Basedow, disfuncții intestinale – meteorism, flatulență, colici intestinale dolore, defecații frecvente, diaree.

Evolutiv tireotoxicoza se divizează în 4 stadii: (după Г. А. Мельниченко).

- neurotică – se caracterizează cu reacții neurotice, glanda nu este mărită;
- neurohormonală – tiroida se mărește în volum, însă nici pacienții, nici părinții nu observă aceste modificări, se inițiază faza de hiperfuncție a ei cu simptome nespecifice;
- visceropatică – simptomele hipertiroidiei sunt evidente, asociate cu simptome de afectare a organelor interne;
- cahectică – caracterizată cu hiponutriție, distrofie. În stadiile 2-3 pot apărea complicații amenințătoare pentru viața pacientului – coma sau criza tireotoxică.

În concluzie: cazul prezentat a depășit cele 2-3 faze, nefiind diagnosticat. Cu timpul, hiperfuncția tiroidei se transformă în hipofuncție, deaceia trebuie să fie efectuată o monitorizare medicală de lungă durată.

**II.** Vă propunem încă un caz, după părerea noastră foarte dificil, pentru diagnosticare.

Pacienta Alina. T., 16 ani și 8 luni, internată în secția neurologie, în aprilie, 2012 cu diagnosticul de trimitere: distonie neurovegetativă cu sindrom cefalgic.

Acuze: cefalee violentă, slăbiciune generală, durere în gât, cardialgii de tip înțepător, disomnie, dereglarea ciclului menstrual, constipații permanente.

Bunica menționează dereglări de comportament: dimineața se îmbracă încet, activitate fizică scăzută, este retrasă, cu reacții de negativism, lipsă de atenție, indiferentă la învățătură, nu frecventează școala timp de aproape 6 luni. Deseori nu poate adormi, se trezește din cauza coșmarurilor, este foarte emotivă, plânge nemotivat.

Din anamneză: născută la termen cu m. corp. 2680 gr. talia 48 cm. Vaccinată. A suportat varicelă (nu știe când), locuiește cu bunica, părinții sunt plecați). De la 5 ani, deseori face IRVA, de două ori a suportat pneumonii, face angine de 3-4 ori pe an. Ultima IRA a suportat-o 2 săptămâni în urmă. Bunica consideră că starea copilului s-a agravat în primăvara lui 2010, după o „răceală”. Pe parcursul acestor 2 ani, pacienta a fost consultată de medicul ORList, care a constatat o amigdalită cronică; de cardioreumatolog – sindrom tonzilocardiac; psihoneurolog în iulie, 2010: distonie neurovegetativă. Tiroidită. Retard fizic. Testarea hormonilor tiroidieni: T3 - 1,4 (N - 1,2-2,8 nmol/l, T4 - 120 (N - 60-160 nmol/l), nu corespund clinicii, semnat de medic; TSH - 2,4 (N - 0,17-4,95 mU/l. Adresare repetată la medic în decembrie 2011 cu acuze: oboseală, palpitații cardiace și constipații. Testarea repetată a hormonilor tiroidieni: T3 liberă - 5,1 (4,0-8,3) pMol/l; T4 liberă 10,3 (9-20) pMol/l; TSH - 0,7 (0,3-4,0) mU/ml.

**USG glandei tiroide:** lobul drept - 13 x 10,2, lobul stâng - 13 x 10,4 mm, istmus - 2,2 mm. Dereglări structurale nu s-au depistat. Hormonii au fost testați repetat în noiembrie 2010, concluzia fiind: în limitele normei, iodurie - 25,0 mg/dl (media > 10 mg/dl). Consultația cardioreumatologului în martie 2011. Amigdalită cronică, acutizare. Artropatie de reacție. În decembrie 2011 - consultația **geneticianului:** retard fizic. Investigații: cromatina sexuală (corpusculi Barr) 20% (norma); hormoni sexuali - FSH - 5,0 (2,2 - 15) UI/l, LH - 7,5 (0,8 - 15) UI/l; Progesteron faza luteinică 3,3 (6,0-30) ng/ml, nivelul acestor hormoni fiind mai jos de mediană; prolactina

- 16,6 (1-27) ng/ml, DHEAs - 179 (30-330) mg/100 ml - în limitele normei. În noiembrie 2011, din cauza dereglărilor de comportament s-a adresat la **psihoneurolog:** distonie neurovegetativă. Sindrom neurotic. În decembrie 2011 - consult la **psihiatru** - tulburări obsesiv-compulsive. Tratament cu Rispei, melipramină, cu efect temporar. Este recomandată EEG (XII 2011). **Concluzia:** datele clinico-EEG (hiperchinezie asociată cu disfuncția formațiunilor subcorticale diencefal-bazale). Solicită necesitatea de a exclude procesele degenerative ale ganglionilor bazali. Patterne tipice epileptiforme nu s-au depistat. Modificările depistate pot fi sugestive pentru afecțiunile hipoxico-ischemice ale SNC, în tulburări neuroendocrine. Fenomene clinice comițiale pacienta n-a dezvoltat.

**Radiografia craniului:** șeaua turcească cu contur normal, de formă rotundă, mărimea sagitală - 10, adâncimea 8 (> 1, dimensiuni medii).

În ianuarie 2012 se adresează la cardioreumatolog cu acuze: dureri în extremități și mușchi. Diagnostic: artropatie de reacție. Amigdalită cronică. (ASL-0, 600 un/l). Retard fizic, psihic. Se tratează cu antibiotic, antiinflamatoare. Durerile s-au redus puțin, dar persistă cefaleea, disomnie, senzația de fobie.

Tabloul clinic la internare: pacienta conștientă, Ps - 64/min, TA - 100/70 mmHg, nutriția satisfăcătoare, talia - 148 cm, masa corporală - 45 kg. Indicele Kettle - 20 kg/m<sup>2</sup>. Expresie de fobie, mișcări lipsite de sens - hiperchinezie. Ochii lucitori, sclerele curate. Palpebrele superioare cu cornea îngroșată. Tegumentele cu ictericism. Se observă icter intensiv al palmelor, al tălpilor - hipercarotinemie, pielea groasă, pe corp - aspră, mușchii slab dezvoltati, palmele uscate, degetele subțiri. Ganglionii paratonzilari se palpează mobili, 1,0 x 0,7 puțin dureroși pe stânga. Funcția articulațiilor normală. Farințele moderat hiperemiat, amigdalele atrofiate. Plămânii - fără simptome patologice. Cordul - zgomote ritmice, atenuate, mai accentuat zg. II, suflu sistolic scurt în p. Botkin. Sistemul digestiv: limba îngroșată cu amprente dentare, prezența simptomelor pancreatice, constipații pe parcurs de câțiva ani, o dată în 3-5 zile. Deseori folosește supozitoare cu glicerină, diuface. Micțiunile - rare, 2-3 ori cu jet slab.

Sistemul endocrin: glandele mamare dezvoltate - gr. I-II, viteza subaxilară slabă, menstruații de la 15 ani neregulate, cu intervale îndelungate, (câte 1,5-3 luni), dureroase. Palparea glandei tiroide corespunde 0-1 gr, acuză senzație neplăcută la palpare, consistența dură-elastică.

Sistemul nervos, acuze: memorie scăzută, concentrație dificilă la lecții. Obiectiv: pupilele S < D, pareză a convergenței, nistagm orizontal pe stânga, pareză a n. *facialis* centrală pe dreapta, uvulă pe dreapta, capul înclinat spre dreapta, hipotonus muscular difuz. Reflexele osteo-tendinoase, cutanate exagerate simetric. Reflexe patologice: sindromul PSP, sindromul Oppenheim pozitiv pe stânga.

Hemograma: Hb - 101 g/l. er - 3,4 x 10.12/l; L - 6,2 x 10.9/l, VSH - 15 mm/oră. Urinograma - densitatea 1026, microscopia: leuc. - 3-5 în c/v, er. nemodificate 2-4 în c/v.

Biochimia: prot. tot. - 76 g/l, ureea - 8,7 mMol/l, creatinina - 81 mMol/l, indicii hepatici - normă, amilaza moderat crescută - 87 U/l, colesterolul - 4,6 mMol/l; beta - Lp-28

un; K – 4,37 mMoli/l, Na – 147 mMoli/l, ASL-O – 800 Un/l, PCR – negativ.

T3 liberă 5,16 (N 4,0 – 8,3 pMoli/l).

T4 liberă 10,1 (N 9 – 20 pMoli/l).

TSH 0,7 (N 0,3 – 4,0 mUi/ml).

ECG – axa electrică verticală, repolarizare precoce în miocardul VS.

M-echo: ms = md, structurile mediane nedeplasate. Hipertensiune intracraniană. DV III – 6mm. Ecosemnala laterale absente.

**USG glandei tiroide:** lobul drept 10 x 10 x 21 mm, lobul stâng – 13,8 x 9,6 x 22 mm, istmusul – 1,5 mm. Ecogenitate sporită. Glanda micșorată în dimensiuni.

Pe scintigramă, glanda tiroidă – loralizare tipică. Formă obișnuită. Lobul drept – micșorat în dimensiuni. Contururi clare, nete. Distribuirea radiopreparatului - neuniformă. Captarea preparatului 0,67% (N – 0,8-2,0) – scăzută (fig. 1).

**Radiografia punctelor de osificare** în mâini: vârsta oaselor corespunde vârstei de 19-20 de ani.

Examen oftalmologic: FO – congestie venoasă moderată.

**Concluzie:** datele clinice, de laborator și instrumentale au dat posibilitate de a stabili următorul diagnostic: encefalopatie reziduală cu stază venoasă intracraniană. Sindrom cefalgic. Sindrom extrapiramidal de tic neurotic.

**Diagnoze concomitente:** hipotiroidie secundară cu tulburări ale funcției hipotalmo-hipofizare. Tulburări de somn, de comportament. Tulburări cognitive. Infecție streptococcică cronică. Amigdalită cronică decompensată. Dismenoree.

### Comentarii

Deci, la această pacientă s-au depistat multiple simptome, caracteristice afectării tiroidei. Dar, este foarte dificil de a aprecia la moment tipul disfuncției acestei glande. În tabloul clinic al pacientei predomină date de hipotiroidie, însă sunt

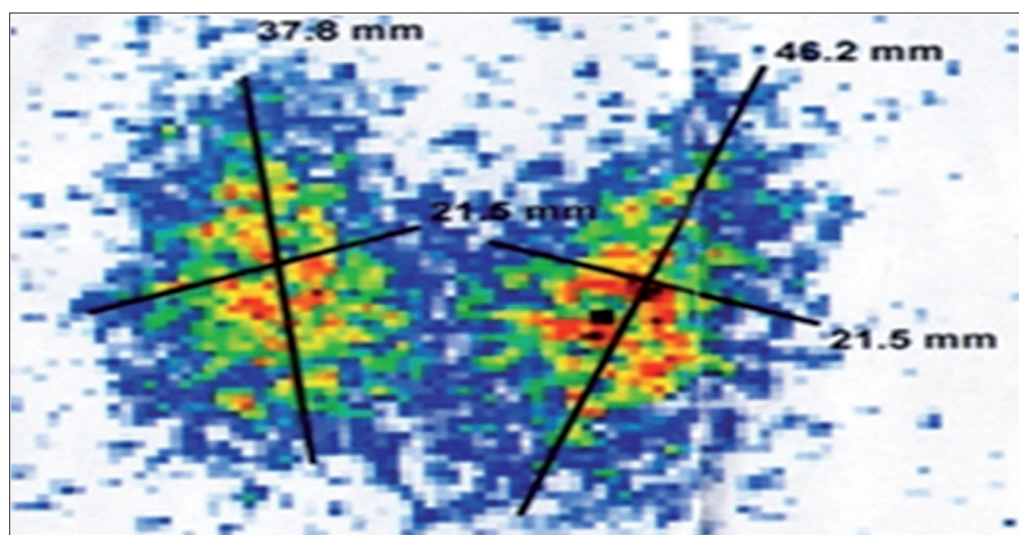


Fig. 1. Scintigrafia glandei tiroide.

prezente unele semne de hipertiroidism. Din anamneza succintă nu constatăm factori ereditari, starea sănătății mamei, nu este cunoscută evoluția sarcinii, și perioada intrauterină de dezvoltare a copilului, sănătatea în perioada vârstei frage-de și nici în cea școlară. După prof. Huan Bernal (2007), așa simptome cum ar fi modificările pielii, colorația, constipația cronică, retardul fizic și al funcțiilor cognitive, apoi dismenoreea, tulburările psihice la vârsta adolescenței permit constatarea unei evoluții îndelungate a maladiei tiroidiene, în pofida faptului că valorile hormonale arătau niveluri normale. Dar dacă analizăm ultima testare a acestor indici, observăm o tendință de scădere a hormonului hipofizar stimulator, iar T4 este aproape de limita inferioară a normei. În literatura de specialitate este relatat faptul că nu întotdeauna indicii hormo-nali coincid cu simptomele clinice. Este greu de diagnosticat hipotiroidia în evoluție subclinică [8, 21]. Astfel de situații pot fi condiționate de instabilitatea controlului hipotalamusului față de hipofiză și invers – hipofiza nu răspunde adecvat la tiroiberină [4]. Scintigrafia a demonstrat micșorarea în volum a glandei tiroide, dereglarea sistemului ei vascular – captarea

radiopreparatului a fost scăzută. Apare întrebarea: este o anomalie congenitală, sau este o schimbare structurală în urma unui proces inflamator îndelungat? Osificarea precoce (punctele de osificare corespund vârstei de 19-20 de ani) poate fi cauza implicării în patogenie a celulelor C – parafoliculare, incorporate în parenchimul tiroidei. Celulele C sunt producătoare de calcitonină cu funcție de depozitare și retenție a Ca în oase. Reieșind din aceste date, se poate constata evoluția cronică a patologiei glandei tiroide, care la o etapă precedentă, manifestând o secreție majorată a tiroxinei a trecut în categoria dereglărilor hipofizar-hipotalamice. Hipotiroidia se caracterizează prin scăderea concentrației calcitoninei în ser, iar hipertiroidia – cu majorarea ei [3]. A acționat agravant amigdalita cronică, persistența infecției streptococcice. Sistemul limfatic comun al glotei și al glandei tiroide favorizează dezvoltarea imflamației în caz de amigdalită și persistența a Streptococului [13].

Fără îndoială, ambii copii necesită testări speciale, supravegherea specialiștilor de profil în comun cu neurologul, monitorizare clinică și tratament foarte îndelungat.



### Concluzii

1. Afectarea glandei tiroide la adolescenți n-are debut cert, dar evoluția bolii este îndelungată și afectează calitatea vieții.
2. Simptomele afectării tiroidei trebuie căutate între multiple acuze, manifestări clinice, caracteristice patologiei altor organe și sisteme.
3. „Acumularea” diagnozelor la copil, pe an ce trece, poate fi o consecință a tulburărilor metabolice, neuroendocrine, imunologice, cauzate de disfuncția glandei tiroide.
4. Focarele de infecție cronică, patologia reziduală perinatală a sistemului nervos, deficiența regională de iod și noxele ecotehnogene sunt factorii de bază în afectarea glandei tiroide la copiii și adolescenți.

### Bibliografie

1. Бергер ЭН. Кардиотоксическое действие катехоламинов. В кн. Нейрогуморальные механизмы нарушений тканевой трофики. Киев: «Здоров'я», 1980;5-19.
2. Жуковский МА. Детская эндокринология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1982.
3. Гопкалова ИВ, Сахатов БА. Влияние тиреоидных гормонов на функциональное состояние кальцитонинпродуцирующего аппарата щитовидной железы человека. Тезисы докладов IV Съезда эндокринологов Украины «Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии». Киев, 1987;95.
4. Теппермен Дж, Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Часть 5. Щитовидная железа. Пер. с англ. под ред. д.м.н. Ажицы Я.И. Москва: Мир, 1989;274-314.
5. Felig Filip, Bacster John D, Broadus Artur E, et al. Endocrinology and metabolism. Клинические проявления эндокринных заболеваний. В кн. «Эндокринология и метаболизм» в 2-х томах. Пер. сангл. В.И. Кандора, Н.Т. Старковой. Том 1, Глава1-2. М.: Медицина, 1985;11-58.
6. Маколкин ВИ, Старовойтов СИ, Щедрина ИС. Терапевтические «маски» первичного гипотиреоза. *Терапевтический архив*. 1996;1:49-51.
7. Lazariuc JH. Clinical manifestations of postpartum Thyroid diseases. *J. Thyroid Int*. 1999;9(7):685-9.
8. Шилин ДЕ. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитных регионах радиационного контроля. *Проблемы эндокринологии*. 2001;5:28-34.
9. Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Методическое руководство. Под ред. Г.А. Мельниченко. М., 2002.
10. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Под ред. проф. Н.П. Шабалова. Москва: Медпресс-информ, 2003.
11. Кондратьева ЛВ. Лечение тиреотоксикоза. *Лечащий врач*. 2005;5:42-44.
12. Касаткина ЭП. Снижение интеллектуального потенциала населения в йододефицитных регионах. *Лечащий врач*. 2006;2:6-9.
13. Смирнов ВВ, Мавричева ИС. Тиреоидиты у детей. *Лечащий врач*. 2006;3:69-72.
14. Bernal Juan. Thyroid Hormone receptors in brain development and function. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*. 2007;(3):249-59.
15. Смирнов ВВ. Гипотиреоз у детей. *Лечащий врач*. 2007;10:59-61.
16. Демин ДБ, Поскотинова ЛВ. Тиреоидный статус и физическое развитие детей, проживающих на различных географических широтах Европейского Севера. *Педиатрия*. 2009;89(2):144-147.
17. Simic N, Rovet J. Транзитная гипотироксинемия недоношенных. (на русском языке под ред. В.В. Фадеева). Merk KGaA, Компания Nyscomed. Дармштадт, Германия.
18. Savin Silvia. Concepții actuale privind diagnosticul și tratamentul bolii nodulare tiroidiene. Teza de doctor. Rezumat. Constanța, 2009.
19. Costin Octavia - Felicia. Modificări metabolice și endocrine în diabetul zaharat tip I la copil și adolescent. Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2010.
20. Смирнов ВВ, Маказан НВ. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2010;71-78.
21. Фадеев ВВ. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Земский врач*. 2010;2.
22. Mohacsik Petra, Zeold Aniko, Bianco Antonio C, et al. Thyroid hormone and the neurologia. *Jurnal of Thyroid Research*. 2011. Published online.
23. Jannelli Vincent. By Thyroid symptoms-Symptoms of Thyroid Problems. About. com. Guide Updated January 2012;14.
24. Павлова ТВ, Малютин ВА, Петрухин ВА. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. *Фундаментальные исследования*. 2011;3:15-21.

## Коррекция синдрома эндогенной интоксикации и показателей оксиредокс системы у детей с острым панкреатитом

\*Л. Г. Черемпей, Л. А. Грицко

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

\*Corresponding author: lcerempei@rambler.ru. Manuscript received May 02, 2012; revised August 17, 2012

### Correction of the endogen intoxication syndrome and oxiredox data in children with acute pancreatitis

A comprehensive clinical and instrumental examination in 100 patients with acute pancreatitis at the age of 3-18 years. The biological studies results in children with acute pancreatitis confirmed the oxidative stress, which showed an increase in lipid peroxidation products (GPL) and malondialdehyde (MDA) and a decrease of total antioxidant activity index. The syndrome of endogenous intoxication manifested significantly in middle molecules higher rates (1.4-fold) and necrotic materials (1.6-fold) in the serum of patients compared with the control group. Changes in the excretory function were determined by the increased concentration of amylase (2N) and lipase (1.5 N) in the serum. The inclusion of Guna Bowel in the treatment regimen contributed to a reliable stabilization and reconstruction of the pancreas excretory function, of oxiredox system biological indicators, NO and of the middle molecules and necrotic substances concentration.

**Key words:** Guna Bowel, oxidative stress, the average molecule.



### Резюме

Комплексное клинико-инструментальное обследование проведено 100 пациентам с острым панкреатитом в возрасте 3-18 лет. Результаты биологических исследований у детей с острым панкреатитом подтвердили оксидативный стресс, который проявился увеличением ГПЛ и МДА и снижением индекса общей антиоксидантной активности. Синдром эндогенной интоксикации проявлялся достоверно повышенными показателями средних молекул (в 1,4 раза) и некротических веществ (в 1,6 раза) в сыворотке больных по сравнению с контрольной группой. Изменения экскреторной функции определялись повышением концентрации амилазы (2N) и липазы (1,5 N) в сыворотке. Включение препарата Guna Bowel в схему лечения способствовало достоверной стабилизации и восстановлению экскреторной функции поджелудочной железы, биологических показателей оксидоредокс системы, NO и концентрации средних молекул и некротических веществ.

**Ключевые слова:** Guna Bowel, оксидативный стресс, средние молекулы.

### Введение

Патофизиология острого панкреатита до настоящего времени недостаточно изучена. Патофизиологические процессы в поджелудочной железе происходят на уровне ацинарных клеток. Холецистокинин – один из патогенетических факторов участвующих в патофизиологии ОП, который способствует изменению цитоскелета клетки и блокировке экзоцитоза [3]. Это способствует трансформации трипсиногена в трипсин, а также активации других протеаз [1, 5]. Протеолитические ферменты реализуют перекисное окисление мембранных липидов, создавая благоприятные условия для окислительного стресса и для активации цитозольного ядерного фактора кВ (NF-кВ). Основными диагностическими показателями в реализации патогенеза острого панкреатита являются: трипсин, химотрипсин, эластаза,  $Ca^{2+}$ , фактор активации тромбоцитов (PAF), калликреин, tumor factor necrotizing –  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлейкины (IL 1, 6, 8), оксид азота. Несмотря на значительный успех в определении патогенеза острого панкреатита, некоторые вопросы остаются нерешенными, в том числе изучение роли биохимических механизмов прогрессирования заболевания.

Антиоксидантный барьер представляет собой сложный комплекс ферментов, элементов и веществ, которые образуются при защите аэробных организмов, предотвращая при этом образование свободных радикалов. В последние годы, особый интерес уделяется антиоксидантной терапии в лечении острого панкреатита. Основными ферментами с антиоксидантным эффектом считаются супероксиддисмутаза (СОД) и глутатион-пероксидаза [2, 8, 9]. Одним из биомаркеров окислительного стресса является малоновый диальдегид (МДА), который появляется в организме в результате деградации полиненасыщенных жирных кислот в отсутствие антиоксидантов [7]. СОД является первой линией защиты организма в окислительном стрессе [4, 9]. Эндогенная интоксикация (ЭИ) является типовым системным динамически развивающимся патологическим процессом, склонным к прогрессированию. ЭИ возникает вследствие сочетания нескольких факторов: усиленного образования продуктов тканевого распада с последующей их резорбцией, катаболизма и накопления в организме большого количества вторичных метаболитов; подавления функциональной активности систем естественной детоксикации.

ЭИ способствуют затрудненному выведению и задержке тканевых экскретов, нарушения процессов элиминации из организма конечных продуктов метаболизма; как следствие накопления токсинов и продуктов жизнедеятельности инфекционных агентов [8, 9]. Недостаточная эффективность лечения острого панкреатита требует внедрения новых методов диагностики и терапии.

**Цель исследования:** определение и коррекция синдрома эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и оксида азота у детей с острым панкреатитом

### Материал и методы

Комплексное клинико-инструментальное обследование проведено 100 пациентам с острым панкреатитом в возрасте 3-18 лет, которые получали лечение в городской детской клинической больнице «В. Игнатенко». Критерии включения: возраст 3-18 лет и подтвержденный диагноз острого панкреатита. Критерии исключения: дети до 3 лет; пациенты с острым панкреатитом неясной этиологии; дети с тяжелой сопутствующей патологией; больные, которые нарушают рекомендации врача.

Дети были разделены на следующие группы: 1 группа – группа контроля, которую составили здоровые дети (20); 2 группа – пациенты с острым панкреатитом в период дебюта (40); 3 группа – больные с острым панкреатитом, получившие стандартное лечение и гомеопатический препарат Guna Bowel (30); 4 группа – дети с острым панкреатитом, получившие стандартное лечение (30). Все пациенты были обследованы по специальному протоколу в начале заболевания и через 1 месяц после лечения.

Пациентам было проведено комплексное клинико-биологическое и инструментальное обследование (УЗИ органов пищеварения и поджелудочной железы с постпрандиальной нагрузкой, ЭГДС). Из биологических исследований проводились: общий анализ крови и мочи, с помощью биохимических и иммуноферментных методов определены сывороточные амилазы, АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, общий белок, мочевины, глюкоза, холестерин. В сыворотке крови были определены показатели окислительного стресса – продукты перекисного окисления липидов: ГПЛ (гидроперекись липидов), гексановая и изопропаноловая фракция (ранняя, переходная и поздняя), МДА, антиоксидантная защита (АОЗ) – гексановая и изопропаноловая фракция, оксид

азота. Показатели синдрома эндогенной интоксикации (средние молекулы, некротические вещества).

Стандартное лечение острого панкреатита включало диету 5П и медикаментозную терапию:

1. Ингибиторы протонной помпы: омепразол – 1 мг/1кг/дн x 2 приема или лоразепам 0,05-0,1 мг/кг/дн.
2. Ферментотерапия (пангрол, мезим 500-1000 МЕ липазы на 1кг/приём) во время еды – 2 нед.
3. Спазмолитики: при выраженном болевом синдроме (дюспаталин, бускопам) – 2-3 нед.
4. Антибиотикотерапия: (цефалоспорины 2-3-го поколения, аминопенициллины) в случае синдрома интоксикации с повышением температуры, воспалительных изменениях в гемолейкограмме.
5. Внутривенная перфузия: Sol. 5% глюкозы, Sol. 0,9% натрия хлорида (с целью детоксикации и регидратации) [3].

Регистрационный номер препарата Guna Bowel в Республике Молдова №12595 от 28.02.2008. Производитель Guna Bowel, Милан, Италия. Состав гомеопатического препарата (десятичное разведение): *Aloe socotrina* 2X; *Alumina* 6X/8X; *Bryonia alba* 6X/8X; *Carduus marianus* 2X; *Chelidonium majus* 2X; *Cholecalciferol* 2X; *Collinsonia canadensis* 2X; *Colon* 6X/12X/30X; *Kali carbonicum* 6X/8X/12X; *Natrium carbonicum* 6X/8X/12X; *Niacin* 2X; *Nux vomica* 6X/8X; *Pantothenic acid* 2X; *Rectum* 6X/12X/30; *XR-hamnus frangula* 2X; *Rheum* 2X; *Skatolum* 6X/10X; *Taraxacum officinale* 2X; *Thiaminum hydrochloricum* 4X. Препарат Guna Bowel оказывает дезинтоксикационное действие и стимулирует кишечную моторику. Действует как фактор протекции на эпителий кишечника; предотвращает дисбиоз кишечника; препарат стимулирует перистальтику и корригирует атонию кишечника; оказывает слабительное действие при лечении синдрома раздраженной кишки, а также холеретическое действие.

Guna Bowel был включён в схему лечения с периода дебюта острого панкреатита у детей в дозе:

- Дети в возрасте до 2-х лет – по 3 капли 3 раза в день.
- Дети с 2-х до 6 лет – по 5 капель 3 раза в день.
- Дети с 6 до 10 лет – по 10 капель 3 раза в день.

Длительность лечения – 1 месяц.

### Результаты и обсуждения

Все пациенты были доставлены машиной скорой помощи и госпитализированы в отделение детской гастроэнтерологии или в отделение реанимации и интенсивной терапии. Следует отметить, что наиболее часто провоцирующими факторами острого панкреатита являлись: инфекции дыхательных путей и патология органов ЛОР (тонзиллофарингит, синусит, отит, бронхит, пневмония), ассоциация гастродуоденитов, дисфункции желчного пузыря и алиментарный фактор. В клинической картине доминировали следующие синдромы: болевой, диспептический, астеноневротический и синдром эндогенной интоксикации. ГПЛ – изопропаноловая фракция пред-

ставляет собой водорастворимые полярные соединения, а ГПЛ – гексановая фракция является жирорастворимые соединения (насыщенные жирные кислоты). В процессе обследования было выявлено у больных в период дебюта ОП повышение уровня ГПЛ-гексановая ранних ( $16,76 \pm 0,29$  ед/мл,  $p < 0,001$ ), ГПЛ – изопропаноловая ранних ( $14,3 \pm 0,21$  ед/мл,  $p < 0,001$ ), а также ГПЛ – изопропаноловая фракция переходных ( $8,83 \pm 0,17$  ед/мл) в сравнении с группой контроля, что достоверно подтверждает оксидативный стресс. Он способствует повреждению морфологических структур поджелудочной железы и функциональным нарушениям. В период дебюта болезни наблюдалось значительное снижение ГПЛ-гексановая фракция поздних до ( $0,55 \pm 0,03$  ед/мл,  $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля ( $2,08 \pm 0,52$  ед/мл), ГПЛ-изопропаноловая фракция, переходных ( $8,83 \pm 0,17$  ед/мл,  $p < 0,001$ ), а также поздних ( $1,4 \pm 0,1$  ед./мл) с последующим восстановлением показателей после лечения. Следует подчеркнуть повышение уровня МДА – конечного продукта окисления липидов у пациентов с ОП как в начале заболевания ( $18,96 \pm 0,99$  мМ/л,  $p < 0,01$ ), так и после проведенного лечения ( $18,0 \pm 0,9$  нМ/л,  $p < 0,05$ ), что, по-видимому, свидетельствует о продолжении репаративных процессов в железе. Повышение активности ГПЛ сопровождалось снижением уровня АОЗ-гексановая фракция ( $0,54 \pm 0,04$  мМ/с.л.,  $p < 0,001$ ) у детей с ОП как в период дебюта, так и через 1 месяц после терапии ( $0,46 \pm 0,06$  мМ/с.л.,  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой здоровых детей ( $0,82 \pm 0,04$  мМ/с.л.) Антиоксидантные свойства сыворотки поддерживались за счет повышения АОЗ – изопропаноловая фракция в начале болезни ( $3,93 \pm 0,25$  мМ/с.л.,  $p < 0,001$ ) в сравнении со здоровыми детьми ( $3,25 \pm 0,22$  мМ/с.л.). После лечения выявлено истощение антиоксидантной активности сыворотки как за счет АОЗ-гексановая ( $0,46 \pm 0,06$  мМ/с.л.), так и АОЗ – изопропаноловая фракция ( $3,06 \pm 0,37$  мМ/с.л.) (таб. 1).

Оксид азота способен негативно усиливать эффекты супероксидного радикала и других активных форм кислорода, роль которых в патогенезе токсического повреждения поджелудочной железы и развитии эндотоксемии может считаться доказанной. В период дебюта наблюдалось некоторое снижение NO ( $77,04 \pm 2,83$  мМ/л), которое более выражено через 1 месяц после лечения препаратом Guna Bowel ( $74,67 \pm 6,34$  мМ/л). У пациентов, получивших стандартное лечение в течение 1 месяца, наблюдалось некоторое увеличение показателей NO ( $81,39 \pm 3,98$  мМ/л) по сравнению со здоровыми детьми ( $78,7 \pm 2,85$  мМ/с.л.) (рис. 1).

Следующим критерием нарушения экскреторной функции поджелудочной железы является гиперамилаземия и гиперлипаземия, которая сохраняется и в конце 1-ой недели от начала заболевания. Для повышения специфичности гиперамилаземии предлагают считать диагностически значимым повышение уровня фермента в 1,5-2 раз и выше нормы. Показатели гиперлипаземии

сохраняется дольше, чем активность амилазы у больных с ОП. В период дебюта ОП средние показатели  $\alpha$ -амилазы ( $120,54 \pm 3,67$  ед/л) и липазы ( $67 \pm 1,29$  ед/л.) были повышенными по сравнению с группой контроля (здоровые дети) ( $\alpha$ -амилазы –  $60,14 \pm 5,14$  ед/л и липаза –  $43,4 \pm 1,34$  ед/л). У пациентов III-ей группы, которые получали Guna Bowel в течение 1 месяца – отмечалось значительное снижение  $\alpha$ -амилазы –  $54,3 \pm 3,12$  ед/л и липаза –  $52,12 \pm 1,68$  ед/л по сравнению с больными IV-ей группы ( $\alpha$ -амилазы –  $72,94 \pm 2,43$  ед/л и липаза –  $57,03 \pm 2,59$  ед/л) (рис. 2).

Повышение уровня протеолитических ферментов способствует повышению катаболизма, что усугубляет синдром ЭИ, показателями которой являются и некротические вещества. Средние молекулы влияют на процессы жизнедеятельности, вызывая интоксикацию, которая некоторыми авторами называется «метаболической интоксикацией». Уровень средних молекул отражает

степень патологического белкового метаболизма и коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями обменных нарушений. Средние молекулы также характеризуют индекс токсичности в тяжелых формах заболевания поджелудочной железы. У детей с ОП в период дебюта концентрация средних молекул достигала максимальных значений ( $22,58 \pm 1,57$  мМ/с.л.) с более быстрым восстановлением у детей III-ей группы ( $14,66 \pm 0,6$  М/с.л.) в сравнении с детьми которые получали стандартное лечение ( $17,89 \pm 1,36$  мМ/с.л.) (рис. 3).

Другим показателем отражающим синдром эндогенной интоксикации является концентрация некротических веществ. Уровень некротических веществ был выше у детей с ОП в периоде дебюта ( $2,28 \pm 0,17$  ед/мл), что превышало нормальные показатели в 2 раза, с восстановлением до нормальных цифр после лечения данным препаратом спустя месяц ( $1,46 \pm 0,07$  ед/мл), а у пациентов,

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с острым панкреатитом

Маркеры	Здоровые дети контроль (n = 20)	Дети с ОП в период дебюта (n = 40)	Дети с ОП получившие, стандартное лечение + Guna Bowel 1 месяц (n = 30)	Дети с ОП получившие стандартное лечение 1 месяц (n = 30)	P
	I группа p1	II группа p2	III группа p3	IV группа p4	
ГПЛ-гексановая фракция (ранняя) ед/мл	13,93 ± 0,43	16,76 ± 0,29	15,84 ± 0,53	13,03 ± 0,06	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>3-4</sub> < 0,001
ГПЛ-гексановая (переходная) ед/мл	4,7 ± 0,44	5,27 ± 0,15	4,81 ± 0,17	5,19 ± 0,13	p > 0,05
ГПЛ-гексановая (поздняя) ед/мл	2,08 ± 0,52	0,55 ± 0,03	0,62 ± 0,05	0,86 ± 0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>1-4</sub> < 0,05 p <sub>3-4</sub> < 0,01
ГПЛ-изопропаноловая - (ранняя) ед/мл	13,32 ± 0,15	14,3 ± 0,21	14,9 ± 0,51	12,78 ± 0,32	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>3-4</sub> < 0,01
ГПЛ-изопропаноловая фракция (переходная) ед/мл	10,36 ± 0,17	8,83 ± 0,17	9,31 ± 0,53	8,32 ± 0,25	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,01 p <sub>2-4</sub> < 0,001
ГПЛ-изопропаноловая - (поздняя) ед/мл	1,6 ± 0,16	1,4 ± 0,1	1,55 ± 0,25	1,61 ± 0,2	p > 0,05
МДА нМ/л	15,32 ± 0,64	18,96 ± 0,99	17,14 ± 0,47	18 ± 0,9	p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>1-4</sub> < 0,01 p <sub>2-4</sub> < 0,01
АОЗ-гексановая фракция мМ/с.л.	0,83 ± 0,04	0,54 ± 0,04	0,4 ± 0,057	0,46 ± 0,06	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>1-4</sub> < 0,001
АОЗ-изопропаноловая фракция мМ/с.л.	3,25 ± 0,22	3,93 ± 0,25	3,62 ± 0,59	3,06 ± 0,37	p <sub>1-2</sub> < 0,01

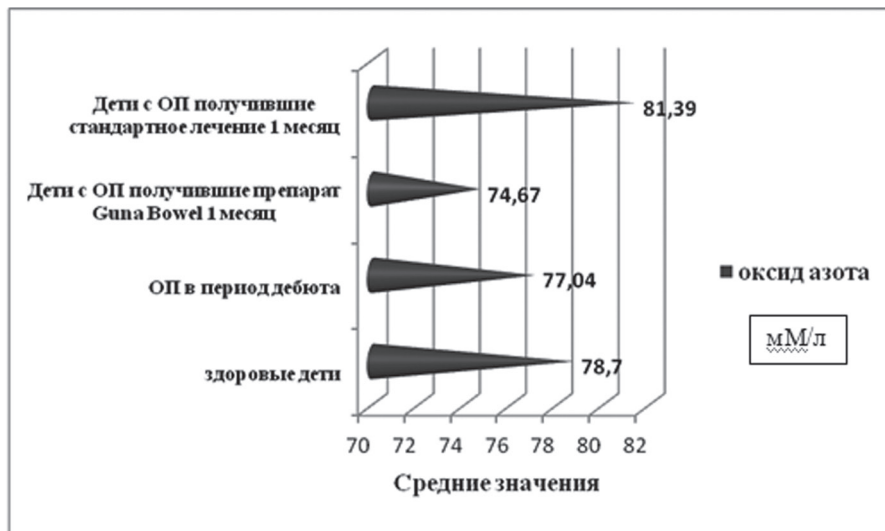


Рис. 1. Динамика концентрации оксида азота в сыворотке у детей с ОП.

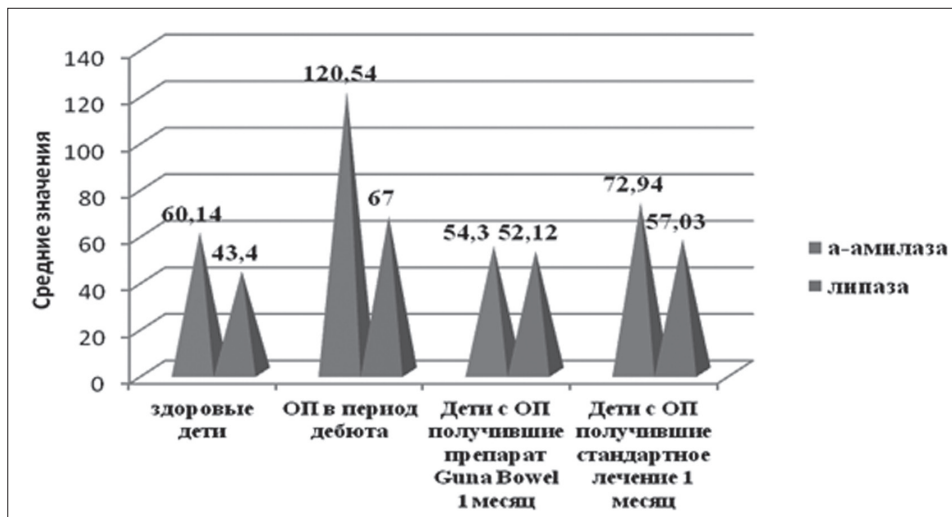


Рис. 2. Показатели экскреторной функции поджелудочной железы (α-амилаза, липаза).

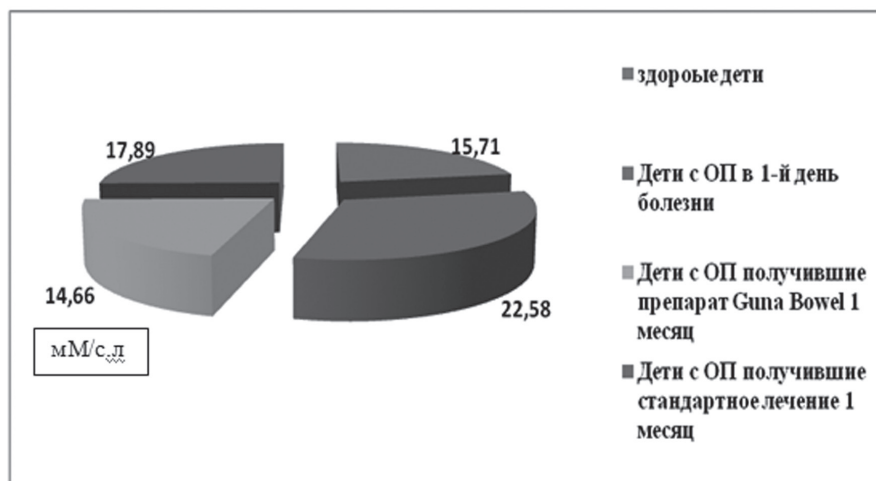


Рис. 3. Биологические показатели синдрома эндогенной интоксикации (средние молекулы).

получивших стандартное лечение, наблюдалось более медленное снижение ( $1,85 \pm 0,12$  ед/мл,  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Некротические вещества являются продуктами

белкового метаболизма и подтверждают разложение нуклеотидов, что также способствует установлению степени интоксикации. Включение препарата Guna



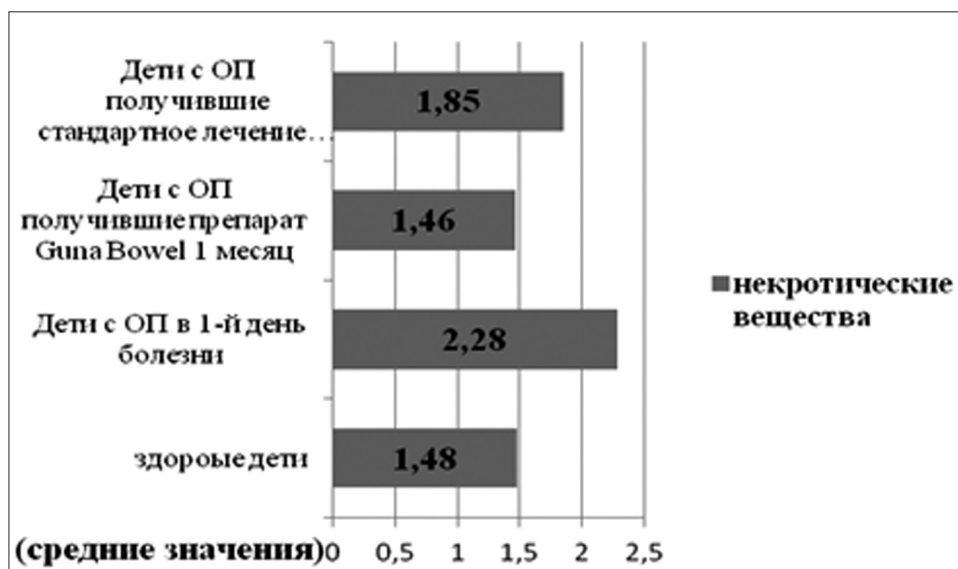


Рис. 4. Биологические проявления синдрома эндогенной интоксикации (некротические вещества).

Bowel способствовало нормализации концентрации некротических веществ (1,46). У детей, которые получали стандартное лечение, сохранялся повышенный уровень некротических веществ (1,85) (рис. 4).

Таким образом, введение в схему стандартного лечения Guna Bowel способствовало более выраженному снижению биологических показателей синдрома эндогенной интоксикации, стабилизации экскреторной функции поджелудочной железы, а так же оксидоредокс-системы и NO.

### Выводы

1. Полученные результаты аргументирует роль оксидативного стресса в физиопатологии ОП, и характеризуются значительным ростом в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов – ГППЛ с последующим снижением до нормальных значений после лечения. Концентрация МДА сохраняется повышенной и после проведенного лечения. Компенсация оксидативного стресса осуществлялась за счет повышения активности АОЗ-изопр. в период дебюта ОП до истощения показателей антиоксидантной защиты к окончанию терапии.

2. Синдром эндогенной интоксикации у детей с ОП характеризуется повышением концентрации средних молекул в период дебюта до ( $22,58 \pm 1,77$  ед/мл,  $p < 0,001$ ) и восстановлением нормальных показателей спустя 1 месяц после лечения препаратом Guna Bowel.

3. Выяснилось, что уровень средних молекул в 1,4 раза выше, а некротических веществ в 1,6 раз выше по сравнению с теми же показателями у здоровых детей, кон-

центрация этих веществ достигло нормальных значений у пациентов, которые получали Guna Bowel.

4. Введение препарата Guna Bowel в стандартное лечение детей с ОП способствовало более быстрой стабилизации ферментативных нарушений биохимических показателей оксидоредокс системы, NO и синдрома эндогенной интоксикации.

### Литература

1. Appellos S, Petersson U, Toh S, et al. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 2001;88(2):216-221.
2. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:298-302.
3. Gumeniuc NI, Kirkilevskii SI. Инфузионная терапия. Теория и практика. Киев: Книга плюс, 2004;208.
4. Issenman R: Cyclic vomiting syndrome. *Digest Health in Children, International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders.* 2002;2(2):1-2.
5. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J HepatobiliaryPancreat Surg.* 2006;13:10-24.
6. Szabo MR. Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay. *Chem. Pap.* 2007;61(3):214-216.
7. Wolf FL. The role and evolution SOD in algae. New Jersey, abstract of the dissertation. 2006;11-23.
8. Карякина ЕВ, Белова СВ. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2004;3:3-8.
9. Малахова МЯ. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия.* 2000;6(4):3-14.

## Patologia complexului placentar în manifestarea retardului fetal

\*C. Iliadi-Tulbure, S. Malai

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: iliadi@mail.md. Manuscript received June 26, 12.2012; revised August 17, 2012

### Placental complex pathology in intrauterine growth retardation

Fetal intrauterine growth retardation (IUGR) represents one of the most important problems in contemporary obstetrics and perinatology. IUGR represents an polyetiologic condition, frequently being observed the association of various genesis factors. One of the leading causes of this pathological process is structural and functional changes in the placental complex, which involves alterations in utero-placental and feto-placental circulation. The study was performed on a sample of 610 cases of patients diagnosed with IUGR. It aims to highlight the influence of placental complex changes on the pathological process.

**Key words:** intrauterine growth retardation, placental complex, echography, Doppler.

### Патология плацентарного комплекса при задержке внутриутробного развития плода

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) представляет собой одну из самых важных проблем в области современного акушерства и перинатологии. ЗВРП является полиэтиологическим процессом при котором часто наблюдается ассоциация факторов различного генезиса. Одна из главных причин ведущих к проявлению патологического процесса представлена структуральными и функциональными изменениями плацентарного комплекса, что способствует изменению в маточно-плацентарном и фето-плацентарном кровотоках. Данное исследование было проведено на 610 клинических случаях. ЗВРП с целью определения влияния изменений плацентарного комплекса на проявлении патологического процесса.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития плода, плацентарный комплекс, УЗИ, Допплерометрия.

### Introducere

Interesul pentru dezvoltarea retardului fetal este explicat prin plurifactorialitatea sa și influența, pe care o exercită asupra indicilor perinatali. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului reprezintă o totalitate de condiții ce fac imposibilă atingerea potențialului intrinsec de creștere a acestuia, genetic determinat și a celui extrinsec, determinat de patologia maternă. Astfel, survenirea retardului fetal se datorează unei dereglări de aport a produselor necesare creșterii fetale sau inaptitudinii de utilizare, de către făt, a substanțelor parvenite de la mamă. În numeroasele studii de specialitate, sunt relatate o serie de factori etiologici de geneză maternă, fetală, placentară și de mediu, precum și asocierea frecventă a acestora în patogenia RDIU al fătului [1, 9, 10]. Considerăm că una dintre cauzele importante, care duce la manifestarea acestui proces patologic, frecvent pe fundalul insuficienței feto-placentare (IFP), este modificarea structurală și funcțională a complexului placentar, ceea ce implică modificări de diversă intensitate atât în circulația utero-placentară (CUP), cât și în circulația feto-placentară (CFP) [3, 5, 10].

Metoda de elecție în determinarea patologiei de creștere fetală, este considerat examenul USG, care permite urmărirea creșterii lineare *in utero* a fătului și diagnosticarea RDIU la acesta. Procesul patologic este apreciat prin scăderea parametrilor biometriei fetale (diametrului biparietal – DBP, circumferinței craniene – CC, circumferinței abdominale – CA, lungimii femurului – LF, masei estimative fetale – MEF). Examenul ecografic permite determinarea stării placentei, cordonului ombilical (CO) și a volumului de lichid amniotic (VLA), pentru a depista modificări structurale în complexul

placentar, ceea ce ar putea servi drept factor etiopatogenetic în dezvoltarea IFP, a cărei expresie clinică este retardul fetal [1, 6].

Conform datelor lui F. Manning (1994) și M. Mamelie (1996), aprecierea semi-cantitativă a VLA, la examenul ecografic, este absolut necesară. Importanța stabilirii acestui indice este explicată prin asocierea frecventă a oligoamniosului în caz de RDIU al fătului (între 69-84% din cazuri), fiind definit ca VLA sub percentila a 10-a (< 500 ml) sau indicele de lichid amniotic (ILA) < 5 cm, cu influență marcantă asupra dezvoltării fetale și indicilor perinatali [1, 8].

Un criteriu diagnostic important al stării complexului placentar este determinarea structurii placentei, din cauza capacităților sale adaptativ-compensatorii ce au un rol important în interrelația dintre mamă și fat. Pentru fiecare etapă de dezvoltare a placentei sunt caracteristice anumite reacții adaptative, care conferă condiții optime pentru dezvoltarea fătului, apreciate ecografic prin gradul de maturizare a acesteia. Aspectul placentei este un element sugestiv al retardului fetal, maturizarea sa precoce fiind datorată deficitului de vascularizare, dereglării de stimulare estrogenică sau reacțiilor imune din sistemul mamă-placentă-făt. Aprecierea gradului III de maturizare a placentei este direct proporțională cu gravitatea complicațiilor perinatale [2, 4, 7]. În caz de RDIU al fătului, în special la asocierea IFP, se atestă maturizarea precoce a placentei în funcție de VG. Gradul de necorespondere depinde de gravitatea IFP și de patologia maternă și/sau fetală asociată, și se atestă cu o incidență de 20-64% din cazuri în retardul fetal.

O informație importantă poate fi obținută în urma efectuării placentometriei, care permite aprecierea grosimii

placentei în porțiunea sa medie, în locul trecerii CO. Rezultatele se compară cu valorile considerate normale pentru VG corespunzătoare, în baza nomogramelor existente. În sarcina fiziologică, grosimea placentei crește până la 35-36 de săptămâni de gestație (SG), ulterior micșorându-se. În caz de retard fetal, dimensiunile placentei se pot modifica în funcție de cauza ce a generat manifestarea patologiei. Mai frecvent se micșorează atât dimensiunile, cât și grosimea placentei. Chiar dacă nu a fost apreciată o corelație certă dintre masa copilului la naștere și volumul placentei, se atestă o scădere direct proporțională a acestor doi parametri. Semne ce ar influența dezvoltarea intrauterină a fătului, prin prisma modificărilor din complexul placentar, pot fi schimbările chistice prezentate ca dilatări locale ale spațiului intervillozitar, de formă ovală și neregulată, situate în zona subcoreală sau subbazală. Pot fi apreciate dilatări ale vaselor placentare, zone de hemoragii sau infarcte, trombi intravasculari (35,9% din cazuri). În aproximativ 15% din cazuri pot fi apreciate chisturi unice mici și calcificate. Modificări cum ar fi: infarctul și necroza ischemică, tromboza subcorială, corioangiomiul presupun gena placentară a retardului fetal. Inserția placentei influențează starea *in utero* a fătului. În caz de *placenta praevia*, are loc scăderea vascularizației zonei subplacentare [2, 7, 10]. Peretele mai subțire al segmentului inferior uterin creează condiții nesatisfăcătoare pentru o vascularizare optimă a lojei placentare și funcționarea sa normală. Frecvent, în acest caz are loc decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI), urmată de hemoragii de divers grad. *Placenta circumvalata*, hemangiomiul, corioangiomiul și inserția vilamentoasă a CO sunt condiții anatomice, care reduc aria de transfer nutritiv a placentei și generează modificări hemodinamice în până la 60,9% din cazuri. Artera ombilicală unică poate fi întâlnită în 18-31,8% din cazuri de RDIU al fătului.

Conform relațiilor din literatura de specialitate, o metodă importantă în aprecierea stării *in utero* a fătului, în special în caz de RDIU al fătului, este velocimetria Doppler, care permite evaluarea modificărilor rezistenței vasculare periferice, prin intermediul majorării valorilor indicilor de rezistență (IR), pulsilitate (IP), raportului sistolă/diastolă (S/D), indicele Arveille subunitar etc. În funcție de modificările survenite în CUP și/sau CFP, sunt cunoscute 3 grupuri de insuficiență circulatorie: *grupul IA* – dereglări în CUP, indici normali în CFP și *IB* – modificări în CFP, indici normali în CUP; *grupul al II-lea*: dereglări în CUP și CFP, indicii nu ating valori critice și *grupul al III-lea*: dereglări în CFP cu valori critice, indici normali sau patologici în CUP [10].

**Scopul studiului** a constat în aprecierea patologiei complexului placentar ca factor etiopatogenetic de manifestare a RDIU al fătului.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un număr de 610 cazuri de retard fetal, manifestarea căruia s-a datorat modificărilor structurale și funcționale din complexul placentar, ceea ce a constituit 68,8% din numărul total de 887 de cazuri diagnosticate cu RDIU al fătului. Pacientele au fost supravegheate în secțiile

de patologie a sarcinii și secțiile obstetricale, IMSP ICȘDOS-MșiC și IMSP SCM nr.1, mun. Chișinău, pe parcursul anilor 2009-2011. Au fost apreciate datele anamnezice ale gestantelor (ginecologice și extragenitale) și evoluția procesului de gestație. A fost determinată creșterea liniară a fătului prin metoda ecografică (biometrie fetală), precum și starea complexului placentar (placentometrie, aprecierea gradului de maturizare a placentei, depistarea patologiei lichidului amniotic prin ILA și anexelor fetale). A fost stabilită starea intrauterină a fătului prin utilizarea velocimetriei Doppler ombilicale, uterine (IR, IP, S/D) și pe artera cerebrală medie (indicele Arveille). În scopul de a stabili o interrelație a modificărilor din complexul placentar, au fost apreciate modificări ale placentei și anexelor fetale în perioada *postpartum*.

### Rezultate și discuții

Vârsta pacientelor, incluse în studiu, a fost cuprinsă, preponderent, între 19-34 de ani (84,3% din cazuri). Primipare au fost apreciate în 63,4% din cazuri și au fost incluse gestantele cu anamneză obstetricală complicată (AOC) prin întreruperi de sarcină în termen mic și maladii extragenitale sub- și decompensate, sarcina cărora a evoluat pe fundal de complicații și a servit la manifestarea IFP și a retardului fetal, ca și consecință a dereglărilor din unitatea mamă-placentă-făt. În 65 din cazuri, ceea ce a constituit 10,7%, gestantele au fost secundipare. A fost determinat un nivel crescut de morbiditate maternă (312 din cazuri – 51,1%), patologii frecvent întâlnite fiind: cele renale, preponderent pielonefrita (189 din cazuri – 60,6%), cardiovasculare (malformațiile congenitale de cord, hipertensiunea arterială esențială etc.) în 88 din cazuri (28,2%), ginecologice (infertilitate în anamneză, stare după miomectomie în legătură cu malformație uterină, miom uterin etc.) în 21 din cazuri – 6,7%), endocrine în 14 din cazuri (4,5%) etc. Gestantele au suportat avort medical în anamneză în 246 din cazuri (40,3%), mortalitate perinatală în 18 cazuri (2,9%), prematuritate în 136 cazuri (22,3%). Cicatrice pe uter în urma operației cezariene a fost apreciată în 55 cazuri (9,0%). Gestantele au efectuat examinări ecografice în primul trimestru de sarcină, cu scopul de a diagnostica prezența sarcinii și a stabili VG; în al doilea trimestru, cu scopul de a vizualiza starea *in utero* a fătului și a complexului placentar, și în al treilea trimestru gestațional, cu scopul de a confirma prezența unor modificări depistate anterior, precum și pentru a determina gradul de dezvoltare a fătului, importantă fiind aprecierea stării placentei, CO și VLA.

Pe parcursul cercetării, a fost determinată o necorespondență a parametrilor biometriei fetale cu VG. Astfel CA, DBP, LF și CC a fătului au fost situate sub limitele normei (sub a 10-a percentilă), la corelarea datelor către curba standard de creștere *in utero*. CA a fost apreciată sub a 10-a percentilă în 51,0% din cazuri; CC – în 45,1%; DBP – în 47,7% din cazuri; iar LF – în 41,5%. MEF s-a aflat sub percentila a 10-a în 63,7% din cazuri, fiind cel mai sensibil parametru de creștere fetală. Este important de menționat faptul că, în cazurile când reținerea în creștere a fost de 1-2 săptămâni, masa copiilor la naștere a constituit între 2800-2501 g, comparativ cu VG



corespunzătoare (49,0% din cazuri). La situarea MEF între a 10-a și a 5-a percentilă (23,0% din cazuri), fătul a rămas în dezvoltare cu 3-4 săptămâni, iar masa la naștere a fost cuprinsă între 2499-2001 g. În cazul aprecierii MEF  $\leq$  a 3-a percentilă (28,0% din cazuri), decalajul de creștere a constituit  $\geq$  4 săptămâni, copiii au avut masa  $\leq$  2000 g, fiind născuți, preponderent prematur.

În urma cercetării efectuate, patologia lichidului amniotic a fost apreciată în 250 din cazuri, ceea ce a constituit 41%. Oligoamniosul a fost determinat la situarea ILA sub a 10-a percentilă, având  $\leq$  5 cm (în medie  $63,5 \pm 2,3\%$  din cazuri). În situațiile date, a fost determinată asocierea cu alte modificări structurale și funcționale ale complexului placentar, iar în perioada postpartum a fost apreciat un nivel crescut al morbidității perinatale. Polihidramniosul (ILA  $>$  8 cm) a fost stabilit în 13,3% din cazuri. Pe parcursul cercetării, a fost apreciat gradul de maturizare a placentei. În 121 din cazuri (19,8%) a fost stabilit gradul II de maturizare a placentei până la 32 de SG, iar în 63 din cazuri (10,3%) – gradul III până la 36 de SG. În situațiile date s-a manifestat RDIU al fătului, confirmat ecografic, cu suferință fetală intrauterină în peste 50% din cazuri. În 147 din cazuri (24,1%), în baza examenului USG, au fost depistate dilatări chistice ale spațiului intervillozitar, dilatări ale vaselor placentare, zone de hemoragii etc. În 7 cazuri de cicatrice pe uter, în urma operației cezariene, a fost observată inserția placentei pe peretele anterior în zona cicatricei. În aceste cazuri, datorită modificărilor de inervație și motorice ale peretelui uterin, prognosticul cicatricei propriu-zise a fost nefavorabil, fiind apreciată dereglarea stării *in utero* a fătului și finalizarea nașterii prin operație cezariană (OC).

În cadrul studiului efectuat, indicație pentru efectuarea velocimetriei Doppler a constituit prezența semnelor ecografice de retard fetal. Odată cu avansarea procesului patologic, au fost determinate modificări pronunțate ale indicilor velocimetrici, care au avut valori crescute în 321 din cazuri (52,6%), reprezentând insuficiență circulatorie de gradul IA sau IB. Asocierea modificărilor velocimetrice pe arterele ombilicală și uterină a fost determinată în 99 din cazuri (16,2%), manifestând insuficiență circulatorie de gradul II. În 9 cazuri de retard fetal avansat, a fost stabilită o insuficiență circulatorie de gradul III și indicele Arbeille subunitar pe artera cerebrală medie la făt. Evoluția procesului de gestație s-a complicat prin: hipoxie intrauterină a fătului (80 din cazuri – 13,1%), apreciată prin modificarea bătailor cordului fetal (BCF) auscultativ, cardiocografie (CTG), velocimetrie Doppler; hipertensiune indusă de sarcină (59 din cazuri – 9,7%), preeclampsie severă (66 din cazuri – 10,8%), hemoragie din *placenta praevia* (12 din cazuri), DDPNI (14 din cazuri). Cea mai frecventă complicație întâlnită a fost ruperea prematură a membranelor amniotice (239 din cazuri – 39,2%), care au dus la naștere prematură în 31,8% din cazuri.

Modificările ecografice ale complexului placentar, apreciate antepartum, au fost confirmate în perioada *postpartum*. Astfel, masa placentei a constituit  $\leq$  210 g în cazul copiilor născuți cu masa  $\leq$  2000 g; între 210-320 g – la copiii cu ponderea la naștere între 2001-2499 g, apropiindu-se de valori normale

la nou-născuții cu masa între 2500-2800 g (aproximativ 450 g). Dimensiunile placentei, în gradele avansate de RDIU al fătului au fost cuprinse între 15-17 cm, fiind apropiate de valorile normale în forma ușoară. Inserția patologică a CO (marginală și velamentoasă) a fost apreciată în 91 din cazuri (14,9%), CO anatomic scurt ( $<$  32 cm) a fost determinat în 65 din cazuri (10,7%), iar nodul veridic al CO – în 37 din cazuri (6,1%). Circularea de CO a fost determinată în 197 din cazuri (32,3%), ceea ce a micșorat lungimea acestuia cu 15 cm la fiecare circulară, astfel modificând fluxul sangvin. Un moment important de menționat este aprecierea, în cadrul studiului, a corioangiomului (3 cazuri) și arterei ombilicale unice (6 cazuri), stabilite primar la examenul USG și confirmate *postpartum*. Perioada a treia de naștere s-a complicat cu defectul de țesut placentar în 63 din cazuri (10,3%) și *placenta adherens* în 23 din cazuri, ceea ce a necesitat efectuarea controlului manual sau instrumental al cavității uterine.

În 420 din cazuri (68,9%) copiii s-au născut *per vias naturalis* (PVN), iar în 190 din cazuri (31,1%) – prin OC. Indicațiile directe pentru finalizarea nașterii prin operație cezariană au fost: înrăutățirea stării parturientei și/sau decompensarea stării *in utero* a fătului, în prezența semnelor de progresare a IFP prin hipoxia intrauterină a fătului (dereglarea BCF, CTG patologică, valori crescute ale indicilor de rezistență vasculară la velocimetria Doppler), preeclampsia severă, DPPNI, hemoragia cauzată de *placenta praevia*, insuficiența cicatricei pe uter etc. Pe parcursul studiului a fost determinat faptul că majoritatea copiilor (456 din cazuri – 74,8%) au fost apreciați cu  $\geq$  7 puncte, în special cei extrași prin OC. Majoritatea copiilor născuți PVN au obținut între 4-6 puncte și în  $\leq$  3 puncte (40 din cazuri – 6,6%), ceea ce denotă o suferință mai avansată a copiilor diagnosticați cu retard fetal în timpul trecerii prin căile de naștere. Mortalitatea perinatală a constituit 34 din cazuri (55,7‰), dintre care moartea antenatală a survenit în 21 din cazuri, cea intranatală – în 3 cazuri și cea neonatală precece – în 10 cazuri.

### Concluzii

Rezultatele studiului efectuat au permis determinarea modificărilor structurale și funcționale ale complexului placentar ca factor etiopatogenetic important în manifestarea RDIU al fătului. Chiar dacă patologiei unității mamă-placentă-făt îi revine un procent nu prea mare din cazuri, comparativ cu altele (materne și/sau fetale), importanța acestora nu trebuie neglijată, deoarece anume în asemenea situații se atestă modificări profunde în complexul placentar. Acest fapt denotă o suferință fetală cronică *in utero*, cu originea din etapele gestaționale precece și constituie un factor important în dezvoltarea retardului fetal, ca expresie clinică a insuficienței fetoplacentare.

### Bibliografie

1. Baschat A, Galan H, Ross M, et al. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2007;29.
2. Baschat A, Cosmi E, Bilardo C, et al. Predictors of neonatal outcome in early onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-261.



3. Carbillon L. Diagnostic du retard de croissance intra-uterine. *Réalité en gynécologie et obstétrique*. 2006;92:32-38.
4. Chan C, Kaliah S. Usefulness of a placental profile in highrisk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:363-367.
5. Gude M, Roberts C, Kalionis B, et al. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004;114:397-407.
6. Kahn B, Hobbins J, Galan H. Intrauterine Growth Restriction. In: Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008;198-219.
7. Murphy V, Smith H, Giles W, et al. Endocrine regulation of human fetal growth; the role of the mother, placenta and fetus. *Endocrine Reviews*. 2006;27:141-169.
8. Owen P, Osman I, Farrel T. Is there a relationship between fetal weight and amniotic fluid index? *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2002;20(1):61-63.
9. Tan T. Intrauterine growth restriction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2005;17:135-142.
10. Филиппов О. Плацентарная недостаточность: клиническое руководство по эффективной помощи. Москва, 2009;159.

## Sindrom premenstrual și dismenoree primară: caracteristici distinctive și particularități clinice

I. Mazur

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

Corresponding author: mazur\_ina@yahoo.com. Manuscript received June 26, 2012; revised August 17, 2012

### Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: distinctive characteristics and clinic features

The aim of this study was to elucidate characteristic peculiarities and clinic features between premenstrual syndrome and dysmenorrhea, given that these two cyclic diseases are often confused due to a common symptom – pelvic pain. The investigation of 135 women: 69 with dysmenorrhea, and 66 with premenstrual syndrome, resulted in marked differences and distinguished clinical features. The main distinctive feature involves the time when pelvic pain appears: in dysmenorrhea pelvic pain appears when the period begins, while the pain from premenstrual syndrome, which is usually not the only symptom, appears 2-7 days before the period begins and disappears when period starts.

**Key words:** premenstrual syndrome, dysmenorrhea, pelvic pain.

### Предменструальный синдром и дисменорея: дифференциальные отличия и клинические особенности

Целью данного исследования стало определение дифференциальных и клинических особенностей предменструального синдрома и дисменореи, т.к. эти два циклических синдрома часто путают из-за симптома тазовых болей, характерного для этих патологий. В результате исследования, в котором участвовали 135 женщин: 69 с дисменореей, и 66 с предменструальным синдромом, были установлены характерные отличия и клинические особенности. Основной отличительной особенностью является время появления боли в области таза: при дисменореи тазовая боль появляется с началом менструации, при предменструальном синдроме тазовая боль не является основным симптомом и появляется за 2-7 дней до менструации и исчезает, когда менструация начинается.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, дисменорея, тазовая боль.

### Introducere

Sindroamele ginecologice ciclice (premenstrual și dismenoreea primară) fac parte dintre cauzele frecvente de adresare la medicul obstetrician-ginecolog. La fiecare din aceste sindroame se observă diverse combinații de simptome patologice, gradul de manifestare al cărora poate varia considerabil. Totodată, durerea pelvină este simptomul comun și mereu dominant caracteristic, cât pentru dismenoreea primară, atât și pentru sindromul premenstrual, fiind cauza de condundare a acestor patologii diferite din punct de vedere clinic și patogenic [4, 8, 9].

Sindromul premenstrual (SPM) este caracterizat printr-un complex de simptome somatice și psiho-emoționale care apar cu 2-14 zile înainte de menstruație și dispar odată cu apariția ei. SPM se întâlnește la aproximativ 70-95% femei, SPM moderat – în 28-35% și 3-8% femei suferă de SPM sever, simptomele premenstruale fiind destul de pronunțate încât afectează capacitatea de muncă, relațiile interpersonale

și necesită asistență medicală. Frecvența SPM crește odată cu vârsta femeii, fiind mai mare la femei cu vârsta de 30-45 de ani [1, 4, 6]. Cu toate că, etiopatogenia nu este cunoscută pe deplin, cercetările anterioare confirmă implicarea fluctuațiilor ciclice hormonale și influența estrogenilor asupra sistemului hipotalamus-hipofiză [3].

Dismenoreea primară (menstruația însoțită de dureri pelvine) este un proces patologic ciclic, care se manifestă prin dureri pronunțate în regiunea inferioară a abdomenului în primele zile ale menstruației, asociat cu simptome neurovegetative și endocrine-metabolice. Incidența ei constituie 31-52% dintre femei de vârstă reproductivă, în 10-12% cazuri se manifestă ca un sindrom dolo și neurovegetativ pronunțat [1, 2]. Dismenoreea primară se întâlnește mai des la femei tinere (15-27 de ani) survine mai des la 12-24 de luni după menarhă. Dismenoreea primară se manifestă prin dureri pelvine pronunțate, cu caracter de colică care apar în prima zi a menstruației și durează 1-3 zile. Etiopatogenia nu este

cunoscută pe deplin, dar după părerea multor savanți, este cauzată de sinteza excesivă a Pg sau dereglarea sistemului de degradare a Pg în endometru, având drept rezultat ischemia și hipercontractibilitatea uterină [5].

Tendența de creștere a incidenței SPM și a dismenoreei primare între femeile tinere și confundarea frecventă a acestor patologii motivează efectuarea cercetării particularităților clinice în perspectiva stabilirii diagnosticului corect și administrării tratamentului patogenic potrivit.

**Obiectivele studiului** – determinarea diferențelor principale ale profilului clinic al SPM și dismenoreei primare.

### Material și metode

Studiul prezent s-a desfășurat în perioada ianuarie-aprilie, 2012 în cadrul secției ginecologice de ambulator, au fost incluse 135 de femei, dintre care – 69 de femei cu dismenoree primară și 66 de femei cu SPM. În studiu au fost incluse femei cu vârsta cuprinsă între 15-45 de ani, cu ciclu menstrual regulat (23-35 de zile), fără leziuni organice genitale sau cerebrale, care nu folosesc COC, nu sunt gravide sau după naștere (<6 luni). Diagnosticul SPM și a dismenoreei primare a fost stabilit în baza manifestărilor clinice (criteriilor de diagnostic) și examenului clinic [7]. Cu scop de a determina profilul manifestărilor clinice și caracteristicile medico-sociale ale participantelor, au fost folosite fișele medicale de ambulator și un chestionar individual complex și multidirecțional: vârsta, statutul social, studii, date anamnezice (patologii suportate genitale și extragenitale), funcția menstruală (menarha, ritmul și durata ciclului menstrual) și reproductivă, aspectele manifestărilor clinice (timpul apariției simptomelor legate de menstruație, durata și intensitatea lor); examenul clinic a inclus examenul general și ginecologic și USG organelor genitale, precum și Agenda menstruală completată timp de 2-3 cicluri menstruale consecutive [10].

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc). Prelucrarea statistică a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu scopul determinării diferenței dintre valorile medii s-a utilizat testul *t* și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când  $p < 0,05$ .

### Rezultate obținute

Vârsta pacientelor incluse în studiu a fost de la 15 până la 45 de ani; vârsta medie la femei cu SPM (n=66) a fost de  $32,75 \pm 1,8$  ani, iar vârsta medie la femei cu dismenoree primară (n=69) –  $23,5 \pm 2,08$  ani, fiind semnificativ mai mică ( $< 0,001$ ). Dintre toate participantele în studiu –  $78,7\% \pm 2,34$  fiind sexual active, atât cele cu SPM cât și cele cu dismenoree primară (tab. 1).

Anamneza patologiilor suportate (patologii neurologice, patologii endocrine și ale glandelor mamare, traume și operații suportate) nu a evidențiat diferențe semnificative între femei cu SPM, comparativ cu pacientele cu dismenoree primară. Analiza patologiilor ginecologice suportate sau asociate a demonstrat că  $32,75\%$  dintre paciente cu SPM menționează

asocierea dismenoreei, iar  $29\%$  dintre pacientele cu dismenoree primară semnalează simptome premenstruale moderate/severe. Din datele anamnezice diferența semnificativă este menționată la intervențiile chirurgicale ginecologice suportate anterior din cauza sarcinii extrauterine, chisturilor ovariene, proceselor inflamatorii acute – la  $8,2\%$  din femeile cu dismenoree primară, comparativ cu pacientele cu SPM –  $3,4\%$  (tab. 1).

Rezultatele examinării clinice și instrumentale nu au determinat patologii genitale, ale glandelor mamare și neurologice, astfel, a fost confirmat diagnosticul SPM sau dismenoreea primară.

Analiza funcției menstruale a demonstrat ciclul menstrual regulat în ambele grupuri, durata medie fiind de  $29,7 \pm 2,82$  zile la femei cu SPM, comparativ cu  $28,4 \pm 2,9$  la pacientele cu dismenoree primară ( $> 0,05$ ), vârsta medie la menarhă fiind de  $12,8 \pm 2,2$  ani la pacientele cu SPM și  $12,2 \pm 1,5$  ani la pacientele cu dismenoree primară ( $> 0,05$ ) (tab. 1).

Tabelul 1

### Caracteristicile generale al participantelor în studiu

	SPM (n = 66)	Dismenoree primară (n = 69)
<b>Vârsta medie, ani</b>	$32,75 \pm 1,8$	$23,5 \pm 2,08^*$
<b>Indicele masei corpului</b>	$23,45 \pm 3,62$	$22,2 \pm 2,66$
<b>Caracteristica ciclului menstrual</b>	$12,8 \pm 2,2$	$12,2 \pm 1,5$
<b>Menarha, ani</b>	$29,7 \pm 2,82$ (26-35)	$28,4 \pm 2,9$ (25-34)
<b>Durata ciclului menstrual, zile</b>	$5,3 \pm 1,5$	$5,1 \pm 1,3$
<b>Durata menstruației, zile</b>		
<b>Ciclu menstrual regulat</b>	98,2%	99,1%
<b>Patologii ginecologice suportate/asociate</b>	28,35%	26,75%
<b>Boala inflamatorie pelvină</b>	1,2%	3,2%
<b>Chist ovarian</b>	3,6%	1,45%
<b>Miom uterin</b>	1,2%	-
<b>Sterilitate</b>	4,8%	4,3%
<b>Dereglări menstruale (polimenoree)</b>		
<b>Intervenții chirurgicale ginecologice (sarcină extrauterină, chist ovarian, apoplexie ovariană, procese inflamatorii)</b>	3,4%	8,2%

\* $p < 0,001$

Analiza Agendelor Menstruale completate de către participantele în studiu a evidențiat particularități semnificative în profilul clinic al SPM și dismenoreei primare. Simptomul clinic dominant în dismenoreea primară este durerea în regiunea inferioară a abdomenului de intensitate diversă, cu caracter contractil, atunci când în SPM durerea pelvină este asociată cu alte manifestări algice (mastalgie și migrenă ciclică, artralgi etc). Debutul episodului clinic în SPM are loc

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7
<b>Menstruatia</b>											m	m	m	m	m		
<b>SPM</b>								d	d	d							
<b>Dismenoreea primară</b>											D	d					

Fig. 1. Zilele ciclului menstrual cu incidența maximă a durerii pelvine.

obligatoriu înainte de menstruație cu 2-7 zile (92,5% cazuri), atunci când debutul episodului clinic în dismenoreea primară coincide cu începutul menstruației sau cu cel mult 8-12 ore înainte de aceasta (96% cazuri). În SPM simptomele neuro-psihice sau vegeto-vasculare, în cele mai dese cazuri, apar cu 1-3 zile înainte de apariția simptomelor algice (durerilor pelvine). În dismenoreea primară durerea pelvină este mai pronunțată, comparativ cu durerea pelvină în SPM și este asociată cu grețuri, vomă, slăbiciuni, cefalee etc, aceste simptome apar pe fundalul durerii pelvine pronunțate și depind de intensitatea ei. Durata medie a episodului clinic în SPM este de  $3,8 \pm 2,22$  zile (2-7 zile), comparativ cu dismenoreea primară  $8 \pm 1,3$  ore (2-72 de ore), figura 1.

Debutul dismenoreei primare este la 1-3 ani după menarhă ( $74,6\% \pm 2,34$ ), comparativ cu SPM care se dezvoltă mai târziu, frecvența maximă  $53,4\% \pm 2,68$  fiind la vârsta de  $37,5 \pm 2,2$ . Durata medie a patologiei fiind de  $7,1 \pm 3,0$  ani (3-10 ani) în SPM și  $4,5 \pm 2,5$  ani (1-12 ani) în dismenoreea primară ( $< 0,05$ ).

### Concluzii

Așadar, în diagnosticul diferențial al SPM și al dismenoreei primare pot fi aplicate următoarele caracteristici:

Dismenoreea primară se dezvoltă, de regulă, la 1-4 ani după menarhă, mai bine zis, după instalarea ciclului menstrual ovulator, iar după naștere, intensitatea durerii pelvine se reduce; SPM se dezvoltă mai târziu, mai des după nașteri sau avorturi complicate, stres sau alți factori de risc.

În dismenoreea primară durerea este localizată în bazi-nul mic, durerea pronunțată este asociată cu grețuri, vomă, slăbiciuni, cefalee etc; în SPM sindromul algic este compus (mastalgie, cefalee, dureri pelvine și abdominale, artralgi etc), iar durerea pelvină nu este evidențiată.

În dismenoreea primară durerea pelvină apare odată cu menstruația sau cu 8-12 ore înainte; în SPM simptomele clinice apar cu 2-7 zile înainte de menstruație și remit sau dispar odată cu apariția ei.

În aproximativ 30% cazuri SPM și dismenoreea primară sunt patologii asociate, acest fapt confirmă prezența unor verigi patogenice comune la patologiiile respective, ținând cont de aceasta și aspectele enumerate mai sus, diagnosticul corect și conduita individuală determină eficacitatea și reușita tratamentului.

### Bibliografie

1. Paladi Gh. Ginecologie endocrinologică. Chișinău, 1999.
2. Абакарова П, Прилеская В, Межевитинова Е. Возможности микродозированного препарата Линдинет в терапии первичной дисменореи. *Российский Мед. Журнал*. 2005;13(17).
3. Балан В, Ильина Л. Предменструальный синдром. *Лечащий Врач*. 2008;3:55-59.
4. Басова ОН, Волков ВГ. Медико-социальная характеристика девушек-подростков с предменструальным синдромом. *Акушерство и гинекология*. 2011;8.
5. Майоров МВ. Альгодисменорея: патогенез, диагностика, лечение. *Провизор*. 2010;16.
6. Торчинов А, Барденштейн Л, Полухова Е, и др. Предменструальный синдром (вопросы патогенеза, клинической картины и лечения). *Гинекологическая эндокринология*. 2010;2(12).
7. American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG) 2004. ACOG Practice Bulletin 51. Premenstrual Syndrome: Chronic pelvic pain. Washington, DC; ACOG.
8. Johnson SR. Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, and Beyond: A Clinical Primer for Practitioners. *The Am Coll of Obs and Gyn*. 2004;104(4):845-859.
9. Li Ping Wong. Premenstrual Syndrome and Dismenorrhea: Urban-Rural and Multiethnic Differences in Perception, Impacts and Treatment Seeking. *North Am Society for Pediatric and Adolesc Gyn*. 2011;1-6.
10. Mortola JF, Girton L, Beck L, et al. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple prospective and reliable instrument: the calendar of premenstrual experiences. *Obs. Gyn*. 1990;76:302-307.



## Особенности клинического течения рино-синцитиальной вирусной инфекции у детей грудного возраста

А. Давид

Department of Pediatrics, University Clinic No 1, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
7, S. Lazo Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: aladavid01@gmail.com. Manuscript received May, 24, 2012; revised August 17, 2012

A. David

### Features of clinical course in rhino-syncytial viral infection in infants

Acute respiratory viral infections are a serious problem of health care in many regions of the world, in connection with their wide spreading and significant social-economic damage. The high-risk group of patients includes infants. ARVI is the most common cause of infant death among infectious disease. In infancy the most severe clinical course has influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, but in the first year of life – respiratory-syncytial viral infection. And in certain years RSV caused 31-40% of all ARVI, affecting mainly infants. During study was revealed seasonal peak of RSV in infants, which was increasing february-april and november-december. In RSV infections in infants were prevalent affections of low respiratory tract: obstructive bronchitis and bronchiolitis. Diseases had mild to severe clinical course.

**Key words:** rhino-syncytial viral infection, seasonal peak, clinical forms, infants.

### Реферат

Острые респираторные вирусные инфекции являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира, в связи с их широкой распространенностью и наносимым ими значительным социально-экономическим ущербом. К группе высокого риска относятся дети грудного возраста, у которых данные заболевания стоят на первом месте среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний. В детском возрасте наиболее тяжело протекают грипп, парагрипп, аденовирусная, а на первом году жизни – респираторно-синцитиальная вирусные инфекции. Причем, в отдельные годы РС-вирус вызывал до 31-40% всех ОРЗ, поражая преимущественно детей грудного возраста. В процессе исследования, был выявлен сезонный пик РСВ-инфекции у детей грудного возраста, который возрастал в феврале-апреле и в ноябре-декабре. При РСВ инфекции у детей грудного возраста преобладали поражения нижних дыхательных путей, а именно, обструктивный бронхит и бронхиолит. Заболевания протекали в средней и тяжелой формах заболевания.

**Ключевые слова:** рино-синцитиальная вирусная инфекция, сезонный пик, клинические формы, дети грудного возраста.

### Актуальность темы

Острые респираторные вирусные инфекции являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира, в связи с их широкой распространенностью и наносимым ими значительным социально-экономическим ущербом [10]. Несмотря на широко проводимые меры по профилактике ОРВИ, заболеваемость ими продолжает расти [9]. К группе высокого риска относятся дети грудного возраста, у которых данные заболевания стоят на первом месте среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний [2]. В детском возрасте наиболее тяжело протекают грипп, парагрипп, аденовирусная, а на первом году жизни респираторно-синцитиальная вирусные инфекции. Причем, в отдельные годы РС-вирус вызывал до 31-40% всех ОРЗ, поражая преимущественно детей грудного возраста [1].

Респираторно-синцитиальный вирус один из наиболее распространенных на планете, приблизительно 80-90% детей инфицируются им. Однако только у 10-40% из этих детей развиваются поражения нижних отделов дыхательного тракта. У детей, госпитализированных по поводу РСВ инфекции на первом году жизни, в дальнейшем наблюдалось увеличение эпизодов экспираторной одышки, вплоть до 10 лет жизни [5, 6].

Тяжелая РСВ инфекция наблюдается у детей с имму-

нодефицитными состояниями. Они проводят, в среднем, в 2 раза больше времени в больницах, чем другие пациенты с РСВ инфекцией [3, 7].

Смертность детей, госпитализированных с РСВ инфекцией, менее 1%. У грудных детей с хроническими заболеваниями легких (бронхолегочная дисплазия), врожденными пороками сердца или глубоко недоношенных, госпитализированных по поводу РСВ инфекции, смертность может достигать 3-5% [4].

Вирусные инфекции нередко осложняются бактериальной инфекцией, значительно ухудшая состояние ребенка [8].

Для ОРВИ, в целом, характерна наиболее высокая заболеваемость в холодное время года. Подъем начинается с октября, пик приходится на февраль, а спад происходит к апрелю. Однако, у каждого возбудителя свои сезонные особенности пика заболеваемости [10].

До настоящего времени утвердилось мнение о том, что у детей РС-вирус является причиной ринитов, рино-фарингитов, острых средних катаральных отитов, стенозирующих ларинготрахеитов, острых бронхитов, бронхиолитов, пневмоний, а также может быть причиной обострения хронического бронхита.

Инкубационный период составляет 3-7 дней. Основные клинические формы зависят от возраста: у детей



первого года жизни чаще наблюдаются бронхиолиты и обструктивный бронхит.

Течение заболевания, в случае острого начала, сходно с таковым при гриппе; при более постепенном развитии – с парагриппом [11].

Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести течения. В легких случаях оно ограничивается несколькими днями, в тяжелых – затягивается на несколько недель, а его последствия могут сохраняться всю жизнь, существенно ухудшая качество жизни [6, 11].

Степень тяжести заболевания определяется в зависимости от выраженности клинических проявлений инфекции и степени затруднения дыхания.

Воспаление верхних (ВДП) и нижних (НДП) дыхательных путей представлены при этой инфекции неодинаково. Преобладает доля воспалительных поражений НДП – 73,1%. Среди всех клинических форм преобладает доля бронхитов, причем доля обструктивного бронхита составляет 74,5%, острого бронхита – 25,5%.

Тип А РС-вируса, по литературным данным, вызывает более тяжелые формы заболевания, чем тип В, что оценивалось по длительности заболевания и тяжести респираторного синдрома. Тип А чаще является причиной бронхиолита, а тип В – пневмонии [4, 11].

Высокий риск заболеваемости (75%) РСВ-инфекцией у детей грудного возраста, протекающей тяжело, с развитием бронхиолитов и пневмоний, с вероятным летальным исходом или развитием бронхиальной астмы, с ее влиянием на качество жизни пациентов, делает актуальным дальнейшее исследование этого заболевания.

**Цель:** выявление особенностей клинического течения РСВ-инфекции у детей грудного возраста.

#### **Задачи:**

1. Выявление сезонного пика РСВ инфекции у детей грудного возраста.
2. Выявление клинических проявлений при РСВ-инфекции у детей грудного возраста.
3. Выявление особенностей клинического течения РСВ-инфекции у детей грудного возраста.

### **Материал и методы**

Для анализа клинической картины РСВ инфекции, были обследованы дети, госпитализированные в 1 отделение «Острые респираторные заболевания детей грудного возраста» Университетской Клиники ДКМВ №1.

Всех больных обследовали на выявление антигенов РСВ инфекции. Для выявления РС-вируса проводили забор материала из полости носа (нижний носовой ход, наружная стенка носа) и зева (небные миндалины, передние дужки, задняя стенка глотки) одноразовыми зондами с ватными тампонами и помещали в отдельные пробирки, содержащие 1 мл транспортной среды. После взятия мазков пробирки замораживали и хранили до проведения анализа.

Дети также были обследованы согласно национальным стандартам страховой медицины. По необходимости проводили нейросонографию и ультрасонографию внутренних органов. Все дети были проконсультированы врачом оториноларингологом. При необходимости – физиотерапевтом и невропатологом. Статистическая обработка полученных данных была произведена по методу „Student”.

### **Результаты и обсуждения**

Было выявлено 60 пациентов с лабораторно подтвержденной РСВ инфекцией. РСВ инфекция возрастала в феврале-апреле и в ноябре-декабре. Таким образом, частота выявляемости РСВ инфекции в зимние месяцы составила от 10% до 18,33%. Весной, в марте, подобная тенденция еще сохранялась. С апреля до октября месяца РСВ инфекция проявлялась реже, чем в остальные месяцы. Подобная картина повторилась осенью, когда в ноябре РС-вирус увеличил свою циркуляцию до 30% (рис. 1).

РСВ-инфекция выявлена у детей в возрасте с 1 месяца, 1 день до 6 месяцев в  $51 \pm 0,76$  (85%) случаев и у детей от 7 до 12 месяцев в  $9 \pm 0,43$  (15%) случаев (рис. 2).

В исследование было включено 60 детей, среди них девочек было  $22 \pm 0,48$  (36,66%) и  $38 \pm 0,24$  (63,33%) мальчиков (рис. 3).

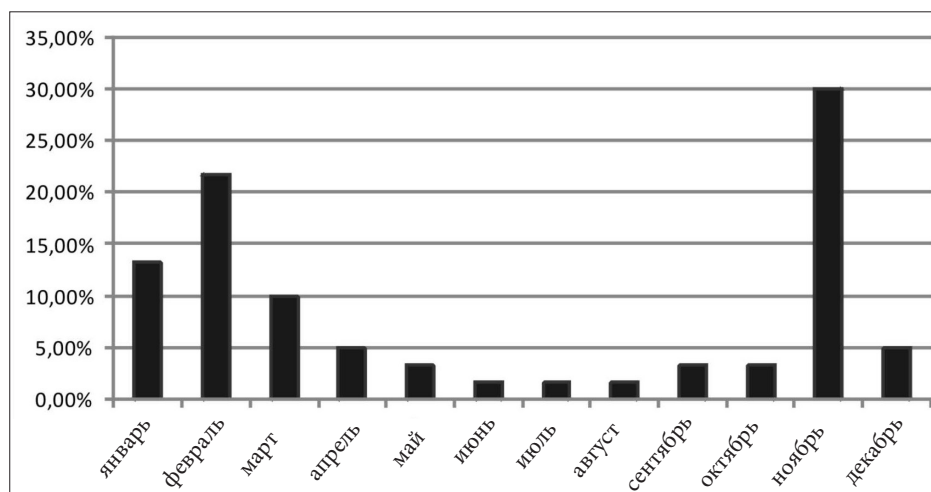


Рис. 1. Сезонный пик РСВ инфекции у детей грудного возраста.

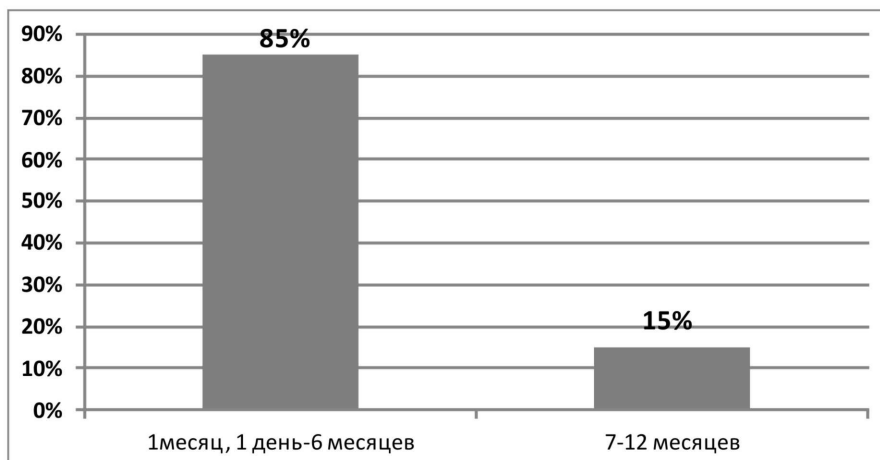


Рис. 2. Частота заболевания РСВ инфекцией у детей в возрасте 1 месяц, 1 день-6 месяцев и 7-12 месяцев.

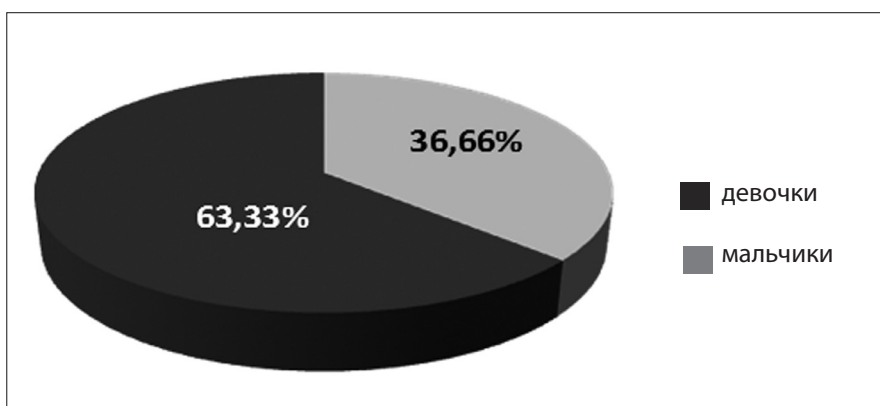


Рис. 3. Соотношение поражения РСВ инфекцией мальчиков и девочек грудного возраста.

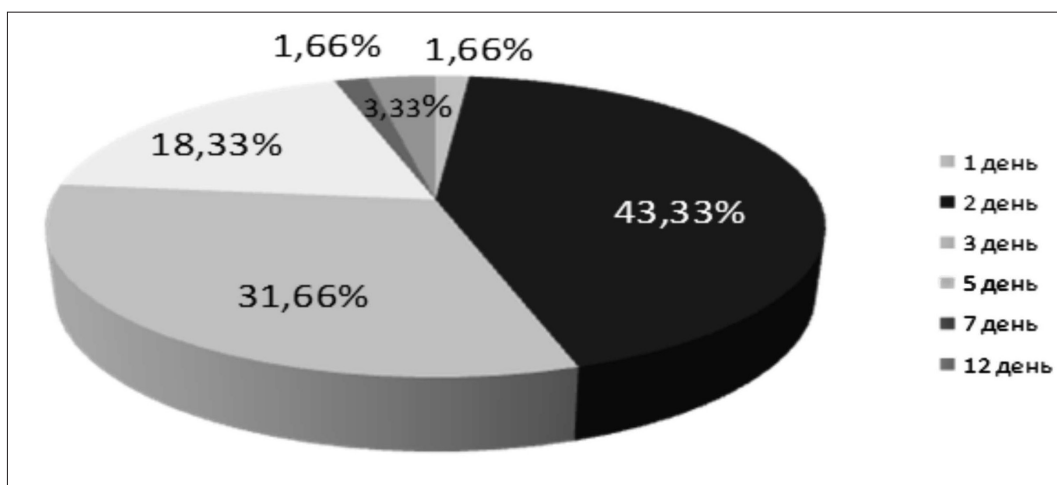


Рис. 4. День госпитализации от начала заболевания РСВ инфекцией детей грудного возраста.

Большинство больных,  $57 \pm 0,96$  (95%) детей поступило в стационар с 1 по 6 день от начала заболевания. На 1 день заболевания поступил  $1 \pm 0,16$  (1,66%) ребенок, на 2 день –  $26 \pm 0,44$  (43,33%) детей, на 3 день –  $19 \pm 0,49$  (31,66%) детей, на 5 день –  $11 \pm 0,46$  (18,33%) детей, на

7 день –  $1 \pm 0,16$  (1,66%) ребенок, на 12 день –  $2 \pm 0,22$  (3,33%) детей (рис. 4).

Наиболее часто встречаемые жалобы, при заболевании РСВ инфекцией детей грудного возраста, описаны ниже (рис. 5).

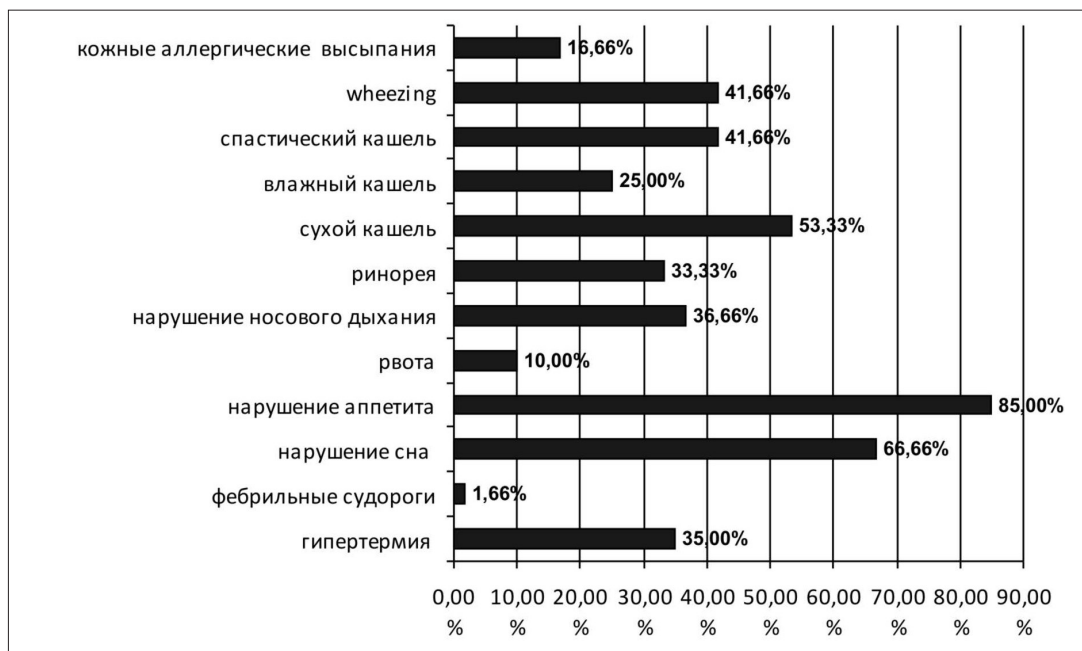


Рис. 5. Наиболее часто встречаемые жалобы при заболевании РСВ инфекцией детей грудного возраста.

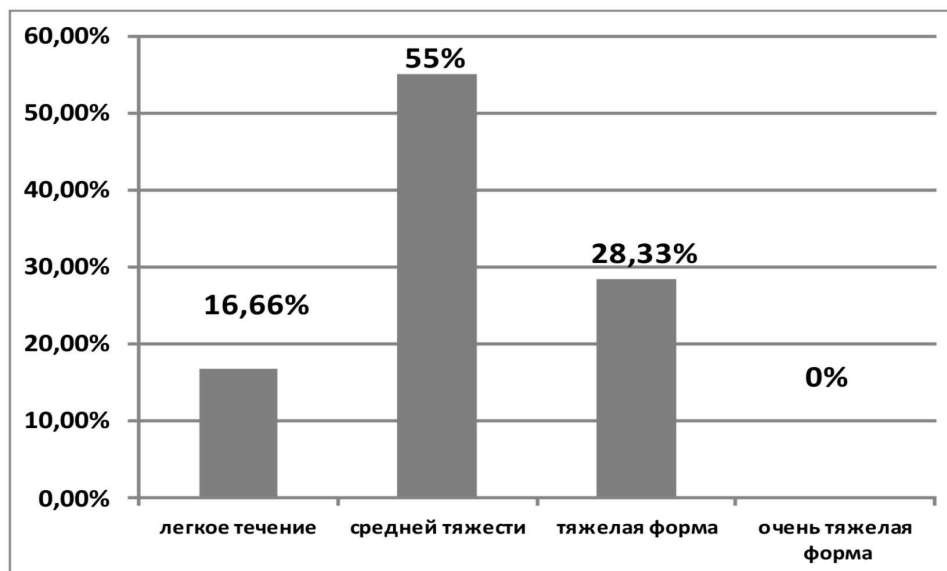


Рис. 6. Течение РСВ инфекции у детей грудного возраста.

У  $32 \pm 0,33$  (52,33%) детей отмечалось острое начало заболевания, с повышением температуры тела и кашлем одновременно. При повышении температуры тела  $25 \pm 0,46$  (41,66%) детей были капризны, а у  $15 \pm 0,49$  (25%) детей наблюдалось отсутствие аппетита.

На фоне нормальной температуры тела заболевание протекало у  $28 \pm 0,41$  (46,66%) детей, с субфебрильной температурой тела – у  $11 \pm 0,46$  (18,33%) детей. Гипертермия была выявлена у  $21 \pm 0,49$  (35%) ребенка. Фебрильные судороги были в  $1 \pm 0,16$  (1,66%) случае.

Нарушение сна было в  $40 \pm 0,35$  (66,66%) случаях, сон без особенностей – в  $20 \pm 0,49$  (33,33%) случаях. Нарушение аппетита было в  $51 \pm 0,76$  (85%) случае, присутствие аппетита – в  $9 \pm 0,43$  (5%) случаях. Присутствие рвоты было в  $6 \pm 0,37$  (10%) случаях, отсутствие рвоты – в 54

$\pm 0,86$  (90%) случаях. Нарушение стула было в  $3 \pm 0,27$  (5%) случаях, стул без изменений – в  $57 \pm 0,96$  (95%) случаях. Носовое дыхание было затруднено в  $22 \pm 0,48$  (36,66%) случаях и было свободным – в  $3 \pm 0,27$  (5%) случаях. Присутствие носовых выделений было в  $20 \pm 0,49$  (33,33%) случаях, отсутствие – в  $18 \pm 0,5$  (30%) случаях. Сухой кашель был в  $32 \pm 0,31$  (53,33%) случаях, влажный кашель – в  $15 \pm 0,49$  (25%) случаях.

Wheezing и спастический кашель были зарегистрированы у  $25 \pm 0,46$  (41,66%) детей, соответственно. Аллергические высыпания на теле были в  $10 \pm 0,44$  (16,66%) случаях, отсутствие кожных высыпаний – в  $50 \pm 0,73$  (83,33%) случаях.

Акроцианоз присутствовал в  $47 \pm 0,63$  (78,33%) случаях.

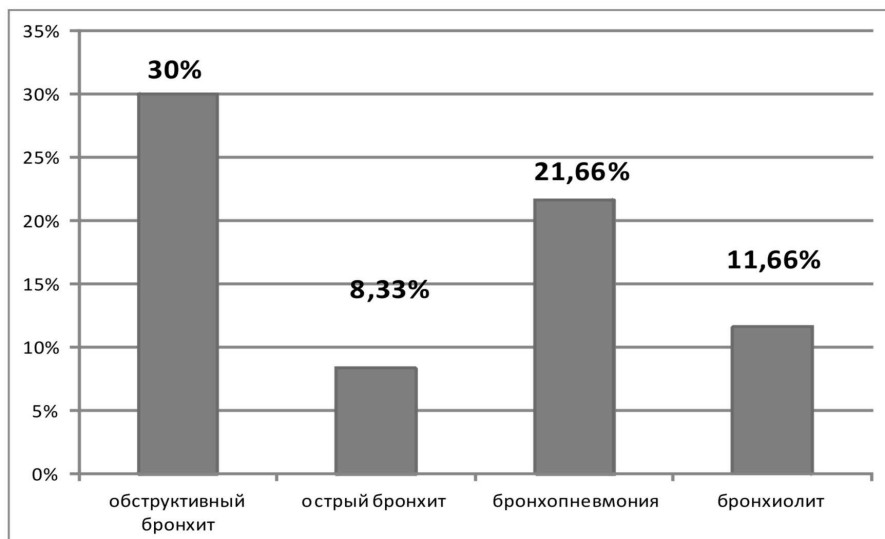


Рис. 7. Радиологически подтвержденные диагнозы при РСВ инфекции у детей грудного возраста.

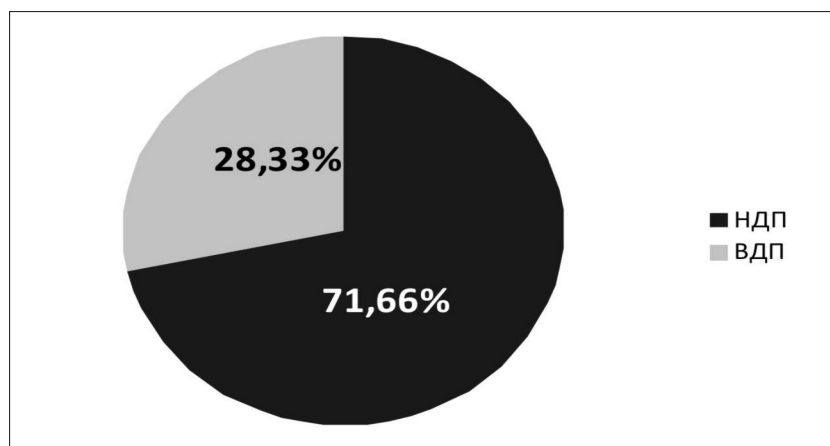


Рис. 8. Соотношение поражения верхних и нижних дыхательных путей при РСВ инфекции у детей грудного возраста.

Кожа с мраморным рисунком была в  $13 \pm 0,48$  (21,66%) случаях.

Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания выявили в  $13 \pm 0,48$  (21,66%) случаях.

Экспираторная одышка была в  $8 \pm 0,41$  (13,33%) случаях.

В  $10 \pm 0,44$  (16,66%) случаях были выявлены сухие, а в  $8 \pm 0,41$  (13,33%) – влажные хрипы.

Легкое течение заболевания встречалось у  $10 \pm 0,44$  (16,66%) детей.

Средней тяжести патология была в  $33 \pm 0,27$  (55%) случаях.

Тяжелая форма РСВ инфекции была в  $17 \pm 0,49$  (28,33%) случаях.

Очень тяжелой формы заболевание не наблюдалось ни у одного обследуемого ребенка (рис. 6).

Дети были обследованы согласно стандартам страховой медицины (рис. 7).

Радиографию легких провели у  $43 \pm 0,48$  (71,66%) детей. По результатам радиографии были выявлены: острый бронхит у  $5 \pm 0,34$  (8,33%) детей, обструктивный бронхит

– у  $18 \pm 0,5$  (30%) детей, бронхопневмония – у  $13 \pm 0,48$  (21,66%) детей, бронхиолит – у  $7 \pm 0,39$  (11,66%) детей.

Воспаление верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП) представлены в этой инфекции неодинаково. Преобладала доля воспалительных поражений НДП-71,66% (рис. 8).

У  $17 \pm 0,49$  (28,33%) детей было выявлено поражение ВДП, из которых у  $11 \pm 0,46$  (18,33%) детей отмечался ринофарингит, а у  $6 \pm 0,37$  (10%) детей был выявлен фарингит (рис. 9).

Среди всех клинических форм, при поражении НДП, преобладала доля бронхитов, которые были выставлены, как диагноз, в  $23 \pm 0,48$  (38,33%) случаях. Причем, доля обструктивного бронхита среди них составила  $18 \pm 0,5$  (30%) случаев, острого бронхита –  $5 \pm 0,34$  (8,33%) случаев. Бронхопневмония была выявлена у  $13 \pm 0,48$  (21,66%) детей, бронхиолит – у  $7 \pm 0,39$  (11,66%) детей (рис. 10).

Анемия была выявлена у  $28 \pm 0,39$  (48,33%) детей, токсико-аллергический дерматит – у  $13 \pm 0,46$  (18,33%) детей, инфекция мочевыводящих путей – у  $12 \pm 0,47$  (20%) детей. У  $8 \pm 0,41$  (13,33%) детей был установлен диагноз



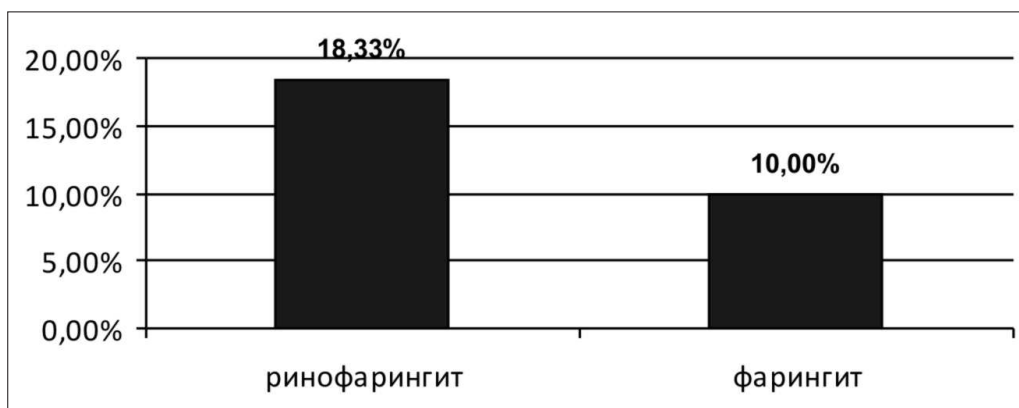


Рис. 9. Клинические формы при поражении ВДП РСВ инфекцией у детей грудного возраста.

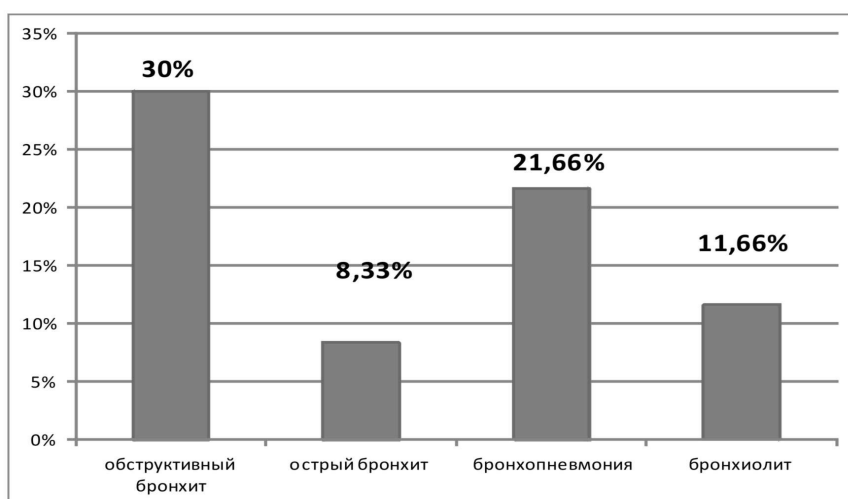


Рис. 10. Клинические формы при поражении НДП РСВ инфекцией у детей грудного возраста.

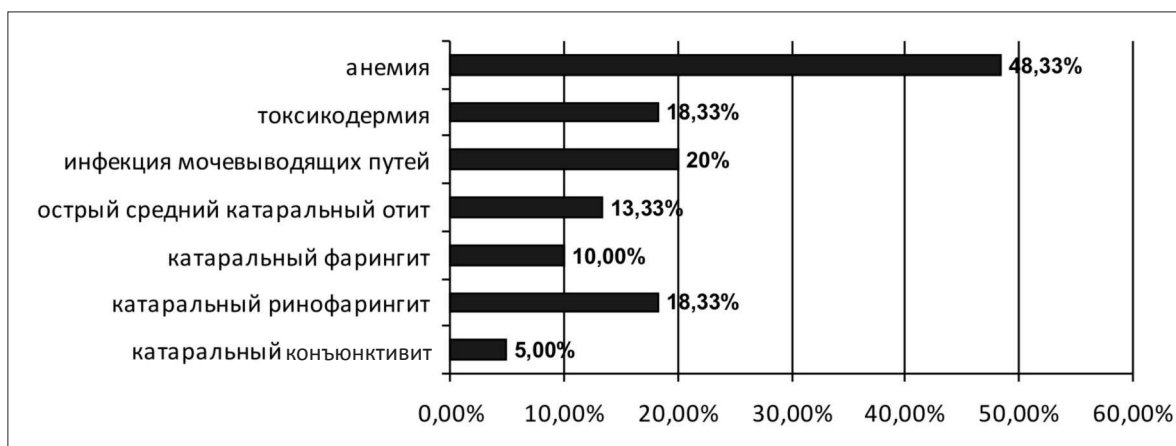


Рис. 11. Сопутствующие патологии РСВ инфекции у детей грудного возраста.

острый средний катаральный отит, у  $3 \pm 0,27$  (5%) детей – катаральный конъюнктивит, у  $11 \pm 0,46$  (18,33%) детей – выявили катаральный ринофарингит, у  $6 \pm 0,37$  (10%) детей – катаральный фарингит (рис. 11).

Осложнениями основного диагноза являлись: токсический гепатит, токсическая энцефалопатия, гепатоспленомегалия в  $5 \pm 0,34$  (8,33%) случаях, соответственно (рис. 12).

В  $43 \pm 0,48$  (71,66%) случаях была назначена антибиотикотерапия.

Бронходилататоры (Сальбутамол, Вентолин) были назначены  $38 \pm 0,24$  (63,33%) детям.

Муколитики (Амброксол) был назначен в  $9 \pm 0,43$  (15%) случаях.

Физиотерапия, в виде щелочных ингаляций, была проведена в  $11 \pm 0,46$  (18,33%) случаях, а  $6 \pm 0,37$  (10%)

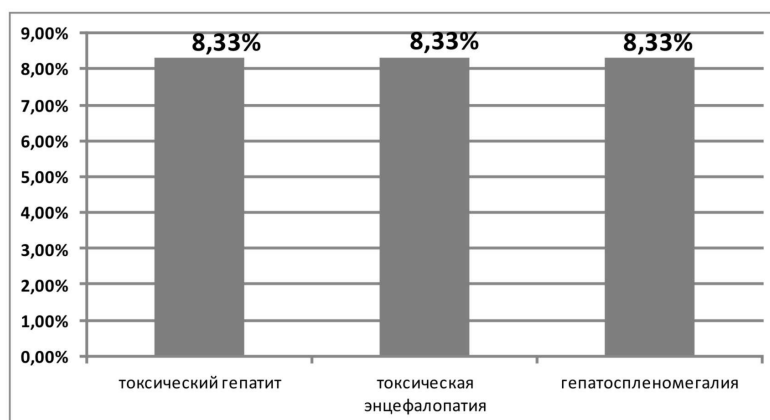


Рис. 12. Осложнения основного диагноза при РСВ инфекции у детей грудного возраста.

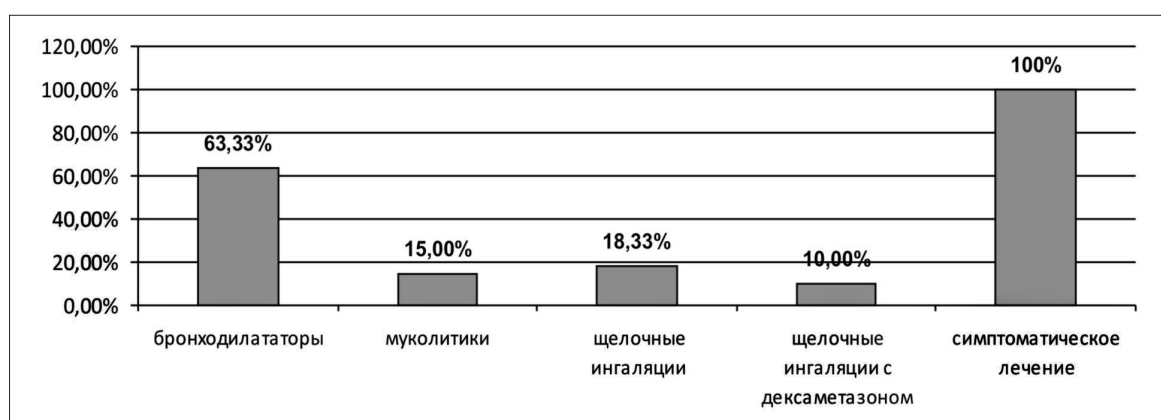


Рис. 13. Лечение, назначенное детям грудного возраста при РСВ инфекции.

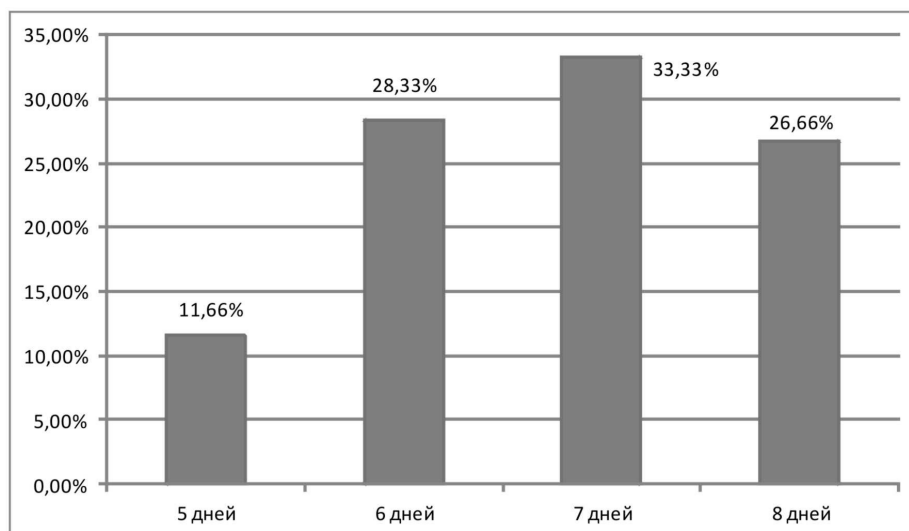


Рис. 14. Длительность стационарного лечения детей грудного возраста с РСВ-инфекцией.

детям были назначены щелочные ингаляции с дексаметазоном.

При всех  $60 \pm 1,05$  (100%) клинических формах РСВ инфекции применяли симптоматическое лечение (рис. 13).

Длительность стационарного лечения в стационаре было 5 дней – у  $7 \pm 0,39$  (11,66%) детей, 6 дней – у  $17 \pm 0,49$  (28,33%) детей, 7 дней – у  $20 \pm 0,49$  (33,33%) детей, 8 дней – у  $16 \pm 0,49$  (26,66%) детей (рис. 14).

### Выводы

1. Был выявлен сезонный пик РСВ инфекции у детей грудного возраста. РС-вирус возрастал в феврале-апреле, и в ноябре- декабре.

2. При РСВ инфекции у детей грудного возраста преобладали поражения нижних дыхательных путей, а именно, обструктивный бронхит и бронхиолит.

3. У детей грудного возраста, при РСВ инфекции, преобладали средняя и тяжелая формы заболевания.

### Литература

1. Handforth Jenny, Sharland Mike, Friedland Jon S. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ*. 2004;328:1026-1027.
2. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-598.
3. Piedimonte GRSV. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2003;22(2 Suppl.):66-75.
4. "Respiratory Syncytial Virus". CDC, Respiratory and Enteric Viruses Branch. Reviewed on October 17, 2008.
5. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane.Database.Syst.Rev*. 2007. CD000181.
6. Кривицкая ВЗ. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. *Цитокины и воспаление*. 2004;3:34-40.
7. Кривицкая ВЗ. Иммунопатология при РС-вирусной инфекции. Сб. Докл. тез. межд. конф. Актуальные вирусные инфекции – теоретические и практические аспекты. С-П., 2004:58-64.
8. Мартынова ИА, Родионова ОВ, Кветная АС. Принципы терапии осложненного течения респираторно-вирусных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2004;4:38-44.
9. Селькова ЕП. Профилактика респираторных заболеваний в период эпидемического подъема. М., 2003:1-25.
10. Семенов БФ, Гервазиева ВБ, Сверановская ВВ. Распространенность и структура ОРВИ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002;5:78-84.
11. Чешик СГ, Вартачан РВ. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. *Детские инфекции*. 2004;1:43-49.

## Produsele finale ale glicării și elasticitatea arterelor periferice în insuficiența cardiacă

L. Ciobanu, \*V. Cobeț, N. Ciobanu, M. Popovici

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology  
20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received May, 24, 2012; revised August 17, 2012

### Advanced glycation products and peripheral artery elasticity in heart failure

Advanced glycation and products (AGEs) are modifications of proteins or lipids that become nonenzymatically glycosylated and oxidized after contact with mono-sugars. Binding to specific cell receptors they lead to cross-link formation basically of the large matrix proteins such as collagen and elastin resulting in increased stiffness of the vasculature. By this reason we evaluated the AGEs circulating levels and artery elasticity indices in heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. In hypertensive patients with diastolic dysfunction AGEs level elevated 2.5 times while elasticity value of large and smooth arteries decreased by 54 and 46% respectively. Systolic dysfunction was associated with AGEs rising 2.9 times and smooths elasticity index diminution by almost 30%. Hence, the AGEs can be used as a predictor of vascular stiffening and remedies of glycation inhibition may be useful in heart failure treatment.

**Key words:** advanced glycation products, artery elasticity, heart failure.

### Конечные продукты гликирования и эластичность периферических артерий при сердечной недостаточности

Конечные продукты гликирования (КПГ) представляют собой модифицированные белки или липиды, образующиеся при неферментативной гликации и способствующие формированию связей, в основном, белков интерстиция, коллагена и эластина, что приводит к увеличению ригидности сосудов. В этой связи мы определили уровень КПГ в крови и показатели эластичности периферических артерий при сердечной недостаточности. У гипертензивных больных с диастолической дисфункцией уровень КПГ был повышен в 3,5 раза, в то время как показатели эластичности больших и малых артерий снизились на 54 и 46% соответственно. Систолическая дисфункция сопровождалась увеличением КПГ в 2,9 раза и уменьшением эластичности малых артерий на 30%. КПГ могут быть рассмотрены как предиктор ригидности сосудов, а средства ингибирующие гликирование – как препараты для лечения сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** конечные продукты гликирования, эластичность артерий, сердечная недостаточность.

### Introducere

Produsele finale ale glicării (PFG) sunt moleculele formate în sânge, cât și intracelular în cadrul reacției Maillard, un proces non-enzimatic de formare a legăturilor strânse dintre carbohidrați (glucoză, fructoză, zaharoză) și reziduurile amine libere ale moleculelor de proteine, lipide și acizii nucleici. Un proces similar este cunoscut sub numele de reacție de glicoli-

zare, care decurge, însă, sub control enzimatic. Produsele inițiale ale glicării sunt bazele Schiff, care spontan se rearanjează în produsul Amadori (sau hemoglobina A<sub>1C</sub>).

Sursele principale care determină acumularea PFG în organismul uman sunt: 1) sinteza lor endogenă exagerată și 2) ingestia PFG exogene, formate în timpul preparării alimentelor proteice în prezența glucidelor și lipsa de apă, care

previne formarea legăturilor proteină-carbohidrat. Semnificația fiziopatologică a glicării proteice în evoluția bolilor cardiovasculare este definită de următoarele oportunități:

- Nivelurile PFG sunt notabil elevate în diabetul zaharat (factor de risc cardiovascular important) și se majorează odată cu vârsta, deși formarea lor este dovedită deja în perioada ontogenezei uterine [1].
- PFG induce fosforilarea moezinei, radixinii și ezrinei (proteinele citoscheletului endoteliului vascular, care asigură legătura F-actinei cu proteinele membranare), ce rezultă în disfuncția și alterarea celulei endoteliale. Blocarea receptorilor specifici RAGE, cât și inhibiția factorilor p21 și p38 atenuează acest proces [2].
- Rata metabolizării PFG este foarte joasă, fapt care determină o semiviață a acestora pe măsura ratei de înnoire a proteinelor interstițiale ale miocardului și peretelui vascular, în primul rând, a colagenului. Eliminarea PFG din organism se realizează prin intermediul endocitozei la nivelul celulelor sinusoidale hepatice sinusoidale Kupffer [3].
- Prin intermediul receptorilor RAGE, localizați și în media musculară vasculară, PFG condiționează formarea legăturilor rigide dintre moleculele de colagen și elastină din matricea extracelulară, drept consecință urmând creșterea rigidității (*stiffness*-ului) peretelui arterelor sistemice, coronariene și cerebrale). Astfel, PFG endogene sau exogene sunt direct implicate în procesul de remodelare vasculară. Totodată, reorganizarea structurală a fibrelor de colagen din interstițiul vascular sub acțiunea PFG condiționează formarea micro- și macroanevrismelor [1, 4]. Aminoguanidina, un inhibitor al formării PFG, previne retinopatia diabetogenă și accidente vasculare cerebrale [1, 5].
- Cercetările clinico-experimentale demonstrează că PFG activează stresul oxidativ grație sintezei *per se* a speciilor reactive de oxigen, stimulează expresia citokinelor și induce apoptoza celulară (efecte mediate prin receptorii RAGE cantonați pe monocite, macrofagi și cardiomiocite), augmentează rigiditatea diastolică a miocardului și compromite funcția cardiacă, determinând agravarea evoluției insuficienței cardiace (IC), iar nivelurile circulante ale PFG și receptorilor lor se estimează drept predictor al mortalității cardiovasculare [6].

Deși impactul elevării nivelurilor tisulare și circulante ale PFG asupra sistemului cardiovascular este pe larg studiat în diabetul zaharat (în special tip II) și senescență, rolul acumulării PFG în remodelarea vasculară și miocardică în absența afecțiunilor diabetogene necesită explorări suplimentare și dovezi iminente, dat fiind faptul că stresul oxidativ și citokinele proinflamatorii, sunt nu numai mecanisme patogenetice de afectare a vasului și cordului, dar și factori de activare a glicării non-enzimatice. Pe de altă parte, acțiunea excesului de PFG este proiectată predilect asupra proteinelor matricei extracelulare în detrimentul sistemului intrinsec de reglare a funcției lusitrope a miocardului și, îndeosebi, a complianței vasculare. R. Semba și colab. (2009) relatează că nivelul seric

al lizin-carboximetilului, un reprezentant al PFG, se corelează direct cu viteza undei pulsatile aortice la persoanele vârstnice [7]. Majorarea vitezei undei pulsatile semnifică în plan funcțional reducerea complianței arterelor de calibr mare și un indicator al remodelării vasculare periferice, care asociază evoluția insuficienței cardiace. Conceptul contemporan vizează fiziopatologia IC pe palierul continuum-ului vas-cord-vas, în cadrul căruia funcția pompei periferice este periclitată pe fundalul activării neuroendocrine inerente disfuncției diastolice și/sau sistolice a ventriculului stâng (VS), iar funcția de pompă a VS este compromisă și prin creșterea postsarcinii, determinată de remodelarea arterelor periferice, în primul rând, de calibr mic sau rezistive.

În estimarea complianței vasculare periferice și-au dovedit utilitatea indicii elasticității arterelor mari și mici determinați conform principiului de analiză a parametrilor vitezei undei pulsatile propagate de la VS în arterele de conduită și ulterior spre arterele rezistive și sistemul periferic microcirculator. În cadrul mai multor studii multicentrice Europene și Americane s-a demonstrat că micșorarea valorilor indicilor de elasticitate asociază disfuncția endotelială și modificările structurale ale peretelui vascular inerente senescenței, aterosclerozei, diabetului zaharat etc. Sunt abordate ipoteze, potrivit cărora reducerea sau accentuarea declinului elasticității arterelor periferice poate fi o repercusiune a disfuncției cardiace, care declanșează activarea neuroendocrină, paracrină, autocrină, a stresului oxidativ și răspunsului inflamator. La rândul său, diminuarea elasticității arterelor periferice afectează sistemul de control al rezistenței vasculare periferice, solicitând angrenarea reglării homeometrice a cordului care în IC dispune de rezerve funcționale limitate. Prin urmare indicii elasticității arterelor periferice pot avea valoare predictivă semnificativă privind estimarea insuficienței cardiace care evoluează pe patul disfuncției diastolice sau sistolice asociate cu periclitarea funcției lusitrope a VS. Evaluarea în acest context a nivelurilor circulante ale PFG este conceptual importantă în vederea aprecierii rolului patogenetic al acestora în afectarea elasticității arterelor periferice, precum și al fiabilității diagnostice, prognostice și eficienței terapeutice a remediilor ce modulează activitatea glicării non-enzimatice și valorile cantitative ale PFG.

**Scopul** acestui studiu a constat în evaluarea nivelurilor circulante ale PFG și a indicilor elasticității arterelor periferice mari și mici la pacienții cu insuficiență cardiacă.

### Material și metode

Valorile cantitative serice ale PFG s-au determinat la 22 de pacienți (bărbați, vârsta cuprinsă între 54 și 59 de ani) cu disfuncție diastolică a VS, determinată de hipertrofia miocardului dezvoltată pe fundalul hipertensiunii arteriale, precum și la 28 de pacienți (bărbați, vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani) cu disfuncție sistolică a VS care au suportat infarct miocardic cu unda Q. Cu valorile serice ale PFG determinate la 17 persoane sănătoase (lotul de referință) s-au comparat indicii decelați în IC.

Valorile indicelui elasticității arterelor periferice mari (C1) și mici (C2) s-au apreciat la toți pacienții cu IC prin interme-



diul dispozitivului CVProfilor<sup>®</sup> HDI/Pulse Wave (CR-2000) (HDI Minnesota). Rezultatele obținute s-au comparat cu indicii normali acceptați pentru sex și vârstă de către Asociația Americană de Cardiologie (tab. 1).

Indicele elasticității arterelor mari (conductive) reprezintă

inter-relația dintre scăderea presiunii și scăderea volumului sangvin în patul arterial în timpul componentului exponențial al distribuției presiunii diastolice:

$$C1 = \Delta V / \Delta P \text{ (ml/mm Hg x 10)}$$

Indicele elasticității arterelor mici (rezistive) denotă relația

Tabelul 1

Ghidul american de elasticitate arterială la bărbați

Vârsta (ani)	Arterele mari Indicele C <sub>1</sub> (ml/mm Hg x 10)			Arterele mici Indicele C <sub>2</sub> (ml/mm Hg x 100)		
	Anormal	Limita	Normal	Anormal	Limita	Normal
15 – 19	< 10	10 – 17	> 17	< 6	6 – 9	> 9
20 – 29	< 9	9 – 16	> 16	< 6	6 – 8	> 8
30 – 39	< 8	8 – 14	> 14	< 6	6 – 8	> 8
40 – 49	< 7	7 – 12	> 12	< 5	5 – 7	> 7
50 – 59	< 6	6 – 11	> 11	< 5	5 – 7	> 7
60 – 69	< 5	5 – 10	> 10	< 4	4 – 6	> 6
> 70	< 5	5 – 9	> 9	< 4	4 – 5	> 5

dintre modificarea presiunii oscilatorii și volumul oscilator, în jurul distribuției oscilatorii a presiunii în diastolă:

$$C2 = \Delta V / \Delta P \text{ (ml/mm Hg x 100)}$$

Odată cu indicii C1 și C2 s-au estimat și valorile tensiunii arteriale pulsatile (TAP) și rezistenței vasculare periferice (RVP).

Analiza de contur a undei pulsatile potrivit principiului sfigmografiei în cadrul atestării indicilor C1, C2, TAP și RVP a solicitat următoarele aranjamente metodologice:

1. Odihna în condiții confortabile, în cadrul unui regim termic adecvat nu mai puțin de 10 minute până la procedura de măsurare.

2. Rigiditatea, ca și tensiunea arterială este dependentă de poziția corpului, astfel fiind necesar de a o lua în considerație la măsurarea acesteia.

3. Examinarea se efectuează după cel puțin 2 ore de la luarea mesei, deoarece tensiunea arterială are tendința de a scădea după ingerarea alimentelor.

4. Se exclude consumul cafeinei, cu cel puțin 3 ore înainte de examinare.

5. Cu 3 ore înainte de examinare se recomandă abținerea de la fumat, care ar putea ridica rigiditatea arterială din contul majorării tonusului sistemului simpatico-adrenergic.

Rezultate obținute

Valoarea concentrației serice a PFG la pacienții cu HTA și disfuncție diastolică este semnificativ majorată de circa 2,5 ori (tab. 2).

Tabelul 2

Nivelurile circulante ale PFG la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică

Indice	Disfuncție diastolică (n = 22)	Persoane sănătoase (n = 17)
PFG, μg/L	6,88 ± 0,21 +152%, p < 0,01 vs referință	2,73 ± 0,13

Astfel, valoarea de referință a conținutului seric al PFG este 2,73 ± 0,13 μg/L, aceasta atingând niveluri medii de 6,88 μg/L (p < 0,01) la pacienții cu HTA. Elevarea concludentă a PFG a fost asociată de reducerea valorii indicilor de elasticitate arterială și reducerea cotei pacienților cu valori de limită (bordeline) ale indicilor C1 și C2 (tab. 3).

Valoarea indicelui elasticității arterelor mari măsoară 5,14 ± 0,27 ml/mm Hg x 10, ceea ce este cu circa 54% (p < 0,01) sub nivelul normal. Indicele C2 se estimează la valoare medie de 3,27 ± 0,12 ml/mm Hg x 100, decrementul relativ constituind circa 46% (p < 0,01). De menționat, totodată, că nici la un

Tabelul 3

Valorile și distribuția indicilor C1, C2 la pacienții cu disfuncție diastolică

C1 (ml/mm Hg x 10)		C2 (ml/mm Hg x 100)		Distribuția C1 și C2 (%)			
Valoare normală	Disfuncție diastolică (n = 22)	Valoare normală	Disfuncție diastolică (n = 22)	C1 A	C1 L	C2 A	C2 L
> 11	5,14 ± 0,27 p < 0,01	> 7	3,27 ± 0,12 p < 0,01	66,15	33,85	77,23	22,77

Legendă: p – semnificația discrepanței vs valoarea normală a indicelui.

A – valori anormale ale indicelui (pentru C1 < 6; pentru C2 < 5); L – valori de limită (C1: 6-11; C2: 5-7).

pacient cu disfuncție diastolică nu s-au atestat valori normale ale indicilor C1 (> 11) și C2 (> 7). Rata pacienților cu valori de limită ale indicelui C1 (6-11) a constituit 33,85%, iar privind indicele C2 (5-7) și mai mică – 22,77%. În cadrul analizei, gradul de impact al parametrilor hemodinamicii centrale asupra indicilor elasticității arterelor periferice la acești pacienți am individualizat semnificația indicelui masei miocardului a ventriculului stâng, indicelui Tei, stresului parietal sistolic, precum și a raportului E/A.

La pacienții cu disfuncție sistolică globală (bărbați cu vârsta de 40-49 de ani), determinată de ischemia miocardică (infarct cu unda Q), nivelurile circulante ale PFG s-au decelat a fi și mai crescute (tab. 4).

Nivelul PGF se estimează la valoarea medie de  $7,86 \pm 0,38$   $\mu\text{g/L}$ , ceea ce este de circa 2,9 ori peste indicele de referință. Totodată, la acești pacienți a fost decelată micșorarea complianței doar a arterelor de calibru mic (decrementul indicelui C2 a constituit 30%,  $p < 0,05$ ), care sunt pertinent implicate și în

Tabelul 4

Valorile indicilor C1, C2 și PFG la pacienții cu disfuncție sistolică și infarct miocardic suportat cu unda Q

C1 (ml/mm Hg x 10)		C2 (ml/mm Hg x 100)		PFG ( $\mu\text{g/L}$ )	
Valoare normală	Disfuncție sistolică (n = 28)	Valoare normală	Disfuncție sistolică (n = 28)	Referință (n = 17)	Disfuncție sistolică (n = 28)
> 12	$13,07 \pm 1,23$ $p > 0,01$ vs norma	> 7	$4,93 \pm 0,36$ $p < 0,01$ vs norma	$2,73 \pm 0,13$	$7,86 \pm 0,38$ $p < 0,001$ vs referință

fenomenul coronarian Gregg. Astfel, este de admis că activarea reacției de glicare a proteinelor Maillard este un factor de compromitere a elasticității arterelor mari și mici, iar creșterea conținutului PFG în sânge ar fi un predictor al afectării atât al arterelor periferice, cât și a arterelor coronariene, în primul rând subendocardice, de calibru mic.

### Discuție

Datele studiului nostru demonstrează că evoluția IC este asociată de reducerea elasticității arterelor periferice. Micșorarea indicelui C1 este, în special, importantă la pacienții hipertensivi cu disfuncție diastolică (declinul fiind mai mult ca dublu vs valoarea normală). În cadrul disfuncției sistolice globale, determinate de infarctul miocardic cu unda Q suportat, se constată predilect afectarea elasticității arterelor mici: indicele C2 se estimează diminuat cu circa 30%. Important de menționat că în ambele loturi de pacienți cu IC fără diabet zaharat s-a apreciat majorarea semnificativă (cu până la 190%) a nivelurilor circulante ale PFG. Sub acest aspect este de admis că în IC procesul de glicare non-enzimatică este activat, iar PFG pot fi implicate nemijlocit în patogenia remodelării vasculare periferice, manifestate prin micșorarea elasticității arterelor mari și mici. Formarea exagerată a legăturilor dintre glucoză și proteina scheletică duce la denaturarea structurală și periclitarea funcțională a acesteia din urmă, impunând drept urmare proprietăți mai rigide ale peretelui vascular. În mod similar poate evolua și *stiffness*-ul diastolic miocardic, care acționează în detrimentul legii lui Starling și compromite funcția de pompă a VS. Acțiunea PFG asupra diferitor tipuri de proteine scheletice și citoplasmatică (colagen, elastină, ezrina, radixină și moezină) este mediată prin mai multe familii de receptori specifici (e.g. oligosaccharyl transferaza-48, fosfoproteina 80 K-H și galectina-3).

Deși diabetul zaharat și rezistența celulară la insulină sunt factori importanți în procesul de formare a PFG, activarea reacției non-enzimatice Maillard în IC fără afecțiuni diabetogene este relevantă și ar fi datorată impactului citokinic,

activării stresului oxidativ, carenței de oxid nitric. J. Nozynski și colab. (2011) au demonstrat la pacienții cu insuficiență cardiacă cardiomiopatică acumularea PFG în peretele arterelor și venelor coronariene, iar asocierea diabetului zaharat la evoluția IC se impune prin acumularea mai pronunțată a PFG, în special, în peretele arterelor și chiar capilarelor coronariene [8]. Se consideră că diabetul accentuează perturbările funcției lusitrope ale cordului prin depozitarea în miocard a colagenului și a PFG, determinând creșterea consecventă a tensiunii de repaus a cardiomiocitelor (*i.e. stiffness*-ul diastolic), inclusiv la pacienții fără declinul fracției de ejeție. În studiul nostru, de asemenea s-a decelat fenomenul de activare a reacției de formare a PFG la pacienții cu IC, fără deranjamente în metabolismul glucidic, fapt manifestat prin elevarea semnificativă a nivelurilor circulante ale PFG. Trebuie de subliniat în acest context, că majorarea acestora este mai concludentă la pacienții cu afecțiuni coronariene și disfuncție sistolică globală determinată de infarct miocardic suportat. Creșterea conținutului PFG în sânge de circa 2,9 ori la acești pacienți cu vârsta relativ tânără (40-49 de ani) vs indicele persoanelor sănătoase se asociază cu micșorarea valorii elasticității arterelor mici în medie cu 30%, în timp ce valoarea indicelui C1 nu deviază de la platoul normal. Deci, putem sugera că acumularea PFG în arterele periferice de calibru mic (arterele musculare rezistive) se produce în asociere cu cantonarea lor și în peretele arterelor coronariene predilect subendocardice, determinând ischemia și riscul de necrotizare a miocardului, augmentat pe fundalul majorării rezistenței vasculare periferice. Sau majorarea conținutului seric al PFG la pacienții cu cordul ischemizat poate fi chiar în contextul valorii nemodificate a indicelui C1 – un predictor al evoluției disfuncției sistolice și al infarctului miocardic acut. Receptorii specifici ai PFG, care face parte din familia imunoglobulinelor, se expresează pe diferite celule: macrofagi, endoteliocite, cardiomiocite, monocite etc. Activarea lor duce la sinteza sporită de colagen, disfuncția endotelială în baza micșorării expresiei NOsec și activarea stresului oxidativ, care periclitează funcția

cardiacă. Sinteza collagenului în interstițiul miocardului poate fi o cauză majoră a dezvoltării rigidității diastolice cardiace și periclitării reglării atât homeometrice, cât și heterometrice a cordului, iar în matricea extracelulară vasculară va facilita pierderea elasticității și a complianței arterelor periferice, precum și coronariene. S. Willemsen și colab. (2011) consideră că acumularea PFG în interstițiul miocardic este un factor determinant al declinului curbei lui Starling și al reducerii toleranței pacienților cu IC (cu sau fără diabet zaharat) față de exercițiile fizice și al consumului maxim de oxigen [9]. S. Raposeiras-Raubin și colab. (2010) pledează în susținerea receptorului solubil al PFG drept marker independent al cardiopatiei ischemice și severității acestei afecțiuni, expresia receptorilor specifici ai PFG în miocard fiind corelată autentic cu clasa funcțională (NYHA) a IC, nivelul circulant al B-NP și gradul de ischemie a cordului și de activare a stresului oxidativ [10]. Expresia receptorilor față de PFG se realizează printr-un mecanism *feed-back* pozitiv. Prin urmare, sinteza accentuată a PFG este urmată de creșterea numărului receptorilor specifici, antrenată în promovarea efectelor PFG asupra miocardului și sistemului coronarian. Arterele musculare de calibru mic sunt vasele determinante ale fenomenului coronarian Gregg în cordul afectat, iar corelarea nivelului majorat de PFG cu declinul indicelui C2 confirmă rolul PFG în remodelarea sistemică și coronariană și, totodată, validează plauzibilitatea evaluării acestora ca predictor al impactului ischemic cardiac și al evoluției clinice a insuficienței cardiace.

Activarea, odată cu vârsta, a reacției Maillard explică creșterea în senescență a PFG în sânge și țesuturi, care la rândul său susține substratul morfologic al remodelării vasculare periferice și cardiace și al agravării evoluției afecțiunilor cardiovasculare. Creșterea PFG în sânge și țesuturi poate fi apreciată și drept un predictor al arteriosclerozei, dată fiind intensificarea oxidării moleculelor de LDL și a traficului transendotelial al LDL-oxi.

Mai mult, PFG stimulează formarea radicalilor liberi de oxigen, expresia moleculelor de adeziune intercelulară, citokinelor proinflamatoare și a factorului nuclear-*kappa*, pârghii moleculare oportune ale remodelării vasculare. Merită atenție faptul că la pacienții cu infarct miocardic cu unda Q, suportat la o vârstă relativ tânără (40-49 de ani), nivelul seric al PFG s-a constatat de 2,9 ori superior indicelui persoanelor sănătoase și s-a asociat cu reducerea valorii indicelui elasticității arterelor mici.

S. Yan și colab. (2010) sunt adepții ipotezei potrivit căreia impactul PFG este, îndeosebi, contondent asupra arterelor mari, vulnerabilitatea lor fiind datorată interstițiului bine dezvoltat, iar formarea legăturilor multiple cu proteinele scheletice afectează complianța și reactivitatea vasculară, rezistența vasculară periferică și controlul postsarcinii [11]. J. Hartog și colab. (2010) de asemenea au depistat la pacienții cu HTA și disfuncție cardiacă diastolică nivelurile circulante crescute de PFG, care s-au corelat atât cu valorile TA, cât și cu indicii funcției diastolice a cordului [6]. Remarcabil, că administrarea Eprosartanului nu a modificat esențial expresia PFG, dar efectul antihipertensiv și de ameliorare a funcției cardiace al blocării receptorilor AT<sub>1</sub> a fost mai eficient la

pacienții cu valori inițiale mai reduse ale PFG. În general se consideră că activarea neuroendocrină este un factor cheie privind stimularea sintezei PFG, rolul trigger fiind atribuit, în primul rând, Ang II [12]. La această noimă sistemul intracelular renină-angiotensină ocupă o poziție deosebită în cadrul fenomenului de activare neuroendocrină proprie IC.

Prin intermediul NADPH-oxidazei, PFG facilitează formarea anionului superoxid de oxigen, care induce activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și reorganizarea proteică a acesteia, în primul rând grația *turnover*-ului crescut de collagen. Prin activarea receptorilor din familia MAPK (mitogen activated protein-kinase) PFG pot induce apoptoza celulară, efect apreciabil când acest fenomen se desfășoară în miocardul pacienților cu IC.

Implicația nemijlocită a PFG în remodelarea vasculară și cardiacă, afectarea complianței arteriale și în evoluția IC poate fi adusă la apel și prin eficacitatea terapeutică a remediilor ce inhibă formarea PFG, activarea receptorilor specifici sau facilitează ruperea legăturilor dintre moleculele de glucide și proteine, cum ar fi aminoguanidina (primul remediu utilizat grație inhibiției conversiei produselor primare de glicare în produșii ei finali), benfotiamina, piridoxamina. Carnozina, care reprezintă un dipeptid format din beta-alanină și L-histidină, inhibă efectiv formarea PFG. Efectul taurinei, ca modulator natural al sistemului cardiovascular, se consideră a fi determinat în parte de capacitatea acestui aminoacid de a reduce cantitatea de PFG, fapt care duce la diminuarea rigidității diastolice a miocardului și a rezistenței vasculare periferice. Acțiunea benefică a aspirinei asupra homeostaziei circulatorii de asemenea este privită în conexiune cu efectul ei de suprimare a formării PFG.

Așadar, cantitatea serică a PFG crește semnificativ în IC și se corelează cu reducerea veritabilă a elasticității arterelor periferice de conduită și rezistive. Activarea glicării non-enzimatică poate fi astfel vizată drept un mecanism patogenic de afectare a complianței vasculare periferice, iar cantitatea serică a PFG – un predictor al remodelării vasculare și al insuficienței cardiace. Administrarea remediilor ce limitează formarea PFG pot fi efective în vederea ameliorării elasticității arterelor periferice și sindromului de IC.

### Concluzii

În disfuncția diastolică a cordului, reducerea valorii indicilor elasticității arterelor mari și mici cu 54 și, respectiv, 46% este însoțită de majorarea semnificativă de 2,52 ori a nivelurilor circulante de produse finale ale glicării.

În disfuncția sistolică globală care evoluează pe fundalul infarctului miocardic suportat cu unda Q, elevarea serică a PFG cu 190% este asociată doar de micșorarea semnificativă în medie cu 30% a valorii indicelui elasticității arterelor mici.

### Bibliografie

1. Peppas J, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin. Diabetes*. 2003;21(4):186-187.
2. Guo XH, Huang QB, Chen B, et al. Mechanism of advanced glycation end products-induced hyperpermeability in endothelial cells. *Acta Physiol*. 2005;57:205-210.

3. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, et al. Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem. J.* 1997;322:567-573.
4. Yan S, D'Agati V, Schmidt A, et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Current Molecular Medicine.* 2007;7(8):699-710.
5. Zimmerman G, Meistrell M, Bloom O, et al. Neurotoxicity of advanced glycation endproducts during focal stroke and neuroprotective effects of aminoguanidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995;92(9):3744-3748.
6. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.* 2007;9(12):1446-1455.
7. Semba R, Najjar S, Sun, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am. J. Hypertension.* 2009;22(1):74-79.
8. Nozynski J, Zakliczynski M, Konecka-Mrowka D, et al. Advanced glycation end-products in myocardium-supported vessels: effects of heart failure and diabetes mellitus. *Journal Heart Lung Transplant.* 2011;30(5):558-564.
9. Willemsen S, Hartog J, Hummel Y, et al. Tissue advanced glycation end products are associated with diastolic function and aerobic exercise capacity in diabetic heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(1):76-82.
10. Raposeiras-Raubin S, Janiero B, Grigorian-Shamagian L, et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(10):1092-1100.
11. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis. A fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circulation Research.* 2010;106:842-853.
12. Hartog J, vande Wal R, Schalkwijk C, et al. Advanced glycation end-products, anti-hypertensive treatment and diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12(4):397-403.

## Cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy

T. E. Gavrilyuk<sup>1</sup>, N. V. Kotova<sup>1</sup>, \*L. A. Gavriliuc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics No 1, Neonatology and Bioethics, State University of Medicine, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Biochemistry and Clinical Biochemistry Department, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: gavrlu@yahoo.com. Manuscript received June, 27, 2012; revised August 17, 2012

### Abstract

Today, smoking today is one of the most common bad habits in the world. Smoking, both active and passive, increases perinatal mortality by 27%, increases the incidence of heart attack and detachment of the placenta, reduces the body weight of the baby, changes the development of coronary artery disease in the newborn, and increases the frequency of spontaneous abortions and stillbirths. Therefore, laboratory studies of nicotine and its catabolic product, cotinine, is an important indicator for monitoring pregnancy.

**Key words:** pregnancy, cotinine, smoking, newborn.

### Котинин – биомаркер курения табака во время беременности

Курение в современном мире является одной из наиболее распространённых вредных привычек. Курение, как активное, так и пассивное, увеличивает перинатальную смертность на 27%, повышает частоту инфаркта и отслойки плаценты, снижает массу тела новорожденного, изменяет развитие коронарных артерий у новорожденного, увеличивает частоту самопроизвольных аборт и мертворождений. Поэтому, лабораторное исследование содержания никотина и продукта его катаболизма, котинина, является важным показателем мониторинга беременности.

**Ключевые слова:** беременность, котинин, курение, новорожденные.

Tobacco use is the single most preventable cause of disease, disability, and death in the United States with an estimated 443,000 premature deaths each year, and another 8.6 million people live with serious illness caused by smoking. (CDC. Tobacco Use-Targeting the Nation's Leading Killer, 2011).

In 1984, Attorney General C. Everett Koop presented the first of a series of reports revealing the health consequences of tobacco use including involuntary exposure. While the United States has not overcome the challenges of the "smoke-free" society that Koop hoped for by the year 2000, industries across the country now recognize the importance of testing.

For over 20 years a wide range of tobacco (cotinine) test products for multiple specimen types has been available.

**Cotinine** is the first-stage metabolite of nicotine. Because the window of detection for nicotine is relatively short (approximately 2 hours), cotinine extends the window of detection for several days and is the preferred method of screening for tobacco use [1].

Levels of cotinine in urine tests are typically much higher than in serum or oral fluid as a result of the higher concentrations of cotinine found in urine [2, 3, 4].

**A rapid, one step test for the qualitative detection of Cotinine (nicotine metabolite) in human urine (for determination of Smoking Status Only).** The COT One Step Cotinine Test Device (Urine) is a lateral flow chromatographic immunoassay for the detection of Cotinine in human urine at a cut-off



concentration of 200ng/mL. The test device contains mouse monoclonal antibody-coupled particles and Cotinine-protein conjugate. The COT One Step Cotinine Test Device (Urine) provides only a qualitative, preliminary analytical result.

A *secondary analytical method* must be used to obtain a confirmed result. *Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS)* is the preferred confirmatory method [5] (tab. 1).

**Table 1**  
**OraSure Test Cutoffs**

Biologic fluid	Urine	Blood serum	Oral fluid
<b>Types of Exposure</b>	500 ng/mL	25 ng/mL	10 ng/mL
<b>Second-Hand Smoke</b>	< 100 ng/mL	< 15 ng/mL	< 3 ng/mL
<b>Light Smoking</b>	100-500 ng/mL	15-100 ng/mL	3-33 ng/mL
<b>Regular Smoking</b>	> 500 ng/mL	> 100 ng/mL	> 33 ng/mL

A number of contributing factors influence cotinine testing outcomes such as:

- size of the individual;
- percentage of body fat present;
- rate of metabolism;
- hydration state of the individual;
- type of cigarette/cigar/pipe smoked or tobacco chewed;
- smoking style;
- elapsed time from smoking to testing;
- the pH of the urine (if urine testing is conducted).

The adverse effect of prenatal smoking exposure on human fetal development and growth has been a major public health issue. Active or passive smoking during pregnancy can result in a wide variety of adverse outcomes, including intrauterine growth retardation, premature birth, stillbirth, sudden infant death syndrome, respiratory diseases, and otitis media. Smoking in pregnancy has also been associated with an increased risk of attention deficit disorder and other learning disorders in childhood. Oxidative stress in pregnant women who smoke is assumed to be increased by oxidants and free radicals in tobacco smoke. In pregnancies complicated by cigarette smoking prooxidant-antioxidant imbalance may have a pathomorphological and pathophysiological effect in the fetus.

Maternal smoking during pregnancy greatly increases the rate of perinatal morbidity/mortality and is the major risk factor for Sudden Infant Death Syndrome. Slotkin T. et al. studies in developing rodents indicate that nicotine is a neuroteratogen that targets monoamine pathways involved in the responses to hypoxia [6].

Smoking and severe asthma exacerbations in pregnancy are risk factors for low birth weight babies. During pregnancy, asthma exacerbations are more common and more severe in current smokers than in women nonsmokers. The risk of effects of maternal asthma on the fetus may be greater among smokers [7].

Maternal smoking during pregnancy is known to be associated with not only intrauterine fetal growth retardation and low birth weight, but also with disturbances in postnatal growth and development. Nicotine and its major metabolite cotinine can cross the placental barrier.

The data on smoking which had been obtained from a

direct personal interview were verified by determination of serum cotinine concentration. So, more objective investigations of maternal smoking are methods that determine levels of cotinine in the biological liquids of mothers and their newborns.

The findings obtained by Karmowski A. et al. submit new cognitive values to the diagnosis of pathology of pregnancy, i.e. the influence of nicotine on the bodies of mothers and new-born children, estimated by the assay of cotinine, the most important metabolite of nicotine. The authors lay a particular stress on the “colostrum-milk way” in the mother-child relationship [8].

The findings presented by Dobek D. and coauthors (1998) contribute to the diagnosis of pathology of pregnancy, i.e. they assess the influence of nicotine on the bodies of mothers and new-born children, estimated by concentration of cotinine. The mean proportional share of cotinine in the fluids and organs in the pregnant women smoking actively was as follows: urine 72.1%, amniotic fluids 14.3%, colostrum 8.9% and placenta 4.7%. The authors pay particular attention to the “colostrum-milk way” in the mother-child relationship.

Women who smoke and breast-feed pose an unknown threat to their infants’ health. Stepan M. and Wilkerson N. investigated relationships between ingestion of nicotine in breast milk and physiological effects in the infant. The physiological effects measured in infants were temperature, pulse, respiration, systolic blood pressure, and oxygen saturation. Five smoking and five nonsmoking mother-infant pairs were studied. Breast milk was analyzed for nicotine using gas chromatography. Breast milk from smoking mothers contained a mean of 33.1 ng/mL of nicotine while the breast milk from nonsmoking mothers contained a mean of less than 6.45 ng/mL of nicotine. The physiological measurements of the infants were taken before and 20 min after breast-feeding. After breast-feeding, the infants of smoking mothers had a significant change in respiration and oxygen saturation while infants of nonsmoking mothers had a significant change in pulse only. Their results provide a scientific basis for counseling smoking mothers who choose to breast-feed [9].

For the past 40 years, evidence has been accumulating on the effects of passive smoking on the fetus and on children. Over this period, research methods have become more precise and accurate, with confounding factors controlled for and actual exposure to smoke measured and validated by cotinine tests of body fluids. Nearly 200 research papers published worldwide were reviewed by Charlton A. [10]. It is difficult to separate prenatal and postnatal effects with regard to growth, development, and lung function retardation. There is now sufficient evidence that health problems in children are related to maternal and to a lesser degree paternal, smoking during pregnancy, and, after birth, to exposure to environmental tobacco smoke in the home and daycare centers. Exposure to environmental tobacco smoke (ETS) should be noted on pediatric patients’ problem lists and addressed at each visit.

The effects of smoke exposure via mothers’ milk and/or via passive smoking during the first year of life were investigated by Schulte-Hobein B. et al. in a prospective longitudinal matched-pair study. In order to evaluate the extent of smoke

exposure, cotinine was measured in children's urine and in breast milk once a month throughout the first year of life. Cotinine in the urine was significantly dependent on feeding behaviour: Infants who were breast fed showed concentrations 10-fold higher than those who were bottle fed. Cotinine excretion in the urine of infants from smoking mothers, who were not breast fed (nicotine exposure via only passive smoking) was even higher than that of adult passive smokers. If infants from smoking mothers were breast fed, their urinary cotinine excretion was in the range of adult smokers [11].

In Canada, 8% to 20% of infants are breast-fed by mothers who smoke. To determine whether breast-feeding increases infants' exposure to tobacco smoke byproducts, urinary cotinine excretion was measured by Labrecque M. et al. (1989) in 172 babies, 33 of whom were breast-fed. A milk sample was taken from the mothers who were breast-feeding, and cotinine was measured with gas chromatography. The breast-fed babies had a median cotinine to creatinine ratio of 433 ng/mg, whereas the bottle-fed babies' median was 200 ng/mg. The correlation coefficient between the number of cigarettes smoked by the mother and the breast milk cotinine concentration was significant. Moreover, urine cotinine values from the breast-fed babies increased with higher concentrations of cotinine in the mother's milk.

The extent of smoke exposure via mother's milk and passive smoking was investigated by Schwartz-Bickenbach D. (1987) in a prospective, longitudinal matched-pair study by comparison between children, whose mothers smoked substantially throughout pregnancy and nursing period and children whose mothers did not smoke. The preliminary results show that not only infants of smoking mothers but also those of smoking fathers show a reduction in birth weight. Smoking mothers weaned their babies earlier than non-smokers. Cotinine concentrations in breast milk depended on the number of cigarettes smoked. The highest urinary excretion of cotinine (as expressed by ng cotinine/mg creatinine ratios), were observed in infants fully breast-fed by smoking mothers. Thus it is demonstrated that both nursing and (to a lower degree) passive smoking contribute to the exposure of infants to nicotine and its metabolite cotinine.

An analysis of 44 milk samples from 23 nursing smokers performed by Luck W. and Nau H. (1984) revealed that there was a linear correlation between nicotine concentrations in serum and in milk. The nicotine concentrations in milk were considerably higher than the corresponding serum concentrations. There was also a linear correlation between the cotinine concentrations in serum and in milk. The cotinine concentrations in milk were lower than the corresponding serum concentrations. The half-life of nicotine in milk was determined in four additional smoking mothers. The half-life of nicotine in milk,  $T_{50} = 97 \pm 20$  min, slightly exceeded the half-life of nicotine in serum  $T_{50} = 81 \pm 9$  min; the difference between these two values was not statistically significant. Cotinine concentrations remained fairly consistent during a 4 hour interval without smoking.

The exposure of infants to nicotine via the breast milk of smoking mothers or via inhaled side-stream smoke ("passive smoking") was evaluated by Luck W. and Nau H. (1985). New-

born infants nursed by smoking mothers and unexposed to passive smoking showed measurable serum concentrations of nicotine (0.2 to 1.6 ng/mL) and its main metabolite, cotinine (5 to 30 ng/mL), and also excreted measurable amounts of nicotine and cotinine in their urine: the ratio of nanograms of nicotine/milligrams of creatinine (N/C ratio) ranged from 5.0 to 110, and the corresponding ratio of nanograms of cotinine/milligrams of creatinine (C/C ratio) from 10 to 555. The significant serum concentrations and urinary excretion rates of nicotine in the breast-fed infants of smoking mothers suggest that nursing contributes to the nicotine exposure of these neonates. In older infants, the wide variation of cotinine excretion values did not allow for separate evaluation of the two exposure routes.

Also, the relationship between nicotine and cotinine concentrations in mother's milk (including 24 h profiles) and the number of cigarettes consumed was studied by Luck W. and Nau H. [12]. A total of 206 milk samples were collected from 34 nursing, smoking mothers. The mothers were distributed into three groups: Group I (1-10 cigarettes/day), group II (11-20 cigarettes/day) and group III (21-40 cigarettes/day). Milk samples from all nursing periods in a 24 h interval were collected. Nicotine and cotinine concentrations were measured by specific gas chromatographic techniques. Over a time interval of 24 h, the nicotine concentrations varied greatly in the milk of smoking mothers, while the cotinine concentrations remained relatively constant. Their results indicate that the exposure of the nursed infant to nicotine and cotinine via milk depends on the daily cigarette consumption but also on individual smoking habits; the time of smoking and smoking frequency prior to nursing, and the time interval between nursing and the last cigarette.

A close correlation was found by Dahlström A. et al. (1990) between nicotine concentrations in the mothers' plasma and milk after smoking, the milk/plasma ratio being 2.9. The amount of nicotine transferred to the infant increased from 0.09 to 1.03 micrograms/kg of the infant body weight when mothers smoked before breast-feeding. The daily dose of nicotine via the mothers' milk was 6 micrograms per kg of the infant body weight. Cotinine, but not nicotine, concentrations in the plasma and milk of the mothers and the urine of the infants reflected the smoking habits of the mothers during pregnancy. There was no correlation between nicotine and cotinine concentrations in the infant's urine and the amount of nicotine given to the infant via the mother's milk.

During Dahlström A.'s study (2004), home visits were conducted, parental smoking habits were recorded, and the times of mothers' last smoke or taking of snuff and breastfeeding were recorded. Breast milk and infant urine samples were collected. Concentrations of nicotine and cotinine were analysed with gas chromatography. The amount of milk ingested during the home visit was calculated by weighing the infants. The concentrations of the metabolite cotinine in infant urine correlated with the dose of nicotine ingested during the home visit. Breastfed infants with a smoking or snuff-taking mother are exposed to nicotine in breast milk.

During home visits, the infant's urine and mothers' milk were sampled and concentrations of nicotine and cotinine

were analyzed by Dahlström A. et al. [13]. The smoking mothers exposed their infants to nicotine in milk with a median nicotine concentration of 47 mcg/L. Analysis of the infants' urine showed that the nonsmoking group had 0.8 and the smoke group 60 mcg cotinine/L. The frequency domain low-to-high frequency (LF/HF) ratio was correlated to milk nicotine concentrations in the milk sample, from smoking mothers.

Serial milk samples were collected by Ilett K.F. (2003) from the women over sequential 24-hour periods when they were smoking and when they were stabilized on the 21-mg/d, 14-mg/d, and 7-mg/d nicotine patches. Nicotine and cotinine in milk were quantified by high-performance liquid chromatographic (HPLC), and the infant dose was calculated. Plasma concentrations of nicotine in the breast-fed infants were assessed, and the infants were also clinically assessed. They concluded that the absolute infant dose of nicotine and its metabolite cotinine decreases by about 70% from when subjects were smoking or using the 21-mg patch to when they were using the 7-mg patch.

The relationship between tobacco smoking in pregnancy and breastfeeding is of public health importance. The Jedrychowski W. et al. birth cohort study provided the opportunity to investigate whether the negative relationship between passive smoking, measured by the cotinine concentrations in maternal blood at delivery and breastfeeding in postpartum, could also be confirmed in nonsmoking mothers [14].

While there are sufficient data regarding the negative effect of exposure to the constituents of tobacco smoke on newborn infants' birth weights, it is still unclear whether this effect may originate in early pregnancy. Ultrasound biometric measurements of fetal bi-parietal diameter (BPD), abdominal circumference (AC) and femur length (FL) were performed by Hanke W. and colab. at the time of enrollment [15]. Serum cotinine concentration was determined at 20-24 weeks of gestation by gas chromatography with mass spectrometry detector (GC/MS) to assess environmental tobacco smoke (ETS) exposure during the previous evening and the morning of the same day. ETS exposure (passive smoking) was assumed to occur when the level of serum cotinine ranged from 2-10 ng/mL. In a multiple regression model for bi-parietal diameter (BPD), after adjustment for pregnancy duration at the time of ultrasound examination, fetal gender, and maternal pre-pregnancy weight, a statistically significant negative association was found between the BPD and serum cotinine concentration. A similar association was identified for subjects with serum cotinine concentrations below 10 ng/mL, corresponding to passive smoking [15].

Leonardi-Bee J. and colab.(2008) wrote that exposure of non-smoking pregnant women to ETS reduces mean birth weight by 33g or more, and increases the risk of birth weight below 2500g by 22%, but has no clear effect on gestation or the risk of being small for gestational age.

The retrospective study by Ward C. and colab. used interview data from parents of 18,297 children born in 2000/2001 and living in the UK 9 months afterwards (the Millennium Cohort Survey) [16]. Comparison of birth weight, sex and gestational age specific (SGA) z score, birth before 37 weeks and birth weight < 2.5Kg (LBW) in infants born to women

exposed to: no tobacco smoke, ETS only and maternal smoking whilst pregnant. In the UK, the prevalence of domestic ETS exposure and maternal smoking in pregnancy remains high, and ETS exposure lowers infants' birth weights.

There is growing evidence that ETS exposure may negatively affect birth outcomes, especially birth weight (Pogodina C., 2009). Educational anti-tobacco campaigns and quit smoking initiatives should target both mothers and fathers to ensure smoke-free living conditions and a healthy environment for all family members.

Mennella J.A. (2007) wrote that although there was no significant difference in breast milk intake, despite the taste changes in the milk, infants spent significantly less time sleeping during the hours immediately after their mothers smoked (53.4 minutes), compared with the session when their mothers abstained from smoking (84.5 minutes).

According to Letourneau A.R. data (2007), approximately 40 percent of women smokers will stop smoking cigarettes during pregnancy; however, 70 percent of those who stop will resume smoking by 6 months postpartum. Interventions may be more effective if they include strategies aimed at increasing breastfeeding rates and assisting household members to stop smoking.

The concentration measurements made Milnerowicz H. and Chmarek M. (2005) employed the following methods: total protein by Lowry, albumin by colorimetry, cotinine and lactoferrin by ELISA tests. The assessment of tobacco smoke exposure was based on concentrations of cotinine in breast milk:  $197 \pm 98$  ng/ml in smokers and  $23 \pm 11$  ng/mL in non-smokers; and in serum:  $179 \pm 87$  ng/mL and  $32 \pm 19$  ng/mL, respectively.

A high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay was used by Page-Sharp M. et al. (2003) for the determination of nicotine and cotinine in human milk. It was developed using an extraction by liquid-liquid partition combined with back extraction into acid, and followed by reverse-phase chromatography with UV detection of analytes. The assay was linear up to 500 microg/L for both nicotine and cotinine. They found that this method was sensitive and reliable in measuring nicotine and cotinine concentrations in milk from a nursing mother who participated in a trial of the nicotine patch for smoking cessation.

Bramer S. L. and Kallungal B. A. (2003) wrote that subjects enrolled in studies are not always screened for routine habits such as smoking. Personal history is not always reliable and therefore an objective biomarker is necessary to screen for smokers. A serum cotinine concentration of 10 ng/mL should be employed as a breakpoint for non-smokers versus smokers; other non-invasive alternatives are collection of urine, saliva, or hair (with suggested breakpoints of 200 ng/mL, 5 ng/mL and 0.3 ng/mg, respectively); screening questions should be accompanied by testing for cotinine; and the inclusion of smokers in studies should be considered once the impact of smoking on the targeted population is understood.

Cotinine levels by radio-immuno-analysis (RIA) were evaluated by Berlanga Mdel R. (2002). Cotinine was 19 times greater in the smoking mothers and six times higher in their infants, as compared to the nonsmoking group.



Also Berlanga Mdel R. (2002) wrote that hair nicotine levels were better able to discriminate the groups of children according to their household's smoking habits at home than urine cotinine. Furthermore, hair nicotine levels were more strongly correlated with number of smokers in the house, and the number of cigarettes smoked by parents and other members of the child's households. Hair nicotine was better related to the questionnaire variables of smoking in a multivariate regression model than urine cotinine.

Biomarkers can provide valid information on ETS exposure, the preferred biomarker being cotinine. However, no reference range of hair cotinine exists to distinguish among active, passive, and unexposed nonsmokers. The Florescu A. and colab. study identifies cutoffs to validate cotinine as a marker for exposure to ETS [17]. Data were obtained from six databases (four in the U.S., one in Canada, and one in France). Active smoking and exposure to ETS were measured in the hair of women of reproductive age, pregnant women, their children, and neonates. Subjects were classified into active smokers, passively exposed to ETS, and unexposed nonsmokers. These new values should facilitate clinical diagnosis of active and passive exposure to tobacco smoke. Such diagnosis is critical in pregnancy and in a large number of tobacco-induced medical conditions.

Cotinine level was analyzed by Polańska K. et al. by means of gas chromatography with mass spectroscopy (GC-MS) [18]. They chose more than 15 ng/mL as serum cotinine level for smokers, 2-15 ng/mL for ETS exposure and less than 2 ng/mL for non-smokers not exposed to ETS. Among non-smoking and not ETS-exposed women, 17% had cotinine level indicating active smoking and 74% ETS exposure. About 4% of the women who indicated ETS exposure during pregnancy had serum cotinine level higher than 15 ng/mL indicating active smoking. The information about active and passive smoking during pregnancy obtained from mothers and based on the questionnaire does not indicate objective maternal exposure to tobacco smoke.

Since the publication of the U.S. Surgeon General Reports in 1996 and 2006 and the report of the California Environmental Protection Agency in 1999, many reports have appeared on the contribution of air and biomarkers to different facets of the secondhand smoke (SHS) issue, which are the targets of this review. The recent studies have allowed earlier epidemiological surveys to be biologically validated, and have their plausibility demonstrated, quantifying the levels of exposure to SHS before the bans in various environments showed the deficiencies of mechanical control methods and of partial bans and leading to the frequently correct implementation of the efficient total bans. More stringent regulation remains necessary in the public domain (workplaces, hospitality venues, transport sector, etc.) in many countries. Personal voluntary protection efforts against SHS are also needed in the private domain (homes, private cars). The effects of SHS on the cardiovascular, respiratory and neuropsychic systems, on pregnancy and fertility, on cancers and on SHS genotoxicity are confirmed through experimental human studies and through the relationship between markers and prevalence of disease or of markers of disease risk [19].

Cotinine can be measured in plasma, urine, or saliva, demonstrated by Etzel R.A. (1990). However, distinguishing between active and passive smoking on the basis of a cotinine measurement may be difficult. Passive smokers usually have cotinine concentrations in saliva below 5 ng/mL, but heavy passive exposure can result in levels greater than or equal to 10 ng/mL. Levels between 10 and 100 ng/mL may result from infrequent active smoking or regular active smoking with low nicotine intake. Levels greater than 100 ng/mL are probably the result of regular active smoking. Four categorizations of tobacco smoke exposure are suggested on the basis of saliva cotinine concentrations.

Experience of nausea and vomiting during pregnancy was self-reported for each trimester. Adjustments were made by Boylan S.M. (2012) for confounders, including salivary cotinine as a biomarker of current smoking status. There were no significant associations between fetal growth restriction and nausea and vomiting in pregnancy, even after adjustment for smoking and alcohol intake.

The following study used the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV-2, 3 (2008-2009). A urinary cotinine test was administered to 5485 women of at least 19 years of age. Individuals whose cotinine level was 50 ng/mL were categorized as smokers. A multiple logistic regression analysis was performed to estimate the extent to which body-related variables affect female smoking [20].

## References

1. Benowitz N. Cotinine as a Biomarker of Environmental Tobacco Smoke Exposure. *Epidemiologic Reviews*. 1996;18(2):188-204.
2. Luccaro P. Serum Cotinine as a Marker of Environmental Tobacco Smoke Exposure in Epidemiological Studies: The Experience of the MATISS Project. *European Journal of Epidemiology*. 2003;18(6):487-92.
3. Haufroid V. Urinary Cotinine as a Tobacco-Smoke Exposure Index: A Minireview. *International Archives of Occupational Environmental Health*. 1998;71:162-68.
4. Jenkins R. Personal Exposure to Environmental Tobacco Smoke: Salivary Cotinine, Airborne Nicotine, and Nonsmoker Misclassification. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 1999;9(4):352-63.
5. Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and chemicals in Man. 6<sup>th</sup> Edition. Foster City: Biomedical Publications, 2002;744-747.
6. Slotkin TA, Seidler FJ, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure in rhesus monkeys compromises development of brainstem and cardiac monoamine pathways involved in perinatal adaptation and sudden infant death syndrome: amelioration by vitamin C. *Neurotoxicol. Teratol*. 2011;33(3):431-4.
7. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax*. 2010;65(8):739-44.
8. Karmowski A, Sobiech KA, Dobek D, et al. The concentration of cotinine in urine, colostrum and amniotic fluids within the system mother-baby. *Ginekol. Pol*. 1998;69(3):115-22.
9. Stepans MB, Wilkerson N. Physiologic effects of maternal smoking on breast-feeding infants. *J. Am. Acad. Nurse Pract*. 1993;5(3):105-13.
10. Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J. Fam. Pract*. 1994;38(3):267-77.
11. Schulte-Hobein B, Schwartz-Bickenbach D, Abt S, et al. Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr*. 1992;81(6-7):550-7.
12. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in the milk of smoking mothers: influence of cigarette consumption and diurnal variation. *Eur. J. Pediatr*. 1987;146(1):21-6.
13. Dahlström A, Ebersjö C, Lundell B. Nicotine in breast milk influences



- heart rate variability in the infant. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1075-9.
14. Jedrychowski W, Perera F, Mroz E, et al. Prenatal exposure to passive smoking and duration of breastfeeding in nonsmoking women: Krakow inner city prospective cohort study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008;278(5):411-7.
15. Hanke W, Sobala W, Kalinka J. Environmental tobacco smoke exposure among pregnant women: impact on fetal biometry at 20-24 weeks of gestation and newborn child's birth weight. *J. Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2004;77(1):47-52.
16. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 2007;16(7):81.
17. Florescu A, Ferrence R, Einarson T.R, et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis. *Ther. Drug Monit.* 2007;29(4):437-46.
18. Polańska K, Hanke W, Ludański T, et al. Serum cotinine level as a biomarker of tobacco smoke exposure during pregnancy. *J. Ginekol. Pol.* 2007;78(10):796-801.
19. Prignot JJ. Recent contributions of air- and biomarkers to the control of secondhand smoke (SHS): a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2011;8(3):648-82.
20. Jang SY, Kim JH, Lim MK, et al. Relationship between BMI, Body Image, and Smoking in Korean Women as Determined by Urine Cotinine: Results of a Nationwide Survey. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012;13(3):1003-10.

## Proprietățile antihipertensive ale benzituronului

T. Chiriac

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

Corresponding author: taniachiriac@mail.md. Manuscript received July 06, 2012; revised August 17, 2012

### Antihypertensive properties of Benzituron

Benzituron or S-benzylisothiourea chloride is exposed to a new range of hypotensive substances, isothiourea derivatives, it is able to reduce and stabilize the level of the arterial pressure. The benzituron solution, in a dosage of 2 mg/kg, shows a noticeable decrease in hypotension and antihypertension that lasts 4-5 hours. Benzituron can manifest hypotensive action in arterial hypertension. This hypotension is caused by phenylefrine, with increased efficacy when taken with benzituron hypotension, which shows that alpha-adrenoreceptors are not occupied and can react with alpha-adrenomimetic drug. Ephedrine induced hypertension also is decreased by benyituron, even below the initial level. Also, repeated administration of ephedrine doesn't influence vasodilating action of benzituron. Our research showed that one-time administration of angiotensine-II increased BP (blood pressure), while a subsequent injection of benzituron decreased it. Angiotensine-II, when administered 60 min after benzituron, reestablished the level of blood pressure.

**Key words:** isothiourea derivative, benzituron, blood pressure, antihypertensive effect.

### Антигипертензивные свойства бензитурана

Бензитурон или S-бензилотиуроний хлорид, относится к новому классу гипотензивных средств, производных изотиомочевины, способных снизить и стабилизировать уровень артериального давления (АД). Раствор бензитурана в дозе 2 мг/кг вызывает выраженное и медленное гипотензивное и антигипертензивное действия, на длительное время (4-5 часов). Бензитурон может снизить АД, при гипертонии вызванное фенилэфрином, а эффективность фенилэфрина при гипотонии вызванное бензитураном показывает, что альфа - адренорецепторы свободны и реагируют на администрацию альфа-адреномиметика. Гипертония вызванная эфедрином также понижается бензитураном, ниже исходных данных, а повторное введение эфедрина не влияет на сосудораширяющее действие бензитурана. Однократное введение ангиотензина-II вызывает значительное увеличение АД, а последующее инъекция бензитурана сопровождается снижением АД. Уровень АД восстанавливается после повторного введения ангиотензина-II на 60-й минуте действия бензитурана.

**Ключевые слова:** производные изотиомочевины, бензитурон, артериальное давление, антигипотензивное действие.

### Introducere

Maladiile care apar din cauza modificărilor cardiovasculare, constituie o preocupare de bază ale medicinei naționale și un obiectiv important al cercetărilor științifice. Hipertensiunea arterială este unul din factorii de risc în dezvoltarea patologiilor cardiovasculare, care ocupă unul din primele locuri în structura morbidității, invalidității și mortalității. Conform datelor Ministerului Sănătății din Republica Moldova, în anul 2011, în Republica Moldova au fost înregistrate 891 de decese din cauza hipertensiunii arteriale la 100 mii de locuitori, comparativ cu 867 de decese la 100 mii locuitori în anul 2010. Diverse medicamente, aparținând unor grupe farmacologice variate, sunt capabile să micșoreze presiunea

arterială și sunt destul de active dar, deseori, provoacă reacții adverse, ceea ce și limitează utilizarea largă a lor. În acest context, valorificarea unor surse noi de medicamente accesibile, eficiente și inofensive pentru organismul uman constituie o problemă destul de actuală.

Noii derivați izotioureici – izoturon, și alchilizotioureici – difetur (raviten) sunt cunoscuți ca vasoconstrictori efectivi în hipotensiunea arterială [1, 2], iar substanța clorură-S-benzilzotiuroni (benzituron), a demonstrat în urma screening-ului (fig.1) a 18 substanțe un efect vasodilatator cu reducerea esențială a presiunii arteriale pentru timp îndelungat (4-5 ore).

Acest fapt a și motivat studiul benzituronului, care ar avea avantajul de a optimiza și extinde posibilitățile de reglare

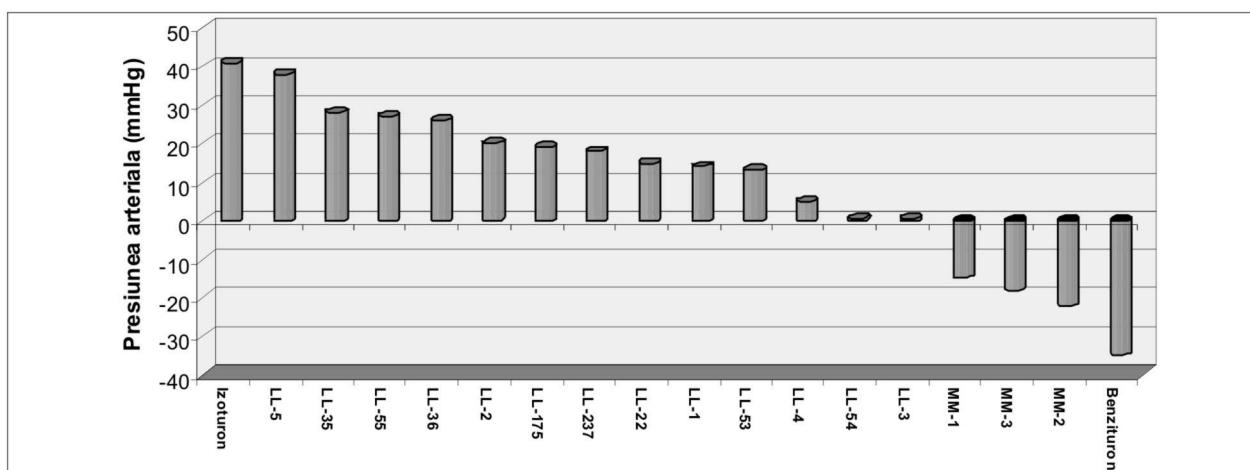


Fig. 1. Repartizarea substanțelor chimice după eficacitate în urma unui screening farmacologic.

farmacoterapeutică a stărilor patologice, însoțite de hipertensiune arterială. Obținerea rezultatelor favorabile pentru benzituron ar fixa începutul elaborării preparatelor autohtone noi, cu proprietăți antihipertensive din grupa derivaților izotioureici [3, 4].

**Scopul lucrării:** studierea și argumentarea farmacologică a dozei eficiente a benzituronului și elucidarea posibilului efect antihipertensiv în hipertensiunea arterială modelată experimental.

#### Obiective

Determinarea experimentală comparativă a influenței benzituronului în doza de 1, 2, 5 și 10 mg/kg asupra presiunii arteriale (PA) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC).

Determinarea și studierea efectului antihipertensiv al benzituronului pe model de hipertensiune, indusă de: fenilefrină, efedrină și angiotensină II (Ag. II).

Determinarea modului de implicare a benzituronului în reglarea tonusului vascular pe fundal de modificare a reactivității structurilor adrenergice și angiotensinergice.

#### Material și metode

Experiențele au fost efectuate pe 73 de pisici cu masa corporală de 2-4 kg anesteziate cu sol. de 30% de uretan (500 mg/kg) și cloraloză (50 mg/kg), administrată intraperitoneal, ulterior cu monitorizarea PA, FCC și respirației la diferite intervale de timp pe parcursul a 7 ore (2, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 și 420 min). Benzituronul a fost administrat intravenos în următoarele doze: 1mg/kg – 8 pisici, 2mg/kg – 11 pisici, 5mg/kg – 21 pisici, 10 mg/kg – 7 pisici, dizolvată în 1,5 ml soluție fiziologică.

Modelarea hipertensiunii arteriale a fost efectuată cu: fenilefrină 0,1 mg/kg – 12 pisici, efedrină 1mg/kg – 5 pisici, angiotensină II 1mcg/kg – 6 pisici.

#### Rezultate obținute

La injectarea derivatului izotioureic benzituron în doză de 1mg/kg la pisici, la care nivelul PA a constituit în medie  $124,4 \pm 2,4$  mmHg, iar FCC în medie fiind de  $158,0 \pm 4,0$  bătăi pe minut, după 2 și 15 minute nu s-au constatat modificări

esențiale ale PA. Concomitent am relevat o creștere însemnată a FCC în minutul 15 (20%). Din acest minut s-a constatat o micșorare semnificativă a PA, care în minutul 60, 180 era de 15% și 17%. La finele studiului PA se micșorează în medie cu 36%. Dinamica FCC relevă aceeași tendință cu tahicardie maximă în minutul 15 și o revenire la datele inițiale peste 4 ore. Putem presupune o reacție vasculară mai rapidă și apoi mai promptă la injectarea benzituronului. Posibil, acțiunea asupra vaselor este directă și consecutivă, iar asupra cordului - determinată de acțiunile directe sau indirecte. Pentru a urmări și clarifica presupunerile noastre am recurs la majorarea dozei.

La administrarea benzituronului în doză de 1 mg/kg am constatat o tendință spre diminuarea frecvenței respirațiilor (Rs) începând cu al 2-lea minut. Bradipneea devenea semnificativă peste 2 ore și atingea valori minime peste 5 ore, când frecvența respirațiilor era de 2,8 ori mai mică decât cea inițială, după ce la a 6 oră avea tendință spre creștere.

În următoarea serie de experiențe am studiat modificarea PA și FCC la administrarea i/v a dozei de 2 mg/kg. La această doză am constatat, că din al 2 min. PA tinde spre o micșorare nesemnificativă, dar care devine veridică la al 15 min. Peste 6 ore PA scade cu 39%. Analizând datele experimentale în doză de 1mg/kg și 2 mg/kg, putem constata că la majorarea dozei, crește de două ori efectul hipotensiv al substanței. După 6 ore se ating valori aproximativ identice pentru ambele doze studiate. La a 7 oră după administrare, oscilațiile PA nu diferă esențial față de cele constatate după 6 ore. Posibil, la doza de 2 mg/kg se creează o concentrație mai superioară a substanței care manifestă acțiune vasodilatatoare inițială mai rapidă, decât doza de 1 mg/kg și, posibil, contribuie la realizarea unei activități intrinseci de tip agonist față de substratul (NO-sintetazei) specific. Analiza FCC la injectarea substanței cercetate în doză de 2 mg/kg, relevă aceeași legătură ca și la doza de 1 mg/kg, și anume din minutul 15 am constatat o tendință de creștere a FCC. Aceasta poate fi cauza de apariție a mecanismului compensator, când diminuarea PA depășește 40-45 mmHg față de cifrele inițiale. Dacă tahicardia inițială maximă în minutul 15 ar fi compensatorie ca răspuns la hipertensiune atunci, pe măsura diminuării PA, FCC ar fi logic

să crească, dar ea scade. Aceasta ne impune să presupunem o posibilă influență asupra cordului, de origine vagală sau antiadrenergică. Inițial, respirația manifestă o tendință spre tahipnee cu maxima peste 30 min, care ulterior, peste 2 ore, atinge cifrele inițiale, urmând ca apoi să se micșoreze peste 5 ore până la valorile minime (cu 44%).

Studiul benzituronului asupra PA și FCC în doza de 5 mg/kg, a relevat aceeași legătură a diminuării PA și creșterii FCC în intervalele de timp studiate. La a 5 oră după introducerea substanței, se constată efectul hipotensiv maxim, constituind 46%, care spre ora 6 de cercetare revine la 38%. În același interval de timp, FCC se reduce sub cifrele inițiale (cu 3%) cu tendința de creștere la a 6 oră cu până la 5%. Studiul efectuat denotă că în utilizarea derivatului izotioureic benzituron se constată un efect hipotensiv, care se dezvoltă rapid și atinge valori maxime la a 5 oră și stabilitate între 2 și 6 ore. Concomitent apare o tahicardie reflectorie până în minutul 60, când PA formează un platou, ulterior PA continuă să se micșoreze până la efectul maxim, iar FCC diminuează cu oscilații în limitele valorilor inițiale. Probabil, are loc o activare simpato-adrenală, comparativ de scurtă durată, care ulterior nu se observă, deși PA se micșorează esențial. Efectul benzituronului poate fi comparat cu cel al nitraților organici, donatori de NO (factor endotelial de relaxare), dar care este mai manifest și mai durabil, probabil, prin influențarea NOS și generarea de NO.

La administrarea soluției de benzituron în doză de 10 mg/kg, practic, s-a constatat aceeași tendință de diminuare a PA și creșterea compensatorie a FCC, și frecvenței Rs în intervalele de timp studiate. E necesar de menționat că aceste devieri nu erau mai pronunțate decât cele la doza de 5 mg/kg. Frecvența Rs a crescut cu picul la al 15 min., urmând să se reducă către a 2-3-a oră, practic, la limitele inițiale.

Ținând cont de caracterul de reducere a nivelului PA (treptat și moderat), cât și de durata acestui efect, studiile au fost continuate cu doza de 2 mg/kg.

Pentru elucidarea experimentală a posibilului efect antihipertensiv al benzituronului au fost elaborate modele de hipertensiune arterială cu substanțe din diferite grupe farmacologice.

Inițial, la injectarea de fenilefrină (fig. 2) s-a constatat o creștere evidentă a PA cu 19% la al 2-5 minut. Pe acest fundal s-a administrat benzituron (2 mg/kg).

Deja peste 2 minute s-a observat o micșorare veridică (15%) a PA cu oscilații neesențiale ale FCC. Pentru a explica acest antagonism în acțiunea substanțelor am efectuat o altă serie de experiențe (fig. 3), în care inițial s-a administrat benzituron în doza de 2 mg/kg. La 60 min, când PA s-a micșorat semnificativ (cu 20%), a fost injectată fenilefrina în doza de 0,1 mg/kg. Deja peste 2-5 minute de la administrarea  $\alpha$ -adrenomimeticului, PA crește cu 18%, dar rămâne

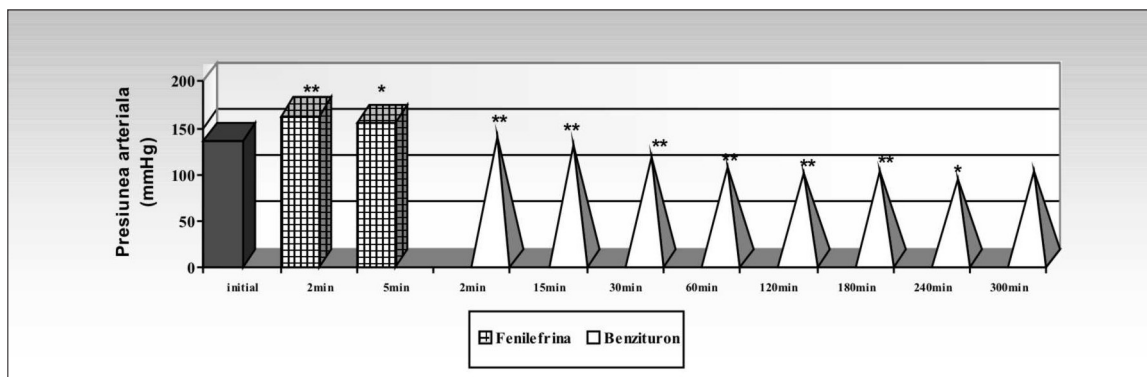


Fig. 2. Modificarea PA sub influența fenilefrinei (0,1 mg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

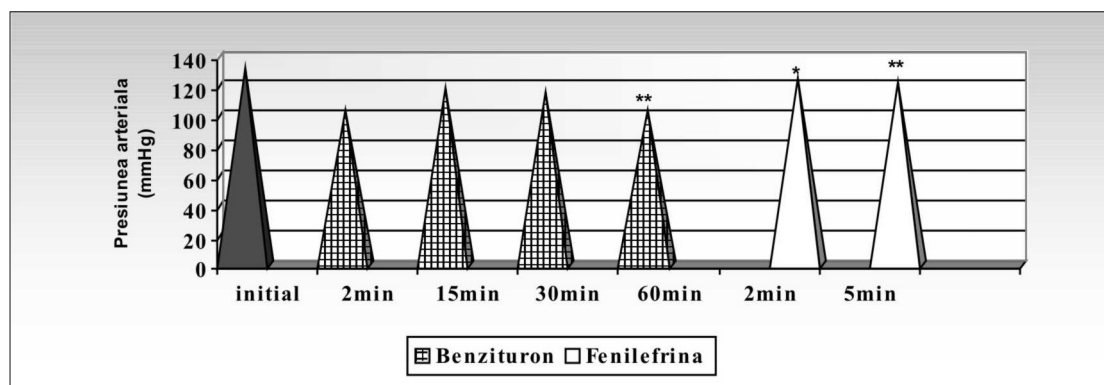


Fig. 3. Modificarea PA sub influența benzituronului (2 mg/kg), urmată de administrarea fenilefrinei (0,1 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

sub nivelul inițial (cu 7,5%). Acest efect demonstrează că  $\alpha$ -adrenoreceptorii, după injectarea benzituronului rămân intacti și reacționează la fenilefrină. Deci, efectul benzituronului nu este un rezultat al acțiunii  $\alpha$ -adrenoblocante. FCC în aceste condiții nu suferă modificări esențiale.

Un alt protocol experimental a constituit administrarea de efedrină (fig. 4) cu obținerea hipertensiunii arteriale din minutul 2 (cu 38%), comparativ cu cifrele inițiale, fără modificarea esențială a FCC. Pe asemenea fundal s-a administrat benzituron, care deja din minutul 2 a manifestat efect hipotensiv, chiar sub cifre inițiale (cu 28%), fără modificarea FCC. Efectul hipotensiv se stabilizează începând cu minutul 30 și durează până la 2 ore. FCC nu suferă modificări esențiale, deși are o tendință de reducere. După ce s-a stabilit efectul antihipertensiv al benzituronului, s-a repetat administrarea efedrinei. Am constatat că simpatomimeticul nu influențează acțiunea vasodilatatoare a benzituronului, precum și FCC. Putem conchide, că analogic cazului cu fenilefrină ( $\alpha$ -adrenomimetic cu acțiune directă), compusul studiat diminuează efectiv PA, indusă de fenilefrină și efedrină. Aceasta confirmă că benzituronul provoacă vasodilație prin influențarea directă asupra musculaturii netede.

Pe un alt lot de animale anesteziate administrarea unimomentană de angiotensină-II (fig. 5) a produs o majorare vădită a PA peste 30 sec cu 38% față de cifrele inițiale, ceea ce

demonstrează acțiunea rapidă și marcată vasoconstrictoare a angiotensinei-II. Ulterior, s-a injectat soluția de benzituron. Am constatat, că peste 2 minute PA s-a micșorat cu 28%, atingând practic cifrele inițiale. În următoarele intervale de timp PA continua să scadă și peste o oră a fost cu circa 20% mai mică decât valorile inițiale și cu 42% față de cifrele induse de angiotensină-II. La administrarea repetată a angiotensinei-II peste 60 min de acțiune a benzituronului, s-a observat o restabilire a nivelului PA, valorile căreia peste 30 sec le depășeau cu 8,8% pe cele inițiale.

Analizând datele obținute, putem releva că benzituronul diminuează efectiv hipertensiunea, indusă de Ag II, ceea ce permite concluzionarea unui mecanism diferit mai specific al derivaților izotioureici, și anume la nivelul NOS al musculaturii netede vasculare, prin activarea acestei enzime. Aceasta se confirmă și prin faptul că la administrarea repetată a angiotensinei-II, PA crește din nou, deși mult mai puțin ca la administrarea inițială (numai 8,8% față de 40%).

### Discuții

Conform cercetărilor efectuate asupra benzituronului, derivat izotioureic, s-a determinat că substanța cercetată are acțiune hipotensivă marcantă, lentă și de lungă durată (4-5) ore, scăderea maximă a PA fiind în jurul a 3-4 ore, după care survine o creștere ușoară fiind, însă, tot sub nivelul inițial.

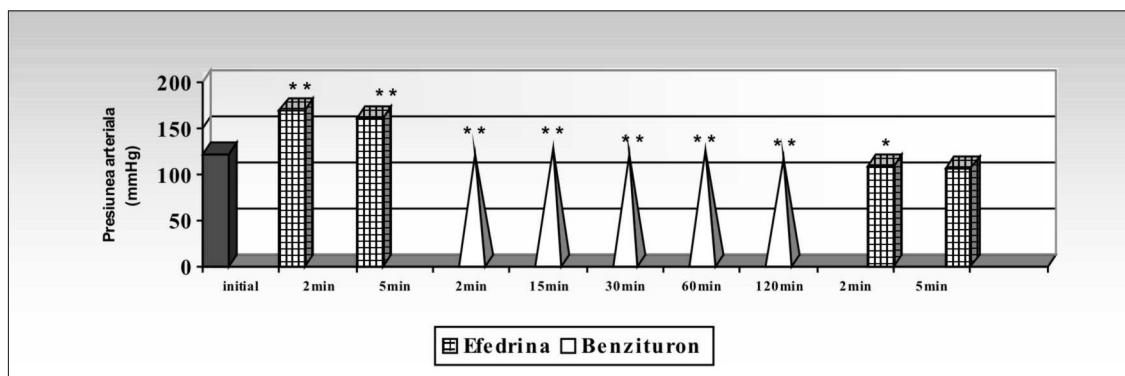


Fig. 4. Modificarea PA sub influența efedrinei (1 mg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) și repetată de efedrină (1 mg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$

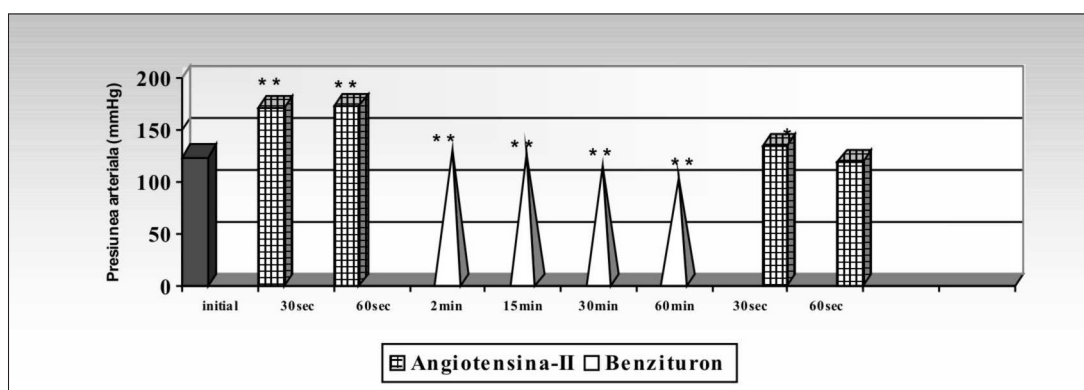


Fig. 5. Modificarea PA sub influența angiotensinei-II (1 mcg/kg), urmată de administrarea benzituronului (2 mg/kg) și repetată de angiotensina-II (1 mcg/kg) la pisicile anesteziate.

Veridicitatea diferenței statistice: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .



În rezultatul cercetării dozelor de 1, 2, 5 și 10 mg/kg s-a constatat, că mai efective sunt dozele de 2 și 5 mg/kg. Efectul maxim a fost mai pronunțat în doza de 5 mg/kg (cu 10-11%), comparativ cu 2 mg/kg. Efectul hipotensiv în doza de 2 mg/kg a fost, însă, mai îndelungat în timp cu 60 min, cu efect maxim între 2-6 ore, comparativ cu 2-5 ore pentru doza de 5 mg/kg. Ținând cont de caracterul de reducere a nivelului presiunii arteriale (treptat și moderat), cât și de durata acestui efect, în continuare studiile vor fi efectuate, utilizând doza de 2 mg/kg.

Derivatul izotioureic benzituron poate manifesta o acțiune hipotensivă în hipertensiunea arterială, realizată prin intermediul fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei II, posibil, prin stimularea NOS ce induce formarea de NO, care acționează nemijlocit la nivelul musculaturii netede vasculare, cu relaxarea acesteia. Eficacitatea parțială a fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei-II în hipertensiunea, indusă de benzituron, relevă faptul că  $\alpha$ -adrenoreceptorii, cât și angiotensinreceptorii sunt liberi și reacționează la administrarea acestor substanțe.

Datele obținute anterior pentru acești derivați (E. Stratu, V. Ghicavii, V. Cojocar, 2002) explică mecanismul de acțiune, care se realizează la nivelul NO sintetazei (NOS).

### Concluzii

Derivatul izotioureic – benzituron manifestă acțiune hipotensivă efectivă în doza de 2 mg/kg.

Benzituronul în doză de 2 mg/kg exercită acțiune hipotensivă în hipertensiunea arterială, realizată prin intermediul fenilefrinei, efedrinei și angiotensinei-II.

Veriga probabilă de acțiune este NO prin proprietățile derivatului izotioureic de a stimula NOS.

### Bibliografie

1. Гикавий В, Мухин Е, Бакуля М, и др. Влияние этирона в комбинации с другими нейротропными средствами на сердечно-сосудистую систему. Материалы 3-го съезда фармакологов СССР «Современные проблемы фармакологии». Киев, 1971.
2. Мухин ЕА, Гикавий ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинев: Штиинца, 1983.
3. Stratu E, Ghicavii V, Cojocar V. Potențarea efectelor adrenergice și angiotensinergice de către izoturon, la nivel de endotelii vascular. Conferința anuală. Chișinău, 2002;271-276.
4. Tihon I. Analiza și standardizarea metiferonului, benzituronului și formelor farmaceutice: Autoreferatul tezei de d.ș.m. Chișinău, 2012;3-5.

## Acțiunea asocierii profeturului cu hexametoniu asupra microcirculației

### 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 July 09, 2012; revised August 17, 2012

### The influence of the combination of Profetur and Hexamethonium on microcirculation

This study looks at a new derivative of Alkyl Isothiourea, Profetur, under different routes of administration (intravenous and local). The study examines the effects of Profetur on microcirculation in the rats mesoappendix under normal conditions and in combination with the pharmacological denervation of blood vessels. When administered intravenously to rats at the dose of 20 mg/kg and, when applied at a dilution of 1:500 solutions on the surface of the mesoappendix Profetur narrows metarterioles, arterioles, reduces the number of functional capillaries and increases blood flow velocity in the arterioles. Intravenous administration of the Profetur in the same dose and when applied topically at a dilution of 1:5000 in combination with hexamethonium, normalizes microcirculation, constricts arterioles and metarterioles to their initial level, and speeds up bloodflow. The effects of a local application of Profetur at a dilution of 1:5000 in combination with hexamethonium are similar to those when using the substance at a dilution of 1:500 in normal conditions. This suggests that the pharmacological denervation of blood vessels increases sensitivity to Profetur.

**Key words:** profetur, hexamethonium, blood pressure, microcirculation, pharmacological denervation.

### Влияние профетура и его сочетания с гексаметонием на микроциркуляцию

Данное исследование представляет результаты влияния нового производного алкилизотиомочевини – профетура при различных путях введения (внутривенно и местно) на микроциркуляцию мезоаппендикса крыс в обычных условиях и на фоне фармакологической денервации сосудов. При внутривенном введении крысам в дозе 20 мг/кг и при нанесении раствора в разведении 1:500 на поверхность мезоаппендикса, профетур сужает артериолы и метартериолы, уменьшает количество функциональных капилляров и увеличивает скорость кровотока в артериолах. При внутривенном введении профетура в той же дозе и при местном применении его в разведении 1:5000 на фоне действия гексаметония, препарат нормализует микроциркуляцию, сужает артериолы и метартериолы до исходного уровня и ускоряет в них кровоток. Эффекты, развивающиеся при местном нанесении профетура в разведении 1:5000 на фоне действия гексаметония схожи с таковыми при использовании вазопрессора в разведении 1:500 в обычных условиях, что свидетельствует о том, что чувствительность сосудов к действию профетура увеличивается при их фармакологической денервации.

**Ключевые слова:** профетур, гексаметоний, артериальное давление, микроциркуляция, фармакологическая денервация.

### Introducere

Starea microcirculației este esențială pentru asigurarea multiplelor funcții ale organelor și țesuturilor organismului. Dereglări microcirculatorii cu afectarea fluxului sanguin regional și, consecutiv, a activității normale a organelor, se pot produce ca urmare a diferitor maladii, stări patologice, intervenții chirurgicale etc., inclusiv cele însoțite de hipotensiuni arteriale. Substanțele medicamentoase vasoconstrictoare (adrenomimetice – norepinefrină, fenilefrină, efedrină ș.a.; peptide vasoactive – angiotensinamidă, vasopresină etc.), frecvent utilizate cu scop de corecție a acestor dereglări, de rând cu creșterea expresivă a presiunii arteriale sistemice, provoacă o vasoconstricție pronunțată cu tulburări ale microcirculației în tractul gastrointestinal, rinichi și alte organe [1, 2]. E de menționat că utilizarea acestor preparate contribuie și la dezvoltarea hiperglicemiei, acidozei metabolice, majorarea consumului de oxigen de către organism, agravând astfel evoluția maladiilor respective [3, 4, 5, 6]. Derivații izotiourici (izoturon, difetur, metiferon ș.a.) reprezintă o grupă nouă de substanțe medicamentoase cu acțiune vasoconstrictoare musculotropă prin inhibarea NO-sintetazei [7, 8]. Acești derivați posedă acțiune hipoglicemiantă și antiaritmică, micșorează consumul oxigenului de către organism și temperatura corpului, majorează presiunea arterială în diverse stări patologice, nu provoacă dereglări ale echilibrului acido-bazic etc. [3, 5, 6]. De asemenea, sunt eficiente în hipotensiuni arteriale provocate de diminuarea sensibilității receptorilor adrenergici [5, 6, 9].

Astfel, studiul dat are ca scop cercetarea acțiunii profeturului la administrarea locală și intravenoasă asupra patului microcirculator al mezoapendixului atât în condiții obișnuite, cât și pe fundalul denervării farmacologice.

### Material și metode

Experiențele pentru determinarea acțiunii profeturului asupra vaselor patului microcirculator au fost efectuate pe șobolani masculi, aneștizați prin administrarea intramusculară a soluției de tiopental sodic de 5% (100-150 mg/kg). Cercetarea microcirculației s-a înfăptuit prin microscopia vitală și analiza microfotografiilor vaselor terminale. Ca obiect de studiu au servit vasele mezoapendixului.

După instalarea anesteziei, animalele au fost fixate pe un dispozitiv special din sticlă organică, s-a efectuat cateterizarea venei și arterei femurale pe stânga cu scop de administrare a substanțelor studiate și înregistrare a presiunii arteriale. Intravenos s-a administrat sol. heparină 125 UI/ml în volum de 0,3-0,4 ml.

Ulterior, s-a efectuat laparotomia pe dreapta cu extragerea intestinului și fixarea sa pentru vizualizarea mezoului. Intestinul a fost acoperit cu meșe din tifon, irigate pe toată durata experiențelor cu sol. Ringer, încălzită până la temperatura de 37°C. Astfel, animalul pregătit era plasat pe masa de lucru a microscopului, montat în microfotodispozitivul FMN-3, care permite o iluminare adecvată a obiectului de studiu.

Vizualizarea vaselor patului microcirculator s-a efectuat la amplificare x 70 (obiectiv x 10 și ocular x 7). Diametrul vaselor s-a determinat cu ajutorul micrometrului ocular, mărimea unei unități fiind de 16,6 μm.

Acțiunea profeturului s-a determinat atât prin aplicarea directă a soluțiilor de profetur în concentrații de 1:5000 și 1:500 pe mezoapendix, cât și prin administrarea intravenoasă unimomentană, în doză de 20 mg/kg, în condiții obișnuite și pe fundalul acțiunii hexametonului (20 mg/kg).

La derularea experimentelor s-a apreciat numărul și tipul vaselor funcționale, diametrul lor, caracteristica circulației sanguine în diverse sectoare ale patului microcirculator (particularitățile de mișcare a elementelor figurate ale sângelui) și valoarea presiunii arteriale. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu utilizarea criteriului T-Student [10].

La porțiunea arterială a patului microcirculator se referă arterele mici cu diametrul de 100-50 μm și arteriolele de ordinul I (50-40 μm), ordinul II (40-30 μm) și ordinul III (30-20 μm), ultimele fiind numite și arteriole terminale. Arteriolele terminale se ramifică în metarteriole (capilare magistrale), diametrul lor fiind de aproximativ 12-15 μm care, la rândul său, se ramifică în capilare (5-10 μm), formând rețele caracteristice anumitor tipuri de țesuturi. La locul de pornire a capilarelor de la metarteriole se află sfincterele precapilare, tonusul cărora, împreună cu cel al arteriolelor aferente, determină numărul de capilare funcționale. Capilarele pot fi deschise – funcționale, închise – colabate sau pot conține doar plasmă – plasmatică (G. I. Mcedlișvili, 1958). Porțiunea venoasă a patului microcirculator este formată din venule, diametrul cărora nu depășește 75 μm (Webb, 1955). Diametrul anastomozelor artero-venoase este destul de mare, atingând 50-75 μm (Clara, 1956).

### Rezultate obținute

Aplicarea profeturului în condiții obișnuite pe mezoapendix în diluție de 1:5000 n-a fost însoțită de schimbări vizibile ale diametrului vaselor, fluxului sanguin și presiunii arteriale.

Ca răspuns la aplicarea preparatului în diluția 1:500, diametrul vaselor rezistive (arteriole, metarteriole) s-a micșorat, probabil datorită majorării tonusului vascular. Cel mai intens au reacționat arteriolele de ordinul III și metarteriolele, mai puțin pronunțat – arteriolele de ordinul II. Gradul de modificare a diametrului vaselor în raport cu valoarea inițială pentru arteriolele de ordinul II a constituit 69%, de ordinul III – 64%, iar pentru metarteriole – 66% (tab. 1). Circulația în vasele arteriale s-a majorat, dar s-a păstrat un caracter laminar. Reactivitatea venulelor la aplicarea profeturului în diluția de 1:500 nu s-a observat (fig. 1).

S-a redus numărul capilarelor funcționale – până la 46% de la cel inițial. Probabil acest moment a fost legat de creșterea tonusului sfincterelor precapilare sub influența preparatului. Peste 3-5 minute după spălarea substanței de pe suprafața mezoapendixului, diametrul arteriolelor s-a mărit, apropiindu-se de valoarea inițială. Fluxul sanguin prin ele s-a restabilit și, de fapt, nu se deosebea de cel inițial. Din nou au devenit vizibile capilarele funcționale. Aplicările repetate a soluției de profetur în concentrație de 1:500 au fost însoțite de aceleași reacții din partea vaselor mezoapendixului. Valoarea presiunii arteriale în această serie de experiențe nu a suferit nicio modificare esențială.

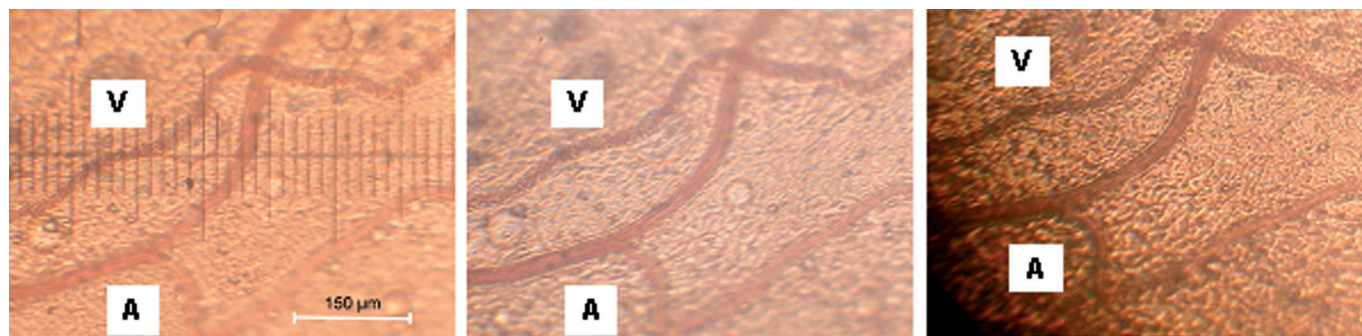


Fig. 1. Modificările patului microcirculator la aplicarea profeturului în diluție 1:500 (1 unitate micrometru – 16,6 μm)

- 1 – până la aplicare  
 2 – 2 minute după aplicare  
 3 – 5 minute după spălare
- A – arteriolă  
 V – venulă

Injectarea preparatului în doză de 20 mg/kg, sub formă de soluție 1%, a fost însoțită de creșterea presiunii arteriale, efect caracteristic acestui preparat. Reactivitatea patului microcirculator al mezoapendixului de șobolan, la administrarea intravenoasă, se deosebea puțin de cea care a fost observată anterior la aplicarea lui în concentrație de 1:500. Deja peste câteva minute după administrarea preparatului, diametrul arteriolelor de ordinul II și III, cât și a metarteriolelor, s-a micșorat corespunzător până la 74, 72 și 63% față de valorile inițiale (tab. 2). Această îngustare a microvaselor a fost

însoțită de majorarea vitezei liniare a fluxului sanguin, însă caracterul mișcării sângelui prin ele a rămas laminar. După administrarea intravenoasă a profeturului s-a observat o reducere a numărului de capilare funcționale – până la 31% din valoarea inițială. O exprimare mai vădită a îngustării diametrului acestor vase și numărului lor s-a determinat în primele 10-20 minute după administrarea preparatului. La 50 de minute după administrarea preparatului, diametrul vaselor și numărul capilarelor funcționale au revenit aproximativ la inițial. În această serie de experimente nu s-a putut determina

Tabelul 1

Influența profeturului în diluția de 1:500 la aplicarea locală asupra diametrului vaselor terminale și numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului șobolanilor în corelare cu presiunea arterială

Obiectul cercetării		Valori inițiale	După 2 min. de la aplicarea profeturului	După 5 min. de la spălarea lui
Diametrul vaselor (μm)	Arteriole de ordinul II	36 ± 0,8	25 ± 0,7*	36 ± 0,7*
	Arteriole de ordinul III	25 ± 0,6	16 ± 0,7*	25 ± 0,6*
	Metarteriole	15 ± 0,8	10 ± 0,6*	15 ± 0,8*
	Venule	38 ± 1,9	38 ± 1,9	38 ± 1,9
Numărul de capilare funcționale		13 ± 1	6 ± 1*	13 ± 0,7*
Presiunea arterială (mmHg)		115 ± 2,9	117 ± 2,5	116 ± 3,2

Notă: \* - p < 0,05.

Tabelul 2

Influența profeturului în doza de 20 mg/kg, administrat intravenos, asupra diametrului vaselor terminale și numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului șobolanilor în corelare cu presiunea arterială

Obiectul cercetării		Valori inițiale	După administrarea profeturului (în minute)					
			1	5	10	20	30	50
Diametrul vaselor (μm)	Arteriole de ordinul II	35 ± 0,7	26 ± 0,8*	26 ± 1,0*	27 ± 0,9*	29 ± 0,8*	30 ± 1,2*	31 ± 1,8
	Arteriole de ordinul III	25 ± 0,7	18 ± 1,2*	19 ± 0,7*	19 ± 0,8*	22 ± 0,9	23 ± 1,0	23 ± 1,2
	Metarteriole	16 ± 0,8	10 ± 0,9*	11 ± 1,3*	10 ± 0,8*	12 ± 1,4*	13 ± 1,2*	14 ± 1,5
	Venule	37 ± 1,8	37 ± 1,8	37 ± 1,8	37 ± 1,8	37 ± 1,8	37 ± 1,8	37 ± 1,8
Numărul de capilare funcționale		13 ± 1,2	4 ± 1,2*	4 ± 1,2*	4 ± 1,2*	7 ± 0,9*	8 ± 1,1*	10 ± 0,7*
Presiunea arterială (mmHg)		107 ± 2,0	134 ± 1,8*	134 ± 1,8*	136 ± 1,7*	135 ± 1,5*	135 ± 1,2*	132 ± 1,0*

Notă: \* - p < 0,05.



îngustarea semnificativă a venulelor, cu toate că fluxul sanguin prin ele era puțin mărit în comparație cu observațiile efectuate la începutul experimentului. Creșterea circulației în vene poate fi explicată prin redistribuirea sângelui nemijlocit din sectorul arterial în cel venos pe căi mai scurte (metarteriole sau anastomoze artero-venoase). De asemenea, s-a majorat și presiunea arterială – cu 25% față de valoarea inițială, menținându-se la acest nivel până la 50 de minute (tab. 2).

Astfel, rezultatele experiențelor de cercetare a acțiunii profeturului (pe diferite căi de administrare – aplicare locală și intravenos) asupra vaselor patului microcirculator al mezoappendixului șobolanilor și circulației sanguine prin el în condiții obișnuite, au demonstrat că, atât la administrarea intravenoasă, cât și la aplicarea pe suprafața mezoappendixului în diluție de 1:500 se produce micșorarea diametrului vaselor precapilare, a numărului de capilare funcționale și majorarea vitezei circulației sanguine în arteriole și venule. Majorarea vitezei circulației sanguine are loc, probabil, datorită micșorării diametrului vaselor precapilare la creșterea presiunii arteriale, iar micșorarea numărului de capilare funcționale este datorată creșterii tonusului sfincterelor precapilare sub acțiunea profeturului.

Reactivitatea mai mică a arteriolelor de ordinul III la administrarea intravenoasă a profeturului în comparație cu reactivitatea obținută la aplicarea preparatului poate fi explicată prin aceea că concentrația profeturului în ele este mai mică, comparativ cu cea administrată, din cauza contracției segmentelor anterioare arteriolelor (arteriolelor de ordinul I și II). Astfel, la administrarea intravenoasă, diferite elemente ale patului microcirculator se găsesc în diferite condiții de acțiune a preparatului, pe când la aplicarea preparatului toate vasele se află în aceleași condiții de acțiune.

Conform datelor literaturii de specialitate [5], hexametoniu, administrat intravenos în doză de 20 mg/kg la șobolani, determină micșorarea presiunii arteriale cu modificări specifice ale microcirculației prin dilatarea îndelungată a arteriolelor de ordinul II, III și metarteriolelor. Se remarcă că arteriolele se dilată mai pronunțat decât metarteriolele, pe când diametrul venulelor practic nu se modifică, ceea ce denotă că odată cu micșorarea diametrului vaselor se reduce importanța inervației și sporește cea a factorilor umorali în reglarea tonusului vaselor patului microcirculator. Concomitent se determină micșorarea vitezei fluxului sanguin, uneori până la stază și chiar mișcare retrogradă. Ca urmare a înlăturării influenței inervației simpatice asupra sfincterelor precapilare, cât și în rezultatul dezvoltării hipoxiei de tip circulator, însoțită de eliberarea substanțelor vasodilatatoare (acetilcolină, bradikinină, histamină, serotonină), are loc creșterea numărului de capilare funcționale [5].

În experimentele noastre, administrarea intravenoasă a hexametonului în doză de 20 mg/kg a fost însoțită de micșorarea pronunțată a presiunii arteriale. Aplicarea a 3-4 picături soluție de profetur în diluție de 1:5000 pe mezoappendixul șobolanilor, în aceste condiții, s-a soldat cu constricția evidentă, până la valori aproximativ egale cu cele inițiale, a arteriolelor de ordinul II, III și metarteriolelor, care anterior au fost dilatate de

către hexametoniu. Viteza liniară a fluxului sanguin la fel s-a majorat, circulația a devenit laminară. S-a micșorat numărul de capilare funcționale. Diametrul venulelor și viteza fluxului sanguin prin ele nu a suferit modificări importante. Profeturul, aplicat local în diluție de 1:5000, nu a determinat modificări ale presiunii arteriale. S-a determinat majorarea peristaltismului porțiunilor adiacente de intestin. La 3-5 minute după spălarea substanței, diametrul arteriolelor și metarteriolelor s-a majorat, apropiindu-se de cel de după administrarea hexametonului. Fluxul sanguin, care după administrarea profeturului era laminar, a devenit lent, cu dispersarea elementelor sanguine figurante. La administrarea repetată a derivatului izotioiureic s-au determinat aceleași modificări.

Se remarcă, că aplicarea soluției de profetur în diluție de 1:5000 în condiții obișnuite nu determină nicio modificare a microcirculației, pe când administrarea pe fundalul de blocare a ganglionilor vegetativi cu hexametoniu se soldează cu constricția evidentă a arteriolelor și metarteriolelor, sporirea vitezei laminare a fluxului sanguin și micșorarea numărului de capilare funcționale. Gradul de micșorare a diametrului vaselor patului microcirculator la aplicarea profeturului în diluție de 1:5000 pe fundalul acțiunii hexametonului, a fost aproximativ identic cu cel obținut la administrarea profeturului în diluție de 1:500 în condiții obișnuite. Faptul, că concentrația ineficientă de 1:5000 în condiții obișnuite a devenit eficientă pe fundal de hexametoniu, sugerează că sensibilitatea vaselor patului microcirculator al mezoappendixului de șobolan față de profetur se majorează pe fundal de denervare farmacologică a lor cu hexametoniu.

În următoarea serie de experimente s-a studiat acțiunea profeturului administrat intravenos în doză de 20 mg/kg pe fondalul acțiunii hexametonului (20 mg/kg). Administrarea hexametonului a fost însoțită de micșorarea presiunii arteriale cu 37% și modificări ale microcirculației deja descrise (tab. 3). Administrarea profeturului a dus la majorarea rapidă a presiunii arteriale cu 102% față de valoarea înregistrată pe fondal de hexametoniu. Sub acțiunea profeturului a avut loc constricția arteriolelor de ordinul II, III și metarteriolelor, dilatate anterior de către hexametoniu, cu 31, 34 și, respectiv, 35% (tab. 3). Viteza fluxului sanguin s-a mărit, el devenind mai laminar. Cu 32% s-a micșorat numărul de capilare funcționale. Diametrul venulelor și fluxul sanguin prin ele nu a suferit careva modificări (fig. 2). S-a determinat sporirea peristaltismului intestinului. La compararea datelor obținute în această serie de experimente cu cele obținute la cercetarea acțiunii profeturului administrat intravenos în doză de 20 mg/kg în condiții obișnuite, s-a determinat constricția mai pronunțată a arteriolelor de ordinul II și III, ceea ce sugerează că sensibilitatea vaselor față de profetur administrat intravenos sporește pe fundal de denervare a lor farmacologic cu hexametoniu.

Generalizând rezultatele cercetărilor efectuate, se poate afirma că profeturul, de rând cu majorarea presiunii arteriale, crește evident tonusul vaselor arteriale. Micșorarea diametrului arteriolelor și metarteriolelor se asociază cu majorarea vitezei fluxului sanguin prin ele și micșorarea numărului de capilare funcționale. Acțiunea profeturului asupra vaselor



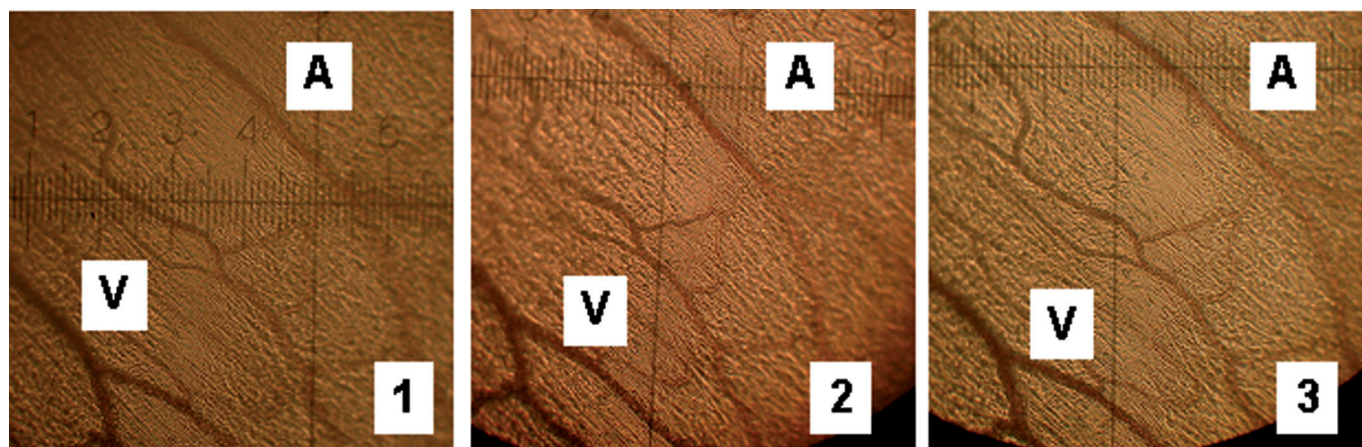


Fig. 2. Modificările patului microcirculator la administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 20 mg/kg (1 unitate micrometru – 16,6 μm)

1 – inițial  
 2 – 5 minute după administrare  
 3 – 10 minute după administrare

A – arteriolă  
 V – venulă

Tabelul 3

Influența asocierii profeturului (20 mg/kg) cu hexametoniu (20 mg/kg) asupra diametrului vaselor terminale și numărului de capilare funcționale ale mezoappendixului șobolanilor în corelare cu presiunea arterială

Obiectul cercetării		Valori inițiale	După 1 min. de la administrarea hexa-metonului	După administrarea profeturului (în minute)					
				1	5	10	20	30	50
Diametrul vaselor (μm)	Arteriole de ordinul II	35±0,7	46±0,8**	32±1,6*	33±1,2*	31±1,1*	35±0,6*	35±0,6*	35±0,6*
	Arteriole de ordinul III	25±0,6	35±0,5**	23±1,1*	22±1,2*	23±0,7*	24±0,9*	25±0,8*	25±0,6*
	Metarteriole	16±0,5	26±0,8**	17±0,9*	17±1,1*	18±1,2*	18±0,6*	18±0,6*	18±0,6*
	Venule	39±2,5	40±1,7	39±3,2	39±3,2	39±3,2	39±3,2	39±3,2	39±3,2
Numărul de capilare funcționale		14±1	19±0,6**	13±0,6*	13±0,6*	13±0,6*	14±0,6*	14±0,6*	15±0,6*
Presiunea arterială (mmHg)		108±3,2	69±4,1**	140±4,5*	140±4*	146±5,1*	147±3,8*	141±4*	142±4,3*

Notă: \*\* – p < 0,05 comparativ cu valorile inițiale; \* – p < 0,05 comparativ cu valorile înregistrate după administrarea hexametonului

patului microcirculator se manifestă, indiferent de calea de administrare, aplicare topică sau intravenos. Administrarea consecutivă a hexametonului și profeturului exercită o influență pronunțată asupra vaselor terminale ale patului vascular și fluxului sanguin.

Astfel, aplicarea profeturului în diluția de 1:5000 în condiții de blocare a ganglionilor vegetativi, exercită acțiune aproape identică cu aplicarea substanței în diluția de 1:500 în condiții obișnuite, iar administrarea intravenoasă a profeturului pe fundal de hexametoniu s-a soldat cu restabilirea valorilor presiunii arteriale și constricția vaselor patului microcirculator. În acest caz, ca urmare a blocării ganlionilor vegetativi și, consecutiv, majorării sensibilității vasculare la profetur, acțiunea vasopresoare este mai evidentă decât la administrarea intravenoasă a profeturului în condiții obișnuite. Vasele pre-capilare, dilatate ca urmare a acțiunii hexametonului, iarăși se constrictă, atingându-se valorile inițiale. Fluxul sanguin prin ele devine rapid și uniform, se apropie de valoarea inițială normală și numărul capilarelor funcționale.

### Concluzii

1. profeturul, administrat pe diferite căi (local în diluție de 1:500 și intravenos în doză de 20 mg/kg) în condiții obișnuite și pe fundal de blocare a ganglionilor vegetativi, exercită acțiune pronunțată asupra vaselor patului microcirculator al mezoappendixului șobolanilor, exprimată prin majorarea tonusului arteriolelor și metarteriolelor, diminuarea numărului de capilare funcționale și mărirea vitezei fluxului sanguin;

2. denervarea farmacologică sporește sensibilitatea vaselor patului microcirculator față de profetur atât la aplicarea locală în diluție de 1:5000, cât și la administrarea intravenoasă.

### Bibliografie

- Schmidt W, Schweppenhäuser W, Secchi A, et al. Influence of epinephrine and norepinephrine on intestinal villous blood flow during endotoxemia. *J Crit Care.* 1999;14(2):99-105. PubMed PMID: 10382791.
- Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1456-63. PubMed PMID: 16557162.

3. Rosselet Anne, Feihl François, Markert Michèle, et al. Selective iNOS Inhibition Is Superior to Norepinephrine in the Treatment of Rat Endotoxic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:162-170.
4. Hasibeder W. Gastrointestinal microcirculation: still a mystery? *Br J Anaesth.* 2010;105(4):393-6. PubMed PMID: 20837720.
5. Мухин ЕА, Гикавый ВИ, Парий БИ. Гипертензивные средства. Кишинёв, 1983.
6. Парий БИ. Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, адrenomиметиков и их комбинаций: Авторефер. канд. дис. Кишинев, 1973.
7. Corbett JA, Tilton RG, Chang K. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes.* 1992;41:552.
8. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici: Autoref. tezei de d.ș.m. Chișinău, 2001;3-23.
9. Spain DA, Kawabe T, Keelan PC, et al. Decreased alpha-adrenergic response in the intestinal microcirculation after "two-hit" hemorrhage/resuscitation and bacteremia. *J Surg Res.* 1999;84(2):180-5. PubMed PMID: 10357917.
10. Stanton Glantz. *Primer of Biostatistics.* Sixth Edition, 2005.

## Hipoacuzia neurosenzorială genetică: particularități clinice și aspecte diagnostice

S. Parii

„Medpark” International Hospital, Department of Otorhynology, Nicolae Testemițanu State Medical and Pharmacology University  
27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: sbparii@gmail.com, parii\_sergiu@mail.ru. Manuscript received July 09, 2012; revised August 17, 2012

### Genetic sensorineural hearing loss: clinical features and diagnostic aspects

Hearing loss is a public health problem with incidence of approximately 1 in 1000 newborns. Hearing loss may appear at birth or later at any age, from early childhood to adulthood. Early detection allows early intervention with rehabilitation and social integration. Genetic hearing loss is amonogenic diseases, characterized by high heterogeneity. Causes of hearing loss: 50% causes environmental or environment-gene interaction and 50% genetic, syndromic deafness of which 20% syndromic deafness and nonsyndromic 70% hearing loss. The most common GJB2 gene mutation, found in European population is 35delG mutation, is for 70% of all mutations of this gene. Genetic testing, especially for Conexina 26, must be part of the initial assessment of child deafness, for the better understanding of both the cause and the effectiveness of intervention in the recovery of auditory-verbal, but mainly for genetic counseling and implications for family.

**Key words:** genetic hearing loss, Conexina 26, genetic tests.

### Генетическая нейросенсорная тугоухость: клинические и диагностические аспекты

Нейросенсорная тугоухость представляет собой проблему здравоохранения, затрагивающая 1 из 1000 новорожденных. Снижение слуха может появиться при рождении или после этого, в любом возрасте. Ранняя диагностика позволяет своевременно провести реабилитацию и социальную интеграцию данного контингента больных. Генетическая тугоухость представляет собой моногенетические заболевания, характеризующиеся высокой неоднородностью. Причины тугоухости: 50% от экологических причин или взаимодействия генетических факторов и окружающей среды; 50% генетические причины, из которых 20% синдромальная тугоухость и, соответственно, 80% – несиндромальная тугоухость. Наиболее распространенными мутациями гена GJB2, найденных в европейской популяции, это 35 delG, будучи ответственными за 70% всех мутаций гена. Генетическое тестирование, особенно для коннексина 26, должны быть частью первоначальной оценки ребенка со снижением слуха, для установления как причины, так и эффективности слухоречевой реабилитации.

**Ключевые слова:** генетическая тугоухость, коннексин 26, генетическое тестирование.

Surditatea (hipoacuzia) neurosenzorială reprezintă o afecțiune ce se manifestă clinic prin deficiență auditivă de tip percepție, acufene (tinitus). Antrenarea în procesul patologic a fibrelor porțiunii vestibulare a nervului cranian VIII, provoacă apariția simptomatice vestibulare. Hipoacuzia neurosenzorială afectează procesul de percepere a sunetelor. Substratul anatomic al acestor dereglări este situat nu la nivelul urechii externe și medii, dar la nivelul urechii interne (organul Corti), nervului auditiv, centrilor nervoși subcorticali și corticali [1].

Genomul uman conține aproximativ 35 000 de gene localizate în cei 23 de cromozomi. Moleculele de ADN cromozomial însumate realizează o lungime de 1 m, în care sunt incluse 3 x 10<sup>9</sup> perechi de nucleotide. Structura particulară, proprietățile

fizice și biosintetice conferă macromoleculelor ADN proprietatea de a conserva și transmite informația genetică de la o generație la alta [2].

R. Smith și G. Van Camp [3] au clasificat hipoacuziile apărute în copilărie, conform factorului etiologic, în: hipoacuzii genetice (aproximativ 50% cazuri), hipoacuzii non-genetice – datorate, probabil, unor infecții, efecte adverse ale unor tratamente cu medicamente ototoxice, probleme structurale, prematuritate, hipoxie, hiperbilirubinemie, traumatisme fizice (expunere la zgomote puternice, leziuni ale capului, hipoxie, etc.) reprezintă 20-25% dintre cazuri, restul hipoacuziilor fiind de genă necunoscută (25-30%). Hipoacuzia genetică poate fi o unică manifestare, și atunci vorbim despre o hipoacuzie

nonsindromică, sau poate fi însoțită de afectarea altor organe sau sisteme – hipoacuzia sindromică. Surditățile genetice sunt boli monogenice, caracterizate, însă, de o mare heterogenitate [1, 3]. Fiecare genotip se află sub influența factorilor exogeni. Există factori din exterior care pot influența severitatea surdității în cazul genotipului modificat.

**Hipoacuzia sindromică** reprezintă aproximativ 18-25 % din cele de cauză genetică. La acești pacienți, pe lângă hipoacuzie se mai asociază și alte probleme de sănătate (tab. 1). De obicei, sunt boli rare în care pierderea auzului este considerată o caracteristică majoră, necesitând, pe lângă cele din sfera genetică și ORL, și alte evaluări medicale: oftalmologice, renale, cardiace etc. Asocieri clinice posibile ale hipoacuziei sindromice: dismorfism craniofacial, anomalii oculare, boli musculo-scheletale, anomalii de pigmentare cutanată, boli renale, metabolice, endocrine, cardiovasculare se produc deoarece ochii, inima, rinichii, alte organe se dezvoltă în aceeași perioadă embrionară cu urechea.

**Hipoacuzia nonsindromică** reprezintă 60-80% din surditățile genetice la copii. După modalitatea de transmitere genetică, cea mai frecventă este transmiterea autosomal recesivă (75-80%), urmată de transmiterea autosomal dominantă (18-20%), celelalte modalități de transmitere genetică – X-linkată și mitocondrială fiind întâlnite foarte rar.

**Transmiterea autosomal recesivă.** Pentru ca descendenții să prezinte boala, amândoi părinții, deși aud normal, trebuie să fie purtători ai genei (heterozigoți - au o genă cu defect și una normală) și să moștenească gena cu defect de la fiecare dintre părinți (descendenții vor fi homozigoți). În cazul stării heterozigote se observă o discontinuitate a bolii în succesiunea generațiilor. Riscul de transmitere la descendenți, conform legilor mendeliene, este de 25%. Până în prezent, au fost descrise ca fiind implicate în hipoacuzia nonsindromică autosomal recesivă, 40 de gene și 72 de locusuri, indicând o enormă eterogenitate genetică. Criterii privind transmiterea autosomal recesivă: 1-3 din caracterele monogenice; discontinuitatea bolii în succesiunea generațiilor;

manifestarea afecțiunii numai în stare homozigotă (a/a), în stare heterozigotă (N/a) boala nu apare deoarece efectul alelei normale (N) este suficient pentru realizarea funcției, cu toate că alela mutantă (a) produce o reducere a funcției controlată de locusul respectiv, consanguinitate. Dacă bolnavii se căsătoresc cu persoane sănătoase și homozigote, toți copiii vor fi sănătoși, se înregistrează astfel aspectul de discontinuitate a bolii în succesiunea generațiilor sau de cazuri izolate. Dacă un bolnav se căsătorește cu o persoană sănătoasă și heterozigotă, riscul de a avea descendenți bolnavi fete și băieți este de 50% (pseudo-dominanță), în acest caz, transmiterea mamă-fiică este posibilă [3, 4].

În cazul transmiterii **autosomal dominante** este afectată o singură genă, dar aceasta se manifestă chiar dacă cea de-a doua genă este normală. Riscul de transmitere la descendenți este de 50%. Surditatea nonsindromică autosomal dominantă este a doua ca frecvență și se manifestă atât în stare homozigotă cât și în stare heterozigotă. O singură copie a genei e suficientă pentru dezvoltarea fenotipului anormal. Bolnavul are, de obicei, un părinte afectat, iar fenotipul anormal apare în fiecare generație (continuitate în succesiunea generațiilor). Alte criterii privind transmiterea autosomal dominantă: în arborele genealogic se observă o transmitere verticală; indivizii sănătoși nu transmit boala; maladia se manifestă (cu frecvență și severitate relativ egală) atât la bărbați cât și la femei, iar gena mutantă poate fi moștenită și transmisă cu o probabilitate egală de către ambele sexe; transmiterea din tată în fiu este posibilă și caracteristică eredității autosomal dominante; doi bolnavi pot avea descendenți sănătoși, fete și băieți, iar dintre copiii afectați, o parte pot fi homozigoți, cu o formă mai gravă de boală [1, 3].

Transmiterea **X-linkată** (1%) este legată de gene localizate pe cromozomul X și, de obicei, bărbații sunt cei afectați (deoarece au un singur cromozom X). Este stabilită o singură formă: surditate mixtă cu labirint *geyser*. Particularități: bolnavii sunt, în general, descendenți ai unor indivizi sănătoși; transmitere genealogică oblică prin femei sănătoase dar purtătoare de

Tabelul 1

Hipoacuziile genetice sindromice

Sindromul	Alte simptome (în afară de hipoacuzie)
<b>Alport</b>	Afecțiuni renale
<b>Pender</b>	Mărirea glandei tiroide
<b>Usher</b>	Scăderea acuității vizuale (orbire progresivă)
<b>Jervell Lange Nielsen</b>	Probleme cardiace (aritmii)
<b>Stickler</b>	Trăsături faciale neobișnuite, probleme oculare, artrită
<b>Neurofibromatoza tip 2</b>	Tumori ale nervului cohleo-vestibular
<b>Brahio-Oto-Renal</b>	Chisturi în regiunea gâtului și afecțiuni renale
<b>Waardenburg</b>	Schimbări în pigmentarea pielii și heterocromie iriniană (ochii de culori diferite)
<b>Norrie</b>	Simptome oculare (pseudotumoră de retină, cataractă, hiperplazie retiniană), tulburări psihice cu sau fără retardare mentală
<b>Treacher Collins</b>	Boală a dezvoltării craniofaciale (fante palpebrale oblice, colobom, micrognație, urechi mici și alte anomalii ale urechii)
<b>Goldenhar (Oculo-Auriculo-Vertebral)</b>	Asimetrie facială de grade variate, anomalii oculare (anomftalmie), anomalii auriculare, modificări vertebrale cu malformații ale bazei craniului



Tabelul 2

Hipoacuziile genetice nonsindromice

Surditate autosomal dominantă	Surditate autosomal recesivă	Surditate X-linkată	Surditate mitocondrială
DFNA2, sindromul Jervell și Lange-Nielsen - surditate de percepție a frecvențelor înalte, progresivă datorată genei KCNQ4	DFNB9 - forma de surditate asociată mutațiilor genei pt otoferlină care participă la transformarea semnalului sonor în semnal electric de către celulele senzitive cohleare	DFN3 – surditate de percepție particulară, agravare bruscă și aspect caracteristic al RNM (dilatare majoră a conductului auditiv intern cu dilatare cohleovestibulară)	Mutația A1555G – surditate de transmisie, izolată+surditate iatrogenă (aminoglicozide; 17% izolat), debut tardiv, evoluție progresivă
DFNA9 – surditate de percepție, forma tardivă (15-65 de ani), rapid progresivă, datorată mutațiilor genei COCH	DFNB1,GJA1, GJB6, GJB3 (Conexinele 30, 31, 43) – surditate de percepție prelinguală, variabilitate evolutivă și stabilitate, fără modificări anatomice, variabilitate fenotipică, teste vestibulare normale		Mutația A7445G: surditate de intensitate variabilă, progresivă, keratodermatoză palmoplantară (posibila includere la surdități sindromice)
DFNA13 – surditate de percepție a frecvențelor medii, stabilă asociată cu mutații ale genei COL11A2	DFNB4 forma de surditate asociată mutațiilor genei pt pendrină: surditate profundă neurosenzorială bilaterală asimetrică, prelingual sau postlingual precoce, evoluție fluctuantă, malformații ale urechii interne		Inscripția (7472insC) descrisă inițial ca surditate asociată cu semne neurologice a fost raportată în afara acestui tablou, surditate izolată.

mutație; bărbații sănătoși au toate fiicele sănătoase; femeile bolnave nu por avea fii sănătoși; riscul de recurență este de 25% [2, 6].

Transmiterea prin ADN-ul mitocondrial (1-2%) este o modalitate rară de transmitere, au loc mutații în genomul mitocondrial, care pot afecta producerea de energie prin sinteza de ATP și fosforilarea oxidativă. ADN-ul mitocondrial se moștenește, în cea mai mare parte, de la mamă; descendenți afectați 100%. Frecvența mare (25%) a evenimentelor ototoxice la administrarea de aminoglicozide ar impune căutarea acestei mutații înainte de tratament. Particularități: hipoacuzie progresivă, variabilitate clinică în aceeași familie, diagnosticul prenatal este dificil pentru bolile mitocondriale datorită heteroplasmiei ADN-ului mitocondrial [2, 4].

Locusurile cromozomiale responsabile de diferitele forme de surditate genetică au fost denumite cu acronimul DFN, după cuvântul englezesc *deafness* (deficiență auditivă). Acest acronim – DFN – este urmat de literele A sau B, care reprezintă modalitatea de transmitere (DFNA pentru transmiterea autosomal dominantă, respectiv DFNB pentru transmiterea autosomal recesivă) (tab. 2).

Cele mai frecvente mutații responsabile de hipoacuziile ereditare sunt cele legate de locusul DFNB1, care se găsește pe cromozomul 13qll. Pe acest locus, la distanță mică între ele, se găsesc două gene foarte importante: GJB2 și GJB6 (numele acestor gene este, de fapt, tot o prescurtare de la proteinele pe care le codifică, ce se numesc conexine, și sunt niște proteine de joncțiune intercelulară de la nivelul urechii interne – gap junction). Gena GJB2 codifică o proteină, numită conexina 26, iar gena GJB6 – conexina 30. Conexinele 26 și 30 sunt responsabile de majoritatea joncțiunilor intercelulare în cohlee, fiind implicate în susținerea celulelor epiteliale ale organului Corti. Atunci când există mutații ale genelor GJB2 sau GJB6, formarea acestor proteine este defectuoasă, având ca urmare imposibilitatea schimbului de ioni de potasiu și, deci, hipoacuzia [3, 4, 6].

Cea mai frecventă mutație a genei GJB2, întâlnită în populația europeană, este mutația 35delG, fiind responsabilă de aproximativ 70% dintre toate mutațiile acestei gene. Frecvența mutației 35delG în rândul purtătorilor sănătoși în populația Europei este de 1:34 [3], din această cauză, mutațiile acestei gene fiind responsabile de aproximativ jumătate din toate hipoacuziile genetice nonsindromice. Alte gene raportate ca fiind importante pentru această entitate la populația vest-europeană sunt: TMC1, OTOF și CDH23. La pacienții cu hipoacuzie progresivă și un posibil mod de transmitere autosomal recesivă trebuie luate în considerație mutațiile genei TMPRSS3. Vârsta de debut și rata progresiei hipoacuziei sunt variabile. Hipoacuzia nonsindromică autosomal recesivă DFNB8/10 este cauzată de mutațiile genei TMPRSS3. Un studiu publicat de Universitatea din Nijmegen a demonstrat că mutațiile acestei gene se pot clasifica în minore și severe și se asociază cu DFNB8 (hipoacuzie postlinguală cauzată de prezența unei mutații minore și a unei severe) sau DFNB10 (hipoacuzie prelinguală, cauzată de prezența a două mutații severe) [4]. Tot în acest studiu este descrisă o nouă mutație p.Vall99Met, pe lângă alte patru, descrise anterior p.Ala306Thr, p.Thr70fs, p.Ala38Glu și p.Cysl07Xfs. De asemenea, s-a stabilit că substituția aminoacizilor Ala426Thr afectează funcția proteinei și o consideră patogenică pentru mutațiile în gena TMPRSS3. Mai mult decât atât, s-a demonstrat că implantul cohlear este o bună opțiune de tratament pentru acești pacienți. Chiar dacă mutația genei TMPRSS3 este presupusă a fi o cauză rară a hipoacuziei neurosenzoriale autosomal recesive, la familiile cu debut postlingual al afecțiunii, este cel mai probabil factor după excluderea mutațiilor genei GJB2 [3, 4].

**Repere diagnostice și terapeutice:** bilanț etiologic: anamneza orientată: pre-, neo-, postnatal; semne familiare asociate, examen pediatric, investigații audiologice la pacienți și rude; consult ORL și oftalmologic; hematurie/proteinurie; ECG; CT Rochers.

Consult genetic al surdității: determinarea factorilor



favorizant; depistarea semnelor asociate; cazuri familiare; pronostic evolutiv; mod de transmitere; clinică, examene complementare, istoric familial, teste genetice, prevenție, indicații terapeutice, tratament.

*Beneficiile testării genetice:* identificarea cauzei surdității, stabilirea factorilor de risc pentru familie și sarcinile următoare, managementul pacienților cu hipoacuzie.

*Limitele testării genetice:* nu se poate aprecia severitatea hipoacuziei, o persoană poate avea mutații fără a avea hipoacuzie, nu totdeauna se poate obține un răspuns [1, 4, 7].

Testarea genetică reprezintă un proces complex, prin care se compară secvența unei gene particulare a persoanei investigate cu secvența stabilită ca normală (standard) pentru gena respectivă. Prin această comparare se pot identifica mutațiile, care determină oprirea sau funcționarea defectuoasă a genei. Este important de amintit că o persoană poate fi testată doar pentru genele care au fost descoperite și la care s-a stabilit secvența normală (mai pot fi implicate și alte gene, dar care încă nu au fost descoperite). Dintre genele descoperite, cea mai studiată este gena pentru conexina 26 (situată pe cromozomul 13). Gena determină sinteza unor proteine, ce formează un canal denumit Conexon. Prin acest canal se realizează schimburi de electroliti ( $K^+$ ), implicați în reglarea balanței osmotice necesare celulelor ciliate. Unda sonoră lovește celulele ciliate, iar mișcarea acestora este transformată în semnal electric, care va fi trimis prin intermediul nervului auditiv la creier. După cum s-a menționat, 75-80% din cazurile de hipoacuzie sunt determinate de mutații în această genă, iar cea mai frecventă mutație întâlnită este 35delG. Se investighează clasic prezența sau absența acestei mutații. Totuși, lipsa acestei mutații nu exclude prezența altei mutații în genă. Acest lucru poate fi identificat prin secvențiere [1].

*Exemplu:* CTGGGGGGTGTGAACAAACAC...

*Auz normal*

CTGGGGGGTGTGAACAAACAC...

*Hipoacuzie (mutație).*

În cadrul mutației 35delG se pierde un singur acid nucleic (Guanina), iar acest lucru duce la funcționarea defectuoasă a genei și a sintezei proteice.

### Metoda de lucru

Se recoltează minimum 1 ml de sânge în eprubetă cu EDTA (o sare potasică a Ethylene Diamine Tetra Acetic acid – anticoagulantul de elecție în astfel de tuburi).

Din acesta, în laboratorul de genetică, se izolează ADN-ul (materialul răspunzător de transmiterea caracterelor ereditare). Întrucât cantitatea de ADN obținută este foarte mică pentru a se putea lucra cu el, ADN-ul va fi multiplicat prin tehnica de PCR (Polymerase chain reaction). Se obțin în acest mod suficiente copii ale secvenței genei investigate, ce pot fi analizate ulterior.

ADN-ul multiplicat va fi introdus într-un sistem automatizat, computerizat în care se va identifica ordinea și secvența acizilor nucleici din gena studiată. ADN-ul va fi trecut prin dreptul unei raze laser, iar modificările în lungimea de undă vor fi interpretate computerizat în secvențele genelor. Secvența astfel obținută va fi comparată cu secvențele standard din băncile genomice internaționale, putându-se identifica orice modificare [1, 2].

Pentru determinarea originii handicapului auditiv, prevenirea surdității (grupul sensibil la medicamente ototoxice amionoglicozide etc), evaluarea riscului evolutiv prin studiul istoriei naturale a diverselor forme de surditate este nevoie de un diagnostic molecular. Pentru clinicieni este foarte important de a cunoaște posibilitățile și limitele testărilor genetice, folosite în cadrul diagnosticului deficiențelor de auz.

### Concluzii

1. Deși un istoric familial poate ajuta la stabilirea cauzei genetice, absența anamnezei de hipoacuzie la membrii familiei nu înseamnă că deficiența auditivă nu e de origine genetică. Hipoacuzia genetică poate apărea la un copil ai cărui părinți aud normal, și care nu au avut rude cu surditate.

2. Este important să se coreleze informațiile obținute din examinarea fizică, testele clinice (inclusiv screening-ul auditiv la nou-născuți), istoricul familial (arborele genealogic) și testele genetice pentru a identifica cauza. Acest lucru poate ajuta în stabilirea tratamentului și managementului hipoacuziei, și poate prezice posibilitatea transmiterii acestei afecțiuni generațiilor următoare.

3. Testările genetice, în special pentru conexina 26, ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a oricărui copil hipoacuzic, pentru o cunoaștere mai bună atât a cauzei cât și pentru eficiența intervenției în ceea ce privește recuperarea auditiv-verbală dar, mai ales, pentru sfatul genetic și implicațiile acestuia asupra familiei respective.

### Bibliografie

1. Strungaru C. Hipoacuzia și cauzele genetice. [www.orlonline.ro](http://www.orlonline.ro). București, România, 2009.
2. Rogoz I, Perciuleac L. Genetică Umană. Chișinău, 2002;273.
3. Radu A, Rizescu M. Hipoacuzia genetică. *ORL. Supliment medical*. 2012;1:10-11.
4. Papuc S, Masariu D. Hipoacuzia neurosenzorială nonsindromică progresivă de cauză genetică. *ORL. Supliment medical*. 2012;1:14-15.
5. Orlando S, Chiorini JA. Coordinated control of connexin 26 and connexin 30 at the regulatory and functional level in the inner ear. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105(48):18776-81.
6. Simth RJ, Van Camp G. A genotype-phenotype correlation for GJB2 deafness. *Journal of Medical Genetics*. 2007;41:147-154.
7. Van Layer G. Genetics Evaluation. Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss. *Genetic Med*. 2002;4(3):162-171.

## Atractivitatea profesiei medicale în Republica Moldova

O. Galbur

School of Public Health Management, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
 194B, Bvd Stefan cel Mare, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: galburoleg@yahoo.com. Manuscript received June, 28, 2012; revised August 17, 2012

### The appeal of the medical profession in the Republic of Moldova

The appeal of the medical profession in the Republic of Moldova has been evaluated in terms of medical students' perceptions and competitiveness at various stages of medical training. The results show that the medical profession is prestigious and is determined more by general human factors (culture, tradition, social status), than financial and economic factors (financial income, material safety, private business). In the past decade the appeal of the medical profession has been influenced by promoting academic and labor mobility at the EU level. The major long-lasting factors that contribute to the appeal of the medical profession are continuous promotion of the prestige of the medical profession in society, modernization of the health system, efficient planning and a balanced generation of human resources for health, and the adoption of a lasting criteria for the selection of candidates for medical training.

**Key words:** medical profession, appeal, prestige, motivation.

### Привлекательность медицинской профессии в Республике Молдова

Привлекательность медицинской профессии была оценена через призму восприятия студентов-медиков и конкурентоспособности на различных этапах подготовки медицинских кадров. Результаты показывают, что медицинская профессия является престижной, но ее выбор определяется больше общечеловеческими факторами (культура, традиции, социальный статус), чем финансово-экономическими (финансовые доходы, материальная безопасность, частный бизнес), что придает уязвимость данному феномену. В последнее десятилетие на привлекательность медицинской профессии оказывает влияние продвижение академической и трудовой мобильности на европейском уровне. Непрерывное продвижение престижа медицинской профессии в обществе, модернизация системы здравоохранения, эффективное планирование и сбалансированная подготовка человеческих ресурсов для здравоохранения, принятие жестких критериев для отбора кандидатов на медицинское обучение являются основными факторами, которые долгосрочно могут значительно влиять на привлекательность медицинской профессии.

**Ключевые слова:** медицинская профессия, привлекательность, престиж, мотивация.

### Introducere

În Republica Moldova, pe parcursul ultimilor ani, au fost adoptate mai multe documente de politici în domeniul ocrotirii sănătății, care stabilesc obiective strategice de dezvoltare a sistemului sănătății, întru asigurarea accesului cât mai larg al populației la servicii medicale performante și alinierea acestora standardelor comunității europene. Un rol deosebit de important în cadrul acestor documente strategice se acordă dezvoltării continue a resurselor umane din sistemul sănătății, considerat ca factor primordial în atingerea acestor obiective.

Astfel „Politica Națională de Sănătate în Republica Moldova (2007-2021)”, pentru obținerea de noi performanțe în sistemul de ocrotire a sănătății, stabilește ca reper principal în dezvoltarea potențialului uman al sistemului de sănătate anume „îmbunătățirea managementului resurselor umane și dezvoltarea mecanismelor de planificare a personalului medical care să corespundă necesităților curente și viitoare ale sistemului de sănătate” [1].

În aceeași ordine de idei, „Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017” fixează direcțiile de perfecționare a managementului resurselor umane prin utilizarea rațională a cadrelor existente și formarea adecvată și diversificată de cadre performante pentru sistemul de sănătate. În acest scop, urmează a fi realizate măsuri întru evaluarea necesităților și planificarea asigurării resurselor umane în sistemul de sănătate, asigurarea acoperirii cu cadre a instituțiilor din regiunile rurale, motivarea și stimularea personalului din sistemul de sănătate, îmbunătățirea politicilor de formare a cadrelor în învățământul medical și cel farmaceutic [2].

În anul 2010, Guvernul Republicii Moldova aprobă „Programul de dezvoltare a învățământului medical și farmaceutic în Republica Moldova pentru anii 2011-2020”, care prevede sarcini concrete la acest capitol, privind perfecționarea procesului de selectare a candidaților la instruire medicală, alinierea continuă la standardele internaționale a procesului educațional la toate etapele formării profesionale a medicilor (universitară, specializare postuniversitară și educație medicală continuă), care să contribuie la creșterea performanțelor profesionale a resurselor umane din sănătate și, ca urmare, promovarea prestigiului medicului în societate, sporirea atractivității profesiei de medic în rândurile tinerilor [3].

Profesia de medic include în sine încrederea societății și responsabilitatea față de societate, iar această responsabilitate se extinde și la instituțiile de învățământ medical. Responsabilitatea socială a învățământului medical presupune dorința și capacitatea continuă de a se adapta la nevoile pacienților și sistemele de sănătate, atât la nivel național, cât și la nivel mondial [5]. Or, strategia de dezvoltare a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în perioada 2011-2020 stabilește drept obiective strategice modernizarea continuă a procesului de formare profesională a medicilor, alinierea procesului de învățământ la standardele internaționale, armonizarea tradiției școlii medicale naționale cu cerințele europene [4].

Astfel, documentele de politici în domeniul formării profesionale a resurselor umane din sănătate prevăd obiective, sarcini și activități care să contribuie în final la asigurarea instituțiilor medico-sanitare cu personal medical performant.

Însă la etapa elaborării politicilor, autoritățile se confruntă cu anumite contradicții, dat fiind faptul că în societate profesia de medic este considerată prestigioasă, spre care tind o mare parte a tinerilor, iar sistemul de sănătate, în același timp, se confruntă cu dificultăți severe la capitolul resurse umane. Acest fenomen contradictoriu poate fi explicat doar prin efectuarea unor cercetări pentru evaluarea atractivității profesiei medicale în Republica Moldova, ceea ce explică și argumentează necesitatea efectuării acestui studiu.

Prin urmare, **scopul studiului** în cauză a fost evaluarea atractivității profesiei medicale în Republica Moldova.

### Material și metode

Atractivitatea profesiei medicale în Republica Moldova a fost evaluată prin prisma viziunilor studenților USMF „Nicolae Testemițanu” și în baza principiilor recomandate de către Organizația Mondială a Sănătății pentru utilizare în procesul elaborării politicilor în domeniu.

Opiniile studenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” despre factorii ce sporesc/reduc atractivitatea profesiei medicale au fost evaluate prin intermediul unui sondaj (în total 450 de intervievați) referitor la factorii care le-au influențat decizia la etapa orientării profesionale, care-i motivează pentru continuarea studiilor, dar și celor care reduc din elanul și dorința de a deveni medic, respectiv, factori ce influențează nemijlocit prestigiul și atractivitatea profesiei de medic.

Principiile recomandate de Organizația Mondială a Sănătății constă în evaluarea fenomenului în cauză în baza unor indicatori, ce caracterizează competitivitatea la diverse etape ale procesului de formare profesională a medicului [6]. Ca urmare a adaptării recomandărilor la specificul învățământului medical autohton, au fost identificate următoarele criterii de evaluare a atractivității profesiei medicale în Republica Moldova:

1. Numărul candidaților potențiali la instruire (care include):
  - a) numărul absolvenților instituțiilor de învățământ liceal și școlilor medii de cultură generală dintr-un anumit an, care ar putea fi, teoretic, eligibili pentru admiterea în instituțiile de învățământ medical;
  - b) numărul absolvenților Colegiilor de Medicină, care de asemenea ar putea fi eligibili pentru admiterea în învățământul superior medical;
  - c) alte persoane care, eventual, au decis să-și schimbe profesia și să obțină o profesie medicală.

Deși criteriul în sine nu este relevant pentru evaluarea atractivității profesiei medicale, acesta poate servi drept punct de reper pentru aplicarea celorlalte criterii, care reflectă interesul candidaților potențiali față de învățământul medical.

Numărul candidaților potențiali la instruire – numărul persoanelor, care au depus cerere de participare la concursul de admitere în învățământul medical și farmaceutic din numărul total al candidaților potențiali.

Cota procentuală a abiturienților reali din numărul candidaților potențiali – raportul procentual al numărului abiturienților reali din numărul candidaților potențiali.

Numărul abiturienților care au candidat la un loc de studii – numărul candidaților din rândul abiturienților reali, care au concurat pentru un loc de studii în învățământul medical, aprobat pentru anul respectiv.

Calitatea abiturienților, evaluată în baza notei medii a abiturienților care au participat la concursul de admitere în învățământul medical.

Cota abiturienților înmatriculați la studii – numărul persoanelor înmatriculate în învățământul medical din numărul total al abiturienților reali.

Calitatea abiturienților înmatriculați la studii a fost evaluată în baza notei medii a abiturienților care au fost înmatriculați la studii după desfășurarea concursului de admitere.

Cota absolvenților din numărul total al celor înmatriculați.

Cota absolvenților admiși la studii de rezidențiat din numărul total al absolvenților învățământului medical superior.

Cota medicilor angajați după absolvirea rezidențiatului – raportul procentual al medicilor care, după absolvire, s-au angajat în sistemul public al sănătății din numărul total al absolvenților studiilor de rezidențiat din același an.

Studiul include perioada anilor 2003-2010 și s-a efectuat în baza rezultatelor cercetărilor proprii, datelor statistice publicate de Biroul Național de Statistică, actelor normative adoptate de către Ministerul Sănătății, rapoartelor anuale elaborate de către Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Colegiile de Medicină, privind rezultatele admiterii și înmatriculării.

### Rezultate și discuții

Profesia de medic în Republica Moldova tradițional este considerată prestigioasă, dat fiind faptul că, în linii generale, aceasta asigură un loc de muncă, un salariu garantat, o poziție în societate, dar și un anumit nivel de trai decent. Deciziile privind orientarea profesională depind în mare măsură de mediul în care se află tinerii, domeniile în care activează părinții și gradul influenței persoanelor apropiate. Pe parcursul anilor s-a conturat o tendință ca părinții cu studii medicale să-și orienteze copiii spre același domeniu de activitate profesională, astfel asigurându-se condiții pentru transmiterea experienței și continuitatea profesiei medicale, dar și pentru inițierea unor activități private de familie.

În condițiile, în care majoritatea populației au venituri financiare reduse, un factor deosebit de important pentru tineri, dar și pentru părinții acestora, cu pondere decizională la etapa alegerii viitoarei profesii, este finanțarea prioritară de către stat a învățământului medical, ceea ce oferă oportunități unui spectru mai larg de tineri ce provin din familii cu dificultăți financiare.

În același timp, doar cca unul din zece studenți consideră mărimea salariului ca un factor motivant pentru alegerea profesiei medicale, ceea ce este diametral opus tendințelor din țările economic avansate, unde remunerarea medicilor este net superioară altor categorii de specialiști, iar factorul economic este prioritar în alegerea profesiei. Deși procesul de formare a medicului este de lungă durată și foarte costisitor, în țările economic avansate, nivelul remunerării muncii

după angajare permite recuperarea în termeni rezonabili a cheltuielilor determinate de efectuarea studiilor și restituirea împrumuturilor către creditori, ceea ce nu este caracteristic societății noastre.

Prin urmare, alegerea profesiei de medic de către tinerii din Republica Moldova este determinată prioritar de factorii generali, cum ar fi cultură, tradiție, continuitate profesională,

poziție socială, siguranță relativă, dorința de a fi cât mai util oamenilor și societății etc., decât de cei financiar-economici, cum ar fi salariul și alte venituri financiare (fig. 1).

Pe parcursul anilor au intervenit influențe noi în procesul de orientare profesională a tinerilor, determinate de promovarea la nivel european a mobilității academice și forței de muncă, de tendința și posibilitățile tot mai largi pentru migrare

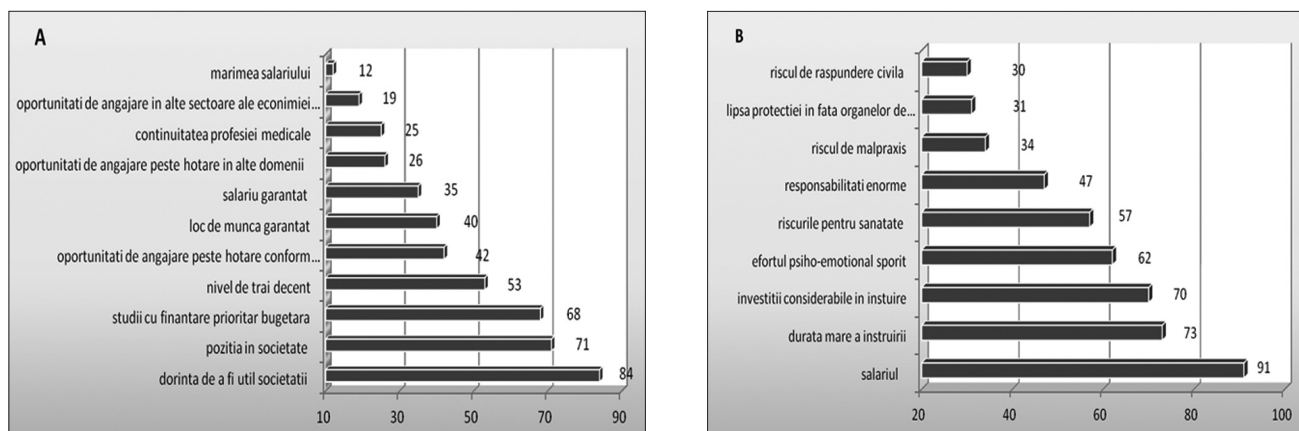


Fig. 1. Factorii ce sporesc (A) sau reduc (B) atractivitatea profesiei medicale (%).

în țările economic avansate. Studiile medicale superioare oferă oportunități mai largi pentru angajare în țările regiunii europene, dat fiind faptul că majoritatea statelor lumii se confruntă cu deficit de cadre medicale calificate, astfel că medicii pot fi angajați și beneficia de oportunități de creștere profesională mult mai rapid, comparativ cu alte categorii de specialiști. Șansele obținerii unui loc de muncă peste hotare se dovedesc a fi mult mai mari pentru persoanele cu studii medicale, care dovedesc cunoștințe și abilități conform rigorilor, integrându-se mult mai eficient și productiv atât în sectorul sănătății, cât și în alte domenii de activitate.

Un alt fenomen, determinat de evoluția pieței forței de muncă în Republica Moldova și mai puțin favorabil pentru sistemul sănătății, este tendința angajării persoanelor cu studii medicale superioare în cele mai diverse ramuri ale economiei naționale, atât după absolvirea facultății, cât și după finalizarea instruirii postuniversitare de rezidențiat. Fenomenul în cauză se explică prin faptul că absolvenții facultății de medicină dispun de o pregătire profesională ce le permite să activeze cu succes în funcții de reprezentanți medicali ai companiilor farmaceutice sau să se încadreze în alte domenii, cum ar fi prestări servicii, comerț, promovare a mărfurilor, turism etc. Medicii sunt atrași în alte ramuri ale economiei naționale, preponderent în sectorul privat, în special, de salariile mai mari, iar deseori sunt motivați de dorința de a găsi un loc de muncă chiar și mai puțin calificat, iar în municipiul Chișinău, conform domiciliului.

Astfel, putem afirma că învățământul medical oferă tinerilor o pregătire profesională, capabilă să asigure oportunități de angajare nu doar în sistemul de sănătate, dar și în majoritatea ramurilor economiei naționale atât în țară, cât și peste hotare, ceea ce poate fi considerat ca un factor determinant al atractivității profesiei medicale.

În același timp, există un grup de factori ce reduc atractivi-

tatea profesiei medicale, deseori având o pondere considerabilă la etapa alegerii profesiei de către tineri, reorientându-i spre alte domenii de activitate. Acești factori au caracter general, fiind caracteristici pentru toate societățile, indiferent de gradul de dezvoltare economică a țării sau a sistemelor de sănătate, prin urmare, deseori sunt reflectați în rapoartele privind problemele resurselor umane în sănătate [7].

La această categorie se referă durata mare a instruirii (10-12 ani), care permite plasarea în câmpul muncii mult mai târziu, comparativ cu alte categorii de specialiști (3-4 ani), necesitatea unor investiții considerabile pe parcursul studiilor, posibilități reduse de a îmbina munca cu studiile, pericolul și riscul înalt pentru sănătate însăși a lucrătorilor medicali, riscul de violență din partea pacienților, efortul psihologic și emoțional sporit pe parcursul activității ce se reflectă negativ asupra sănătății medicului etc. Este semnificativ faptul, că doar cca un student din trei consideră riscul de malpraxis și răspundere civilă a personalului medical ca factori de importanță majoră în activitatea profesiei medicale, ceea ce poate fi explicat prin lipsa cunoștințelor în domeniul respectiv, lipsa unui cadru legislativ la acest capitol și prin faptul că în Republica Moldova această latură a activității profesionale a medicilor rămâne a fi încă neelucidată și puțin reflectată.

Un factor ce afectează masiv prestigiul profesiei medicale în Republica Moldova, în opinia majorității respondenților, este remunerarea insuficientă și neproportională efortului depus în cadrul activității profesionale, dar și alți factori cum ar fi lipsa unei abordări diferențiate în salarizare în funcție de complexitatea și responsabilitatea asumată de lucrătorul medical, lipsa unui pachet social acordat lucrătorilor medicali, cum ar fi condiții privilegiate de pensionare pentru unele categorii de medici, activitatea cărora necesită efort psihologic și emoțional sporit (medici de familie, psihiatri, morfopatologi etc.).

Etapa a doua a studiului a vizat identificarea tendințelor



în evoluția indicatorilor ce caracterizează competitivitatea la diverse etape ale procesului de formare profesională a medicului, care direct sau indirect reflectă gradul atractivității profesiei de medic.

Astfel, conform datelor Biroului Național de Statistică, pe parcursul ultimului deceniu, se atestă o tendință de reducere continuă a numărului absolvenților instituțiilor de învățământ general liceal și mediu, ceea ce este în corelație directă cu tendințele demografice din țară [8].

În perioada anilor 2003-2009 numărul absolvenților învățământului general s-a redus de la 44960 până la 35527 sau cu 9433 (cca 21,0%), tendință care se va menține în continuare, conform prognosticului evoluției acestui indicator în următorii ani. Reducerea numărului de absolvenți ai învățământului general contribuie direct la reducerea numărului de candidați potențiali pentru înmatriculare în instituțiile de învățământ superior, inclusiv medical, respectiv, afectează din punct de vedere calitativ procesul de orientare profesională și admitere în instituțiile de învățământ superior. Deși în perioada de referință numărul absolvenților Colegiilor de Medicină a crescut de cca 2 ori, aceasta nu a influențat vizibil numărul candidaților potențiali la instruire în domeniul medical. Numărul persoanelor care au decis să-și schimbe profesia și să obțină o profesie medicală care, de asemenea, se referă la categoria candidaților potențiali, de regulă, este nesemnificativ și nu influențează dinamica generală a numărului candidaților potențiali. Numărul candidaților potențiali la instruire s-a redus de la 45595 în anul 2003, până la 36777 în anul 2009 (cca 20,0%), această dinamică fiind consecința evoluției indicatorilor demografici din țară (tab. 1).

Numărul de candidați la instruire a avut o evoluție invers proporțională evoluției numărului candidaților potențiali la instruire, astfel că acest indicator a crescut cu cca 78,0%, fenomen care nu s-a înregistrat în alte instituții de învățământ superior, ceea ce denotă un interes sporit al tinerilor față de profesia de medic.

Cota abiturienților reali în perioada de referință practic s-a dublat, ascensiunea devenind semnificativă în ultimii ani, ceea ce denotă tendința tot mai multor tineri spre profesia de medic, care este percepută ca o șansă durabilă în accesarea

unor posibilități și oportunități de dezvoltare profesională.

Aceasta, în pofida faptului că activitățile de orientare profesională tradițional sunt organizate doar de către USMF „Nicolae Testemițanu” în preajma perioadei de admitere, activitățile în cauză fiind axate pe informarea elevilor despre particularitățile instruirii medicale, condițiile existente în cadrul instituției, facilitățile existente etc. Prin urmare, în prezent nu există o strategie cu obiective pe termen lung de promovare a prestigiului profesiei medicale în societate, coordonată de autoritățile publice centrale de specialitate, nu există un sistem conturat și bine pus la punct de orientare profesională a tinerilor spre profesii medicale, care să funcționeze continuu și să includă toate formele de transmitere a informației către potențialii candidați la instruire în domeniul medical, dar și către alte persoane ce pot influența procesul decizional.

Numărul abiturienților care au candidat la un loc de studii pe parcursul ultimului deceniu a avut un nivel modest (în mediu pe instituție 1,3-1,5), cu o concurență pe specialități extrem de neuniformă. Majorarea numărului de locuri pentru instruire în domeniul medical, în perioada 2005-2008, a contribuit la reducerea numărului de pretendenți la o bursă de studii în medicină până la un nivel care nu poate fi considerat satisfăcător pentru acest domeniu. Prin urmare, lipsa corelării numărului bursei oferite învățământului medical superior cu numărul de absolvenți ai învățământului general reduce din intensitatea concurenței la etapa admiterii, afectând calitativ procesul de selecție a candidaților la instruire medicală. Acest fenomen este o consecință unei planificări ineficiente a pregătirii cadrelor medicale, bazate mai mult pe standarde, formate în timp și influențe administrative, decât pe principii bine argumentate și adaptate la realitățile sistemului de sănătate. La etapa planificării procesului de pregătire a cadrelor medicale, nu se ține cont de evoluția numărului candidaților potențiali la instruire, în general, și în domeniul medical în particular, de calitatea acestora, ceea ce generează neconcordanță și diminuează vădit calitatea, condiție absolut inacceptabilă pentru învățământul medical.

Calitatea candidaților la instruire, evaluată prin analiză comparativă a notelor medii, obținute la absolvirea învățământului general, denotă tendințe diferite pentru diferite

Tabelul 1

Dinamica evoluției unor indicatori ai învățământului medical (abs., %)

Anii Criterii de evaluare	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Absolvenți ai învățământului general (liceal și școli medii)</b>	44960	46872	42868	42359	40506	36644	35527
<b>Absolvenți ai Colegiilor de Medicină</b>	635	647	764	883	897	1204	1250
<b>Candidați potențiali pentru învățământ medical superior</b>	45595	47519	43632	43242	41403	37848	36777
<b>Abiturienți reali în învățământul medical superior</b>	905	1099	1073	1237	1359	1452	1617
<b>Cota abiturienților reali din numărul candidaților potențiali (%)</b>	2,0	2,3	2,5	2,9	3,3	3,8	4,4
<b>Cota abiturienților cu studii liceale din numărul total de abiturienți reali (%)</b>	52,7	55,3	53,5	56,8	64,9	73,2	74,8
<b>Numărul abiturienților înmatriculați la studii medicale</b>	593	760	810	839	892	985	710
<b>Cota abiturienților înmatriculați în învățământul medical superior (%)</b>	65	69	75	68	66	72	44
<b>Numărul mediu al abiturienților care au candidat la un loc de studii</b>	1,5	1,4	1,3	1,5	1,5	1,5	2,3

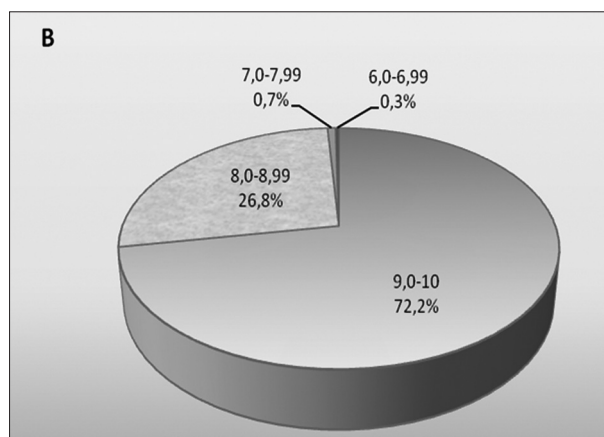
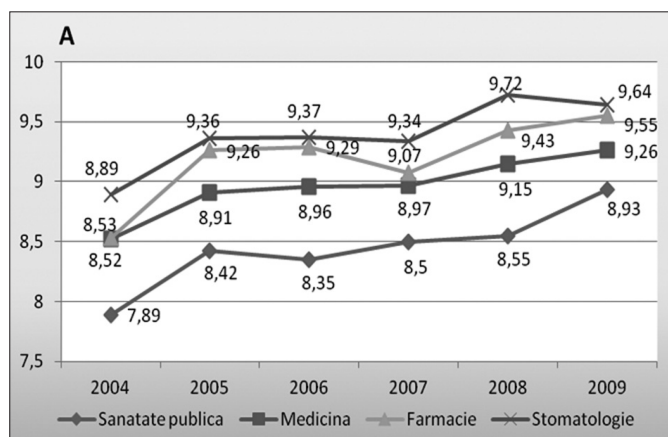


Fig. 2. Nota medie a abiturienților înmatriculați în perioada 2004–2009 (A) și structura notei medii la înmatriculare în anul 2009 (%) (B).

categorii de candidați reali la instruire medicală. Pentru absolvenții cu diplome de bacalaureat se atestă o tendință de creștere continuă a numărului de candidați cu note mai mari de 8,0, majoritatea celor cu studii medii medicale au nota medie între 9,0 și 10, însă în categoria candidaților absolvenți ai școlii medii de cultură generală procentajul celor cu note mai mari de 9,0 a fost în continuă scădere, ceea ce confirmă inoportunitatea admiterii acestei categorii de candidați în învățământul medical superior.

Cota abiturienților înmatriculați la studii din numărul total de candidați reflectă nu doar raportul persoanelor înmatriculate din numărul total al solicitanților, dar și intensitatea concurenței la etapa procesului de selecție. Însă doar în anul 2009 a existat o concurență reală pentru obținerea unui loc de studii în domeniul medical, numărul abiturienților reali depășind numărul locurilor disponibile mai mult de două ori. Procesul de selectare a candidaților pentru instruire în domeniul medical poate fi considerat exigent doar în cazul când numărul solicitanților depășește numărul locurilor disponibile de cel puțin 2 ori, astfel asigurându-se condiții pentru o concurență reală și eficientă. Acest raport poate fi menținut permanent doar printr-o planificare echilibrată, bazată pe o analiză complexă a datelor statistice și a tendințelor de perspectivă privind oferta învățământului general de potențiali candidați.

Calitatea abiturienților înmatriculați la studii, evaluată după nota medie a acestora, înregistrează o diferență vizibilă între specialități și, în linii generale, conturează o tendință clară de creștere continuă a nivelului de pregătire a persoanelor admise la instruire medicală. Începând cu anul 2005, la toate specialitățile medicale nota medie a fost peste 8,0, ceea ce presupune, în primul rând, un nivel de pregătire inițială satisfăcător pentru instruirea în domeniul medical, dar și denotă gradul de atractivitate a profesiei medicale pentru absolvenții cu performanțe. Competitivitatea la etapa selectării candidaților pentru instruire în domeniul medical este superioară altor domenii și categorii de specialiști, iar locurile oferite de stat pentru instruire medicală au fost acoperite pe deplin, în condiții de concurență (fig. 2). Este relevant faptul, că în anul 2009, când s-a înregistrat cel mai înalt nivel de concurență la

etapa selectării candidaților la instruire, 72,2% din numărul celor admiși au avut nota medie între 9,0 și 10, iar 99,0% au avut nota medie între 8,0 și 10. Persoanele admise la studii cu note mai modeste, care constituie 1% din numărul celor acceptați la studii, de regulă, provin din categorii socialmente vulnerabile, care dispun de privilegii la etapa admiterii (orfani, semiorfani ș.a.) (fig. 2).

Astfel, făcând abstracție de calitatea învățământului general și problemele existente pe interiorul acestui sector educațional, calitatea înaltă a fluxului de tineri către profesia de medic demonstrează clar motivația tinerilor pentru obținerea profesiei în cauză. Creșterea continuă a calității candidaților la instruire medicală și, în special, a persoanelor acceptate pentru instruire, este un argument incontestabil în favoarea prestigiului în societate a profesiei de medic și atractivității sporite pentru absolvenții învățământului general.

Cota absolvenților poate fi calculată doar luând în calcul o perioadă mai largă de timp, dat fiind faptul că instruirea universitară a medicilor durează 6 ani. Prin urmare, acest indicator a fost calculat pentru perioada 2000–2010, care include cinci promoții de medici, iar rezultatele obținute ar putea fi aplicate integral pentru perioada de referință, considerând că diferențele în durata studiilor nu influențează semnificativ acest indicator. Rezultatele obținute denotă că în mediu cca 4/5 din persoanele înmatriculate absolvesc instituția de învățământ, raport care poate fi considerat satisfăcător.

Cota absolvenților admiși la studii de rezidențiat reflectă în mod direct tendința medicilor de a obține o specializare și, eventual, de a se plasa în câmpul muncii conform calificării. Însă, anual, o parte din absolvenții studiilor superioare neglijează posibilitatea oferită de stat de a continua instruirea postuniversitară din diverse motive, cum ar fi plasarea în câmpul muncii în alte domenii ale economiei naționale în funcții nemedicale, migrarea peste hotare cu intenția de a continua instruirea postuniversitară în alte țări europene, necesitatea îngrijirii copiilor, starea sănătății și alte circumstanțe ce nu permit continuarea instruirii postuniversitare (fig. 3).

Medicii au dreptul de a concura pentru o bursă de instruire postuniversitară pe parcursul a trei ani după absolvirea studiilor universitare și, din aceste motive, necontinuarea

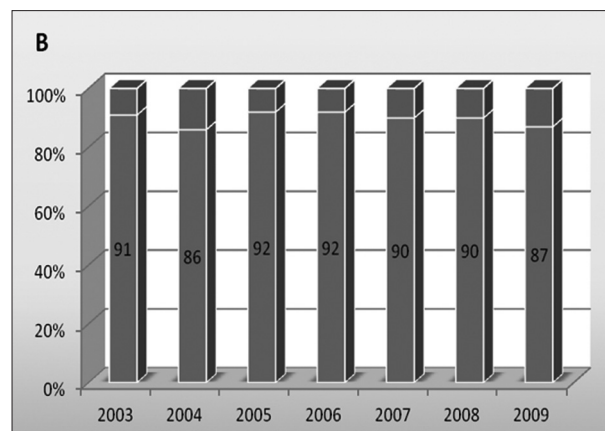
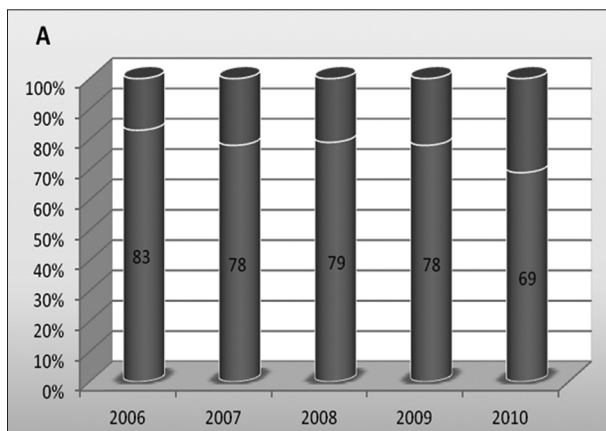


Fig. 3. Cota procentuală a absolvenților facultății din numărul celor înmatriculați (A) și a medicilor admiși la rezidențiat din numărul absolvenților facultății (B) (%).

instruirii postuniversitare în anul absolvirii studiilor superioare nu presupune neapărat abandonul instruirii medicale și a profesiei de medic în general. Studiile medicale superioare oferă o pregătire complexă și calitativă, unanim recunoscută la nivel național, astfel că titularii diplomei de medic dispun de vaste oportunități de angajare în alte ramuri ale economiei după absolvirea facultății, ceea ce de asemenea reduce din numărul celor ce continuă instruirea postuniversitară. Prin urmare profesia de medic este atractivă nu numai în eventualitatea activității în funcție de medic, dar și prin oferirea oportunităților de angajare în alte domenii nemedicale, deși acest fenomen este în defavoarea sistemului de sănătate.

Cota medicilor angajați după absolvirea rezidențiatului a fost calculată prin stabilirea numărului de medici specialiști din promoțiile anilor 2005-2009, care la 01 ianuarie 2010 activau în cadrul sistemului public al sănătății. Astfel, în primul an după finalizarea instruirii postuniversitare, de regulă, se angajează doar cca 30,0% din tinerii specialiști, iar în următorii ani acest indicator crește treptat, astfel că peste 4-5 ani cca 45,0% din totalul de absolvenți activează în sistemul public de sănătate.

Cu regret, actualmente este imposibilă determinarea numărului medicilor specialiști, care s-au angajat în sectorul departamental sau cel privat și activează conform calificării și, cu atât mai mult, nu poate fi stabilit numărul medicilor specialiști care activează în alte ramuri ale economiei naționale sau în sfera prestării servicii, dat fiind faptul că nu există un sistem de monitorizare și evidență profesională a medicilor. Conform unor evaluări efectuate de către OMS, în perioada 2006-2007, a sistemelor naționale de informații în sanatate, în câteva țări slab și mediu dezvoltate, pe baza unui instrument standard de evaluare și monitorizare, Republica Moldova s-a plasat în urma unor țări precum Sudan, Eritreea și Afganistan, evidența absolvenților învățământului medical fiind la un nivel absolut nesatisfăcător [9].

Prin urmare, într-o valorificare a investițiilor statului în pregătirea profesională a unui medic, de altfel net superioară altor categorii de specialiști, este imperios necesar a implementa neîntârziat un sistem de monitorizare și evidență profesională a medicilor (registru medicilor).

### Concluzii

1. În Republica Moldova alegerea profesiei de medic de către tineri este determinată prioritar de factori generali, cum ar fi cultură, tradiție, continuitate profesională, poziție socială, dorința de a fi util oamenilor și societății, decât de cei financiar-economici (salariu, venituri financiare, siguranță materială, eventualitatea unei afaceri private), iar lipsa motivației cu caracter economic ar putea genera o instabilitate și vulnerabilitate a fenomenului atractivității profesiei medicale.

2. Factorii principali cu impact negativ asupra atractivității profesiei medicale au caracter general, fiind caracteristici pentru toate societățile, indiferent de gradul de dezvoltare economică a țării sau a sistemelor de sănătate, și includ:

- durata mare a instruirii totale universitare și postuniversitare (10-12 ani), care permite plasarea în câmpul muncii mult mai târziu, comparativ cu alte categorii de specialiști (3-4 ani);
- necesitatea unor investiții financiare considerabile pe parcursul studiilor;
- pericolul și riscul înalt pentru sănătate însăși a lucrătorilor medicali;
- efortul psihoemoțional sporit pe parcursul activității, care se reflectă negativ asupra sănătății medicului;
- riscul de malpraxis și răspundere civilă a medicului;
- remunerarea neproportională efortului depus de medici în cadrul activității;
- lipsa unei abordări diferențiate în funcție de complexitatea și responsabilitatea asumată de lucrătorul medical, comparativ cu alte categorii de specialiști;
- lipsa unui pachet social acordat lucrătorilor medicali, cum ar fi condiții privilegiate de pensionare pentru unele categorii de medici, activitatea cărora necesită implicări psiho-emoționale sporite (medicii de familie, psihiatri, morfopatologi etc.).

3. Activitățile de promovare a prestigiului profesiei medicale și orientare profesională a tinerilor sunt organizate doar de către USMF „Nicolae Testemițanu” în preajma perioadei de admitere, având obiective pe termen scurt și fiind orientate spre acoperirea locurilor disponibile pentru studii cu persoane

bine instruite, cu un nivel înalt de pregătire generală. Acțiunile în cauză sunt axate pe informarea elevilor despre particularitățile de instruire, forma de instruire, condițiile existente în instituție, facilitățile existente etc. Actualmente activitățile de orientare profesională nu au suport financiar direcționat, care să asigure realizarea unor obiective pe termen lung, să includă activități de promovare a prestigiului profesiei medicale și să contribuie la creșterea atractivității acestei profesii.

4. Pe parcursul ultimului deceniu, s-au intensificat influențele asupra atractivității profesiei medicale determinate de promovarea mobilității academice la nivel european și de posibilitățile tot mai largi de migrare a forței de muncă în țările europene economic avansate.

5. Planificarea pregătirii cadrelor medicale este bazată pe tradiții, inerție, standarde formate în timp, influențe administrative și nu pe principii bine argumentate și adaptate la realitățile sistemului de sănătate. La etapa planificării pregătirii cadrelor medicale, nu se ține cont de evoluția numărului candidaților potențiali la instruire, în general și în domeniul medical în particular, de calitatea acestora, ceea ce generează neconcordanță și afectează calitatea. În aceste condiții, majorarea numărului de burse pentru instruire în învățământul medical, pe fundalul reducerii numărului de absolvenți ai învățământului general, reduce competitivitatea și afectează calitativ procesul de selecție a candidaților la instruire în domeniul medical.

6. Mecanismul actual de selectare a candidaților pentru instruire în domeniul medical nu este bazat pe un management modern al calității procesului educațional, care să asigure accesul la învățământ medical exclusiv persoanelor cu performanțe deosebite, ceea ce ar contribui la creșterea prestigiului și atractivității profesiei de medic. Nivelul competitivității la etapa selectării candidaților pentru instruire în învățământul medical este un factor cu impact major pe termen mediu și lung asupra atractivității profesiei medicale, iar deficiențele existente necesită a fi înlăturate în regim prioritar.

### Recomandări

1. Este imperios necesar de a elabora și implementa o strategie de promovare durabilă a prestigiului profesiei medicale și orientare profesională a tinerilor către profesiile medicale, care să funcționeze continuu și să includă toate formele de transmitere a informației către potențialii candidați la instruire în domeniul medical și alte persoane ce pot influența procesul decizional, dar și către beneficiarii serviciilor de sănătate. Urmează a fi organizate activități de promovare a profesiei medicale prin toate mijloacele de informare în masă a populației, cum ar fi emisiuni permanente la posturile de televiziune și radio, rubrici tradiționale în ziarele de mare tiraj și reviste, care să reflecte imaginea și prestigiul profesiei medicale prin exemple concrete de personalități și medici simpli, de vârstă diferită, din sectoare diferite, de specialități diferite etc. Aceste exemple urmează a fi etalate drept model pentru generațiile de tineri, pentru cei care sunt la etapa alegerii profesiei, dar și pentru alte categorii ale populației, ceea

ce ar contribui la creșterea prestigiului profesiei medicale, educarea societății pentru o atitudine respectuoasă față de lucrătorul medical, care prin alegerea profesiei își asumă o responsabilitate enormă față de sănătatea fiecărui individ în parte și a societății în general.

2. Adoptarea cadrului normativ privind perfectarea obligatorie, de către organele responsabile de învățământ, a datelor statistice prealabile privind prognozarea în următorii 3-5 ani a numărului de absolvenți ai învățământului general și calității acestora, care ar putea servi drept temelie veridică la etapa elaborării planului de admitere în învățământul medical superior.

3. Elaborarea și implementarea unor principii de planificare a pregătirii medicilor în baza unei corelații echilibrate între oferta învățământului general, capacitățile instituțiilor de învățământ, necesitățile de perspectivă a sistemului de sănătate, evoluția indicatorilor demografici, care să asigure integrarea deplină a tinerilor specialiști, oferirea condițiilor necesare pentru activitate și creștere profesională, evitându-se astfel migrarea acestora spre alte domenii sau peste hotarele țării. Planificarea urmează a avea drept punct de reper, în primul rând, potențialul uman disponibil anual pentru instruire în domeniul medical, evaluarea acestuia nu doar din punct de vedere cantitativ, dar și calitativ, dat fiind faptul că investițiile statului în pregătirea acestei categorii de specialiști sunt considerabile comparativ cu alte domenii.

4. Stabilirea prin acte legislative a unor criterii stricte și durabile de selectare a candidaților pentru instruire în domeniul medical, bazat pe un management modern al calității procesului educațional, care să asigure accesul în învățământul medical superior doar persoanelor cu performanțe deosebite, efectuarea unor evaluări obligatorii la etapa admiterii, dar și alte mecanisme de majorare a exigenței față de procesul de selecție, care ar contribui pe termen lung la creșterea prestigiului profesiei de medic și, respectiv, la majorarea atractivității acestei profesii.

### Bibliografie

1. Politica Națională de Sănătate în Republica Moldova, 2007-2021. Ministerul Sănătății din Republica Moldova, 2006.
2. Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017. Ministerul Sănătății din Republica Moldova, 2008.
3. Programul de dezvoltare a învățământului medical și farmaceutic în Republica Moldova pe anii 2011-2020. Ministerul Sănătății din Republica Moldova, 2011.
4. Strategia de dezvoltare a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în perioada 2011-2020. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2011.
5. Lindgren S, Karle H. Social Accountability of Medical Education. *Aspects on Global Accreditation, Medical Teacher*. 2011;33(8):667-672.
6. Bossert T. Assessing financing, education, management and policy context for strategic planning of human resources for health. *OMS*. 2007.
7. The world health report 2006 – Working together for health. World Health Organization. Geneva, 2006. <http://www.OMS.int/whr/2006>.
8. Educația în Republica Moldova. Publicație statistică 2009/2010. Biroul Național de Statistică, 2010.
9. Handbook on monitoring and evaluation of human resources for health: with special applications for low- and middle-income countries. *World Health Organization*. 2009.
10. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547703\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547703_eng.pdf).



# Evoluția funcțiilor cognitive superioare la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut, supuși medicației cu Mildronat

\*S. Groppa, E. Zota, S. Plotnicu, A. Gasnaș

Department of Neurology, Continued Medical Education Faculty, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
1, Toma Ciorba Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: neurologiefcmf@usmf.md. Manuscript received May, 24, 2012; revised August 17, 2012

## Articol înaintat pentru publicare de către reprezentanța companiei farmaceutice S.A. "Grindeks,, în Republica Moldova

### The complex treatment of Mildronate among patients with acute cerebral circulation disorders, and the dynamics of the changes in higher cognitive functions

In Moldova, cerebrovascular accidents occupy one of the leading positions of the morbidity and mortality. In previous years, great importance has been given to the relationship of oxidative stress and the pathogenesis of cerebral ischemic. A series of clinical and biochemical research showed that the intensification of lipid peroxidation has pathogenetic importance, reducing antioxidant protection in patients with vascular disease of the brain. The purpose of this research was to estimate the 30-day course treatment of Mildronate in terms of the clinical, neurological and neuropsychological performance of patients with acute cerebral circulation disorders (ADCC). The study was conducted on two groups of patients who suffered from nonfatal acute ischemic cerebrovascular accidents from a moderate and serious degree, who were hospitalized during the first 6-18 hours after the accident. 36 patients were included in the research; all between 40 and 70 years old (mean age  $55.8 \pm 7.39$ ). During treatment with Mildronate, a significant number of patients with ADCC showed recovery. 90.2% of patients showed a significant reduction or disappearance of headaches, 76.2% reported reduction of vertigo, 66.7% a decrease in tinnitus, and 89.7% reported an increase in general disposition. The examination of neurological status showed that by the end of treatment, 94.3% of patients had improved in their neurological status. In conclusion, due to the antioxidant and neuroprotective properties of the treatment of Mildronate on a patient who have suffered from a lacunar cerebrovascular accident, the treatment has shown to be advisable and pathogenetically justified.

**Key words:** Mildronate, cerebrovascular accident.

### Динамика изменений высших когнитивных функций у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с применением препарата Милдронат

Проблема церебрального инсульта продолжает оставаться одной из самых важных медико-социальных проблем. В Молдове показатели заболеваемости и смертности в результате инсульта занимают лидирующие позиции. В последние годы в патогенезе ишемии мозга большое значение придается окислительному стрессу. Патогенетическое значение интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения антиоксидантной защиты у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга показано в ряде клинико-биохимических исследований. **Целью** настоящего исследования было оценка курсового 30-дневного применения Милдроната на динамику клинических, неврологических и нейропсихологических показателей у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). **Материал и методы.** Исследование было проведено на двух группах по 36 пациентов каждая, в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $55,8 \pm 7,39$ ), с нефатальным острым ишемическим инсультом (атеротромботическим, кардиоэмболическим и гемодинамическим подтипами ишемического инсульта средней степени тяжести и тяжелыми нарушениями), госпитализированных в первые 6-18 часов после инсульта. **Результаты.** На фоне лечения Милдронатом у значительной части больных с ОНМК в остром периоде имеет место положительная динамика. Произошло значительное уменьшение или исчезновение головных болей в 90,2%, головокружения – у 76,2%, шума в ушах – у 66,7%, чувства общего недомогания – у 89,7%. Исследование неврологического статуса показало, что к концу лечения у 94,3% пациентов отмечалось улучшение неврологического статуса. **Выводы.** Включение Милдроната в курс терапии лакунарного инсульта, благодаря его антиоксидантным и ноотропным свойствам, является целесообразным и патогенетически оправданным.

**Ключевые слова:** Милдронат, острое нарушение мозгового кровообращения.

### Întroducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic continuă să rămână o importantă problemă medicală și socială, fiind una dintre cauzele principale ale morbidității și mortalității în Republica Moldova. Indicele incidenței AVC este în continuă creștere, reprezentând 31,94, în 2010, comparativ cu 20,4 în anul 2000, la 100 000 populație [3, 7, 10]. Anual, în Republica Moldova, circa 10 123 persoane suportă un accident vascular cerebral. Totodată se observă o „întinerire”, a accidentului vascular cerebral, cu o creștere a incidenței în grupul de persoane cu vârsta aptă de muncă de până la 65 de ani [2].

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de deces în lume și impactul AVC-lui va crește considerabil în următorii 50 de ani. Conform pronosticurilor experților în problema dată, AVC-ul va crește în țările înalt dezvoltate, precum și în țările în curs de dezvoltare [1]. În Moldova, patologia vasculară cerebrală ocupă al doilea loc în structura mortalității din grupul de boli ale sistemului cardio-vascular (28,95%), precum și în structura generală a mortalității (16,23%). Rata anuală de deces în Republica Moldova din cauza unui accident vascular cerebral în anul 2007 a fost de 54 la 100 mii populație [3].

Riscul de deces este de 35% în perioada acută a AVC, majorându-se cu 15% la sfârșitul primului an de după eveniment. De asemenea, AVC-ul este cauza principală a invalidității și a spitalizării prelungite. Numai 20% dintre persoanele care au suportat un AVC, se vor întoarce la activitatea lor profesională. Trebuie de menționat că o treime din victimele AVC-ului sunt persoane social active [3, 6, 8].

Conform deciziei consiliului de experți al Organizației Mondiale a Sănătății, o problemă de o importanță primordială este reducerea letalității până la 20% în prima lună după AVC-ul acut și creșterea calității vieții la 70% dintre supraviețuitori în primele 3 luni după debutul AVC.

Astfel, elaborarea metodelor de protecție a creierului de efectele negative ale leziunii exitotoxice, reducerea volumului zonei de necroză, readucerea speranței la viață a devenit o direcție prioritară a angioneurologiei contemporane.

AVC-ul nu este un eveniment momentan, dar un proces care se dezvoltă în timp și spațiu, cu evoluarea ischemiei cerebrale de la unele modificări funcționale până la cele ireversibile. Fenomenul dat stă la baza conceptului de „fereastră terapeutică” – intervalul de timp imediat după dezvoltarea AVC, când efectuarea măsurilor terapeutice adecvate va reduce semnificativ gradul impactului și va ameliora pronosticul. Terapia țintă se realizează în așa numita penumbră ischemică – zonă cu un potențial de recuperare funcțională, unde circuitul sanguin este redus, cauzând schimbări funcționale dar nu și structurale, metabolismul energetic fiind rezervat [4, 8].

Conceptul contemporan despre mecanismele ischemiei cerebrale a permis trasarea a două direcții ale tratamentului AVC: terapia de recanalizare vasculară și menținerea metabolismului cerebral la un nivel, care ar evita apariția leziunilor ireversibile – neuroprotecția [5, 6, 9]. În practica cotidiană soluționarea problemelor date, deseori, se face concomitent. Pe când terapia de reperfuzie are limitări cronologice de 3-4 ore, metoda de neuroprotecție nu are limitări stricte. Dimpotrivă, faptul că mecanismele leziunii de reperfuzie sunt similare cu cele ischemice, presupune inițierea unui tratament neuroprotector timpuriu, neîntrerupt și durabil.

Neuroprotecția se bazează pe conceptul că o parte din țesutul neuronal poate fi salvată prin blocajul inițierii sau dezvoltării unor procese patochimice distructive. Mecanismele patogenetice de bază ale cascadei metabolice includ exitotoxicitate, inflamație și apoptoză. O atenție deosebită se atribuie cascadei glutamice, care este considerată drept trigger al leziunilor exitotoxice, și principala cauză a morții neuronale din zona penumbrei ischemice. Astfel, în condiții de ischemie, glutamatul excesiv cumulează în spațiu extracelular, provocând un influx masiv al ionilor de  $Ca^{+2}$  în neuroni.  $Ca^{+2}$  intracelular provoacă o cascadă de dereglări metabolice cum ar fi oxidarea proteinelor, acizilor nucleici și lipidelor de către formele active ale oxigenului (FAO). Pe de altă parte, FAO pot juca rolul moleculelor de signal, inducând procesele tardive de moarte neuronală inclusiv inflamația și apoptoza [5, 9].

Dereglarea mecanismelor de producere FAO și a mecanismelor antioxidative în condițiile ischemiei cerebrale rezultă în dezvoltarea stresului oxidativ.

Surplusul de FAO și de epuizare a potențialului antioxidant

endogen în condițiile stresului oxidativ rezultă în producerea unor substanțe extrem de toxice, care pot cauza moarte celulară prin inițierea mecanismelor apoptozei sau necrozei.

Toate cele expuse sugerează necesitatea includerii în schemele de tratament a unor preparate, care ar putea proteja creierul de stresul oxidativ, ar inhiba selectiv procesele mediate de radicalii liberi, având o acțiune antioxidantă.

**Scopul** acestui studiu a fost de a estima performanța clinică, neurologică și neuropsihologică a pacienților cu accident vascular cerebral acut, prin administrarea pe o perioadă de 30 de zile a preparatului Mildronat.

### Material și metode

Studiul a fost efectuat pe două loturi, a câte 36 de pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani (vârsta medie  $55,8 \pm 7,39$ ), cu diagnostic de accident vascular cerebral ischemic nonfatal (aterotrombotic, cardioembolic, și subtipuri de AVC ischemic de gravitate medie și severă), care au fost internați în primele 6-18 ore de la debutul accidentului vascular cerebral (tab. 1). Principala cauză a accidentului vascular cerebral a fost hipertensiunea arterială (HTA), în asociere cu ateroscleroza sau diabetul zaharat.

Pacienților din lotul de bază, la tratament le-a fost asociat Mildronat, pe o perioadă de 30 de zile – 10 zile a câte 1000 mg/zi intravenos, iar următoarele 20 de zile – câte 750 mg/zi, *per os*.

Criteriile de includere au fost: vârsta – 40-70 de ani; diagnosticul de accident vascular cerebral confirmat imagistic, prezența în scris a consimțământului; și complianța.

Criterii de excludere: participarea într-un alt studiu, hipersensibilitate la medicament sau la componentele sale, sarcină, alăptare, tulburări neuroendocrine, comorbidități severe:

- hipertensiune arterială necontrolată (peste 200/100 mm Hg);
- infarct miocardic acut;
- insuficiență cardiacă severă;
- boală coronariană cu aritmii;
- demență moderată sau severă;
- boală hepatică severă complicată cu insuficiență hepatică cronică;
- disfuncție renală severă;
- refuzul unui pacient sau a familiei sale de a participa la studiu.

Dinamica simptomelor clinice, neurologice și neuropsihologice a fost evaluată în prima zi, a 10-a zi, a 20-a zi și a 30-a zi, și a inclus:

- evaluarea subiectivă a principalelor simptome clinice (cefalee, vertij tinitus, tulburări de somn, oboseală, pierderi de memorie, depresie și anxietate, labilitate emoțională);
- evaluarea statusului neurologic a inclus evaluarea motorie, extrapiramidală, și tulburări pseudobulbare senzoriale;
- analiza severității deficitului neurologic a fost efectuată prin utilizarea scalei NIHSS. Evoluția bolii a fost evaluată prin indicele Barthel.

Pentru evaluarea neuropsihologică a fost utilizată Scala Mini Mentală (MMS).

– Investigații instrumentale: tomografie computerizată (CT) sau tomografie prin rezonanță magnetică (TRM).

Tabelul 1

Caracteristicile comparative ale grupurilor de pacienți după clinică și caracteristicile tomografice înainte de tratament

Indici	Lotul Mildronat (n = 36)	Lotul martor (n = 36)	Nivelul de semnificație, metoda utilizată pentru a calcula
Raportul de sex, feminin/masculin	19/17	18/18	p = 1,0 t-după criteriul lui Fisher
Vârsta (ani) M + SD	55,8 ± 7,39	62,4 ± 8,3	p = 0,53 după testul Mann-Whitney
Durata de HTA (ani) M + SD	12,7 ± 8,0	13,0 ± 9,0	p = 0,30 analiza de varianță
TA sistolică (mm Hg) M + SD	154,5 ± 20,7	160,1 ± 17,0	p = 0,10 analiza de varianță
TA diastolică (mm Hg) M + SD	86,1 ± 10,5	92,2 ± 11,4	p = 0,30 analiza de varianță
Emisfera cerebrală afectată (dreapta/stânga)	24/12	19/17.	p = 0,76 t-după criteriul lui Fisher
NIHSS	8 [6; 12]	8 [6; 10]	p = 0,11 după testul Mann-Whitney
Indicele Barthel	42 [35; 45]	32 [40; 50]	p = 0,10 după testul Mann-Whitney

Tabelul 2

Caracteristicile comparative ale grupurilor după scalele clinice la (1-2 zile) și la (30 de zile), a celor 2 loturi de studiu

Indici	Lotul Mildronat (n = 36)			Lotul martor (n = 36)		
	1-2 zi	30 zi	p (W)	1-2 zi	30 zi	p (W)
NIHSS	10 [6; 12]	6 [3; 7]	< 0,001	8 [6; 10]	7 [6; 13]	0,005
Indicele Barthel	44 [35; 45]	89 [80; 100]	< 0,001	35 [40; 50]	55 [40; 70]	0,005
Scala Rankin modificată	5 [4; 4]	3 [3; 3]	< 0,001	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,109

– Ecografia Doppler (USGD) a arterelor extra- și intracraniene pentru evaluarea hemodinamicii cerebrale, prin analiza vitezei de curgere liniară (VCL), inclusiv viteza maximă a fluxului de sânge sistolic, diastolic și mediu, precum și indexul rezistenței vasculare periferice.

Analiza statistică a fost efectuată în Excel. A fost calculată media aritmetică și deviația standard.

### Rezultate

Pe fundalul tratamentului cu Mildronat, o parte substanțială din numărul de pacienți cu accident vascular cerebral în fază acută, au avut o dinamică pozitivă în evoluția tulburărilor subiective și a deficitului neurologic focal, precum și ameliorarea funcțiilor cognitive. Totodată, s-a observat o diminuare semnificativă a cefaleei sau dispariția acesteia, la 90,2% din numărul de pacienți, la 76,2% a diminuat vertijul, tinitus – la 66,7%, iar ameliorarea stării generale – la 89,7%. În evoluția statusului neurologic la finalul tratamentului, 94,3% dintre pacienți au prezentat o ameliorare a stării neurologice, evaluată prin scorul NIHSS, cu 4 puncte sau mai mult (tab. 2).

Includerea Mildronatului în tratamentul complex al accidentului vascular cerebral ischemic este patogenetic justificată datorită proprietăților neuroprotectoare și antioxidante.

Mildronatul este recomandat în tratamentul pacienților cu accident vascular cerebral. La administrarea Mildronatului scade severitatea simptomelor neurologice, și există evoluții pozitive în starea hemodinamicii cerebrale.

### Bibliografie

- American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2001.
- Gaberi C, Groppa S, Zota E. Factorii de risc la persoanele tinere cu infarct cerebral. *Analele științifice*. Vol. 3, ed. IX-a, Chișinău, 2008;357-361.
- Groppa S, Zota E, Manea D. Accidentele vasculare cerebrale în municipiul Chișinău: realizări și probleme. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2008;15(1):46-50.
- Groppa S, Zota E, Chiosa V. Metode noi de diagnostic și tratament, implementate în practica neurologică medicală autohtonă. *Buletin informativ - analitic inno views*. 2009;3-4.
- Groppa S, Artemi I, Grigor V, ș.a. Către neurocitoprotecție și protecție vasculară (angioprotecție) în cadrul infarctului cerebral. Conferința a VI-a națională de epileptologie. Conferința a II-a națională de boli vasculare cerebrale, 11-13 mai, 2005. Chișinău, 2005;43-45.
- Groppa S, Zota E, MoreV, ș.a. Accidentul vascular cerebral ischemic. *Protocolul Clinic Instituțional*. Chișinău, 2010;56.
- Manea D, Groppa S, Zota E, et al. Stroke as public health impact in Republic of Moldova. Abstract of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. *European journal of neurology*. 2005;12(Supplement 2):184.
- Groppa S, Zota E. Evaluarea tratamentului trombolitic intravenos la pacienții cu AVC ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2011;30(2):47-51.
- Zota E, Durbailov S, Grigor V, ș.a. Utilizarea preparatului Noocetam la pacienții cu dereglări cronice ale circulației cerebrale. Conferința IX Națională de stroke cu participare internațională, București, 14-16 octombrie, 2006. București, 2006;263-266.
- Гроппа С, Зота Е, Григор В. Организация и опыт тромболитической терапии в Республике Молдова. *Судинни захворювання головного мозку*. 2010;4:6-10.

## Tahiaritmiile ventriculare: diagnostic și tratament

\*A. Grosu, A. Raducan

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

\*Corresponding author: oreamnd@yahoo.com. Manuscript received June 06, 2012; revised August 17, 2012

### Ventricular tachyarrhythmia: diagnosis and treatment

One of the most important problems in intensive care and emergencies involves patients with life-threatening cases of Ventricular Tachyarrhythmia. The goal in management of this serious problem is to avoid sudden cardiac death. The term "ventricular arrhythmias" incorporates a wide spectrum of abnormal cardiac rhythms, from single premature ventricular complexes to sustained monomorphic/polymorphic Ventricular Tachycardia, and ventricular fibrillation. Sustained ventricular arrhythmias are the most common cause of sudden cardiac death. These arrhythmias occur predominantly in patients with structural heart disease, but are also seen in patients without demonstrable cardiac disease. The purpose of the present article is to review etiology and summarize new strategies of diagnosis and treatment of Ventricular Tachyarrhythmia. It describes modern methods of diagnostics and the significance of treatment using beta-blockers (rizoprol), amiodarone (rotaritmil) and antiplatelet drug (lopigrol).

**Key words:** ventricular tachyarrhythmia, etiology, diagnosis, treatment.

### Желудочковые тахикардии: диагностика и лечение

Данная статья представляет современные сведения об этиологии, диагностике и лечении злокачественных желудочковых тахикардий. Рассматриваются основные причины возникновения этих жизнеугрожающих нарушений ритма ишемическая болезнь сердца, продолжая оставаться одним из главных провоцирующих субстратов (75%). Описаны современные методы диагностики, лечения с применением бета-блокаторов, амиодарона (ризопрол, ротаритмил) и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (лопигрол).

**Ключевые слова:** желудочковые тахикардии, этиология, диагностика, лечение.

### Introducere

Prezentarea clinică a unei aritmii ventriculare severe este foarte diversă, de la simptome minore la sincope recurente sau chiar un stop cardiac în plină dezvoltare, care necesită măsuri de resuscitare. Circa 30% dintre subiecții cu tahicardii ventriculare (TV) susținute suportă sincope sau presincope, însă și mai frecvent ei prezintă palpitații și amețeli.

Substratul tahiaritmiilor ventriculare depinde de boala cardiacă de bază, dacă există, și variază de la cardiomiopatii avansate până la lipsa unor modificări structurale evidente. Majoritatea studiilor sugerează că circa 75% dintre pacienții cu tahicardii ventriculare au boală coronariană. Ateroscleroza coronariană extinsă este în general prezentă, la o mare parte dintre pacienți având trei sau patru vase afectate. La examenul anatomo-patologic au fost găsite modificări morfologice ale plăcii coronariene, ca tromboza sau ruptura plăcii, sau amândouă, la mai mult de 50% din cazurile de moarte subită ischemică. Leziuni coronariene active au circa 50% dintre pacienții cu cicatrice miocardică, fără IM acut. Eroziunea plăcilor bogate în proteoglicani și celule musculare netede, lipsite de un miez superficial de lipide, sau ruptura plăcii aterosclerotice, este frecvent întâlnită. Ruptura plăcii aterosclerotice pare mai frecventă la femeile în vârstă. Totuși, aceste modificări anatomice nu sunt reprezentate de factori clinici specifici de risc diferiți de cei care identifică pacienții cu boală coronariană, în general.

Substratul TV pare a fi diferit, în funcție de natura bolii cardiace de bază. Alte boli care predispun la tahiaritmii ventriculare sunt reprezentate de: cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia de ventricul drept, anomalii congenitale (în special anomalii ale arterelor corona-

re), spasmul coronarian și altele mai puțin frecvente. Anomaliile moștenite întâlnite în cardiomiopatia de ventricul drept și CMH reprezintă substratul major la cei cu moarte subită la vârste tinere (pre-coronarieni). Riscul cumulativ de moarte subită cardiacă (MSC) a fost estimat între 15-20% la adulții cu stenoza aortică, cu un risc mai mare la pacienții simptomatici și un risc egal sau mai mic de 5% la asimptomatici. Prolapsul de valvă mitrală este, de obicei, benign și legătura sa cu MSC nu a fost niciodată demonstrată. Rata MSC la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW) a fost de 0,15%, în special, la cei care au dezvoltat fibrilație atrială (FA) cu răspuns ventricular rapid care poate degenera în fibrilație ventriculară.

În 5-10% din cazuri, tahiaritmiile ventriculare apar în absența bolii coronariene sau a cardiomiopatiilor. Există un grup de anomalii moștenite, precum sindromul de QT lung (LQTS), sindromul de QT scurt (SQTS), sindromul Brugada și TV catecolaminergică, care pot precipita TV în absența unor modificări structurale evidente. Sindromul Q-T prelungit are o incidență de 1 la 7000 populație, se asociază cu mortalitate sporită printre indivizii care suportă sincope. În plus, TV adeseori este cea dintâi și singura manifestare clinică a sindromului Q-T prelungit, survenind la circa 5% anual și determinând o mortalitate anuală de aproximativ 1%. Sincoapa sau moartea cardiacă subită reversibilă, fenomene foarte apropiate în sindromul Q-T, sunt predictorii puternici ai riscului sporit de moarte subită la acești pacienți și impun aprecierea necesității de implantare a defibrilatorului. Displazia aritmogenă de ventricul drept este caracterizată prin infiltrație adiposă a ventriculului drept și, de asemenea, se poate prezenta prin tahicardie ventriculară monomorfa sau polimorfa. Riscul de moarte subită este de 6 ori mai înalt la pacienții cu sindromul



Brugada, caracterizat printr-un bloc atipic de ramură dreaptă, asociat cu sincopă. Anomaliile canalelor de sodiu și potasiu, ankyrinei B și receptorului ryanodinic de la nivelul reticulului sarcoplasmic, care este responsabil pentru eliberarea calciului necesar contracției miocardice, pot afecta procesele electrice normale cu apariția aritmiilor ventriculare grave.

Aritmiile ventriculare pot să apară la indivizi cu sau fără o tulburare cardiacă. Există o mare legătură între tabloul clinic și severitatea sau tipul de boală cardiacă de bază. De exemplu, tahicardiile ventriculare bine tolerate pot să apară la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și disfuncție ventriculară. Prognosticul și managementul pacienților este individualizat în funcție de simptomatologia și severitatea bolii cardiace de bază, la care se adaugă tabloul clinic.

Disritmiile ventriculare uneori sunt detectate întâmplător, în timpul unei monitorizări ECG sau la examenul clinic sau pot fi identificate în timpul investigațiilor pentru stabilirea prognosticului la pacienții cu boală cardiacă cunoscută. În general, tratamentul TV este indicat în scopul prevenirii morbidității potențiale (de exemplu tahicardiomiopatia), abolirii simptomelor și pentru a reduce riscul de MSC. Nu există nici un motiv pentru a trata aritmiile ventriculare asimptomatice în absența oricărui potențial beneficiu. Riscul de moarte subită cardiacă depinde mai mult de tipul și severitatea bolii cardiace asociate și mai puțin de frecvența sau clasificarea aritmiilor ventriculare. Anumite aritmii precum TV polimorfă trebuie tratate chiar și la pacienții asimptomatici fără boală cardiacă evidentă. Cu toate acestea, asemenea aritmii sunt rareori asimptomatice și sunt, probabil, determinate de modificări la nivelul canalelor ionice încă incomplet elucidate. TV nesuținută la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și disfuncție ventriculară crește riscul de MSC și necesită evaluare în vederea tratamentului. Contribuția aritmiilor ventriculare asimptomatice la managementul pacienților nu este bine stabilită pentru alte boli cardiace precum CMD și CMH.

Palpitațiile sau percepția neregularității ritmului cardiac pot fi determinate de majoritatea aritmiilor și sunt, de asemenea, frecvent relate de pacienți în absența oricărei aritmii. Mai puțin frecvent, pacienții cu TV pot să prezinte simptome precum dispnee paroxistică sau durere precordială în absența senzației de bătăi rapide ale inimii. În asemenea situații dispneea sau durerea precordială pot fi determinate de consecințele hemodinamice ale tahicardiei. „Presincopă” este interpretată de majoritatea pacienților ca o senzație de sincopă iminentă și nu este un simptom specific. TV poate fi cauza unei sincopă nedignoscitate, în special la persoanele cu boală cardiacă structurală. Pacienții cu tahicardie ventriculară foarte rapidă, precum torsada vârfurilor cu sindrom de repolarizare, de obicei, se prezintă cu sincopă sau convulsii, mai degrabă decât cu palpitații.

Pacienții cu TV mai lentă, stabilă pot fi asimptomatici, dar mai frecvent prezintă o senzație de bătăi rapide ale inimii, posibil însoțite de dispnee sau disconfort toracic. Stabilitatea sau toleranța TV depind de frecvența tahicardiei, prezența conducerii retrograde, funcția ventriculară și de integritatea mecanismelor compensatorii periferice. TV stabilă hemodinamic, relativ bine tolerată nu indică la absența unei boli

cardiace, fiind uneori observată la pacienți cu disfuncție VS foarte severă. Unii pacienți cu funcție proastă a VS nu simt palpitații în timpul TV. Oricum, TV stabilă prin sine nu este un indice prognostic benign la pacienții cu boală cardiacă semnificativă. TV incesantă, deși stabilă hemodinamic, poate fi o cauză de deteriorare hemodinamică ce duce la insuficiență cardiacă.

Termenul „instabilitate hemodinamică”, deși nu are o definiție strictă, este larg folosit în caracteristica pacienților cu tahicardie asociată cu hipotensiune și proastă irigare a țesuturilor, și care este considerată cu potențial iminent de stop cardiac sau șoc dacă nu este tratată. TV instabilă hemodinamic este, de obicei, dar nu în mod exclusiv, observată la pacienții cu funcție ventriculară proastă. Indivizii cu funcție ventriculară normală pot avea TV instabilă sau FV dacă tahicardia e suficient de rapidă, ca în LQTS și alte sindroame de repolarizare anormală. Unii pacienți cu cord normal și TV idiopatică monomorfă sau chiar tahicardii supraventriculare (TSV) pot deveni hipotensivi în timpul aritmiei datorită unei reacții vasovagale.

TV rapidă susținută sau FV duc la alterarea severă a perfuziei tisulare și pierderea conștiinței ca rezultat al debitului cardiac inadecvat, ducând la MSC dacă nu sunt rapid întrerupte. Stopul cardiac subit poate fi simptomul de prezentare în orice boală cardiacă sau chiar la indivizi fără boală cardiacă aparentă. Mecanismul de inițiere al stopului cardiac subit poate sau nu să fie legat de aritmie.

### Examinarea pacientului cu tahiaritmii ventriculare

Evaluarea unui pacient, la care se suspectează o tahiaritmie, trebuie direcționată spre identificarea aritmiei responsabile și patologiei cardiace, care ar putea preveni aceste evenimente adverse pe viitor. Palpitațiile, presincopa și sincopa sunt cele mai importante simptome ce necesită o caracterizare suplimentară în cazul pacienților suspectați cu aritmii ventriculare. Palpitațiile sunt de obicei cu debut și sfârșit brusc și pot fi asociate cu presincopă și/sau sincopă. Episoade bruște de colaps cu pierderea conștiinței fără orice simptom premonitor, ce țin de regulă câteva secunde, trebuie să ridice suspiciunea unor tulburări de conducere sau aritmii ventriculare. Alte simptome legate de boala structurală cardiacă pot fi de asemenea prezente, în special disconfortul toracic, dispneea sau fatigabilitatea. Un istoric minuțios al medicamentelor luate, inclusiv dozajele, trebuie inclus în evaluarea pacienților suspectați de aritmii ventriculare. Două studii importante au confirmat că un istoric familial de MSC este un predictor independent de susceptibilitate pentru aritmii ventriculare și MSC, cum s-a menționat mai sus. Examenul clinic adesea nu relevă nimic la pacienții suspectați de aritmii ventriculare decât dacă aritmia apare în timp ce pacientul este examinat sau are alte elemente ce indică boala structurală cardiacă.

*Electrocardiograma* standard permite identificarea diverselor anomalii congenitale (LQTS, SQTS, sindromul Brugada, CAVD) precum și altor parametri ECG caracteristici unei boli structurale cardiace (bloc de ramură, bloc AV, hipertrofie ventriculară, unde Q patologic, tulburări electrolitice) asociate cu aritmii ventriculare și MSC. Durata QRS și anomaliile de

repolarizare sunt predictorii independenți de MSC. O durată a QRS mai mare de 120-130 ms a fost în mai multe studii asociată cu creșterea mortalității la pacienții cu fracția de ejeție (FE) sub 30%. Este stabilită o asociere între subdenivelarea segmentului ST sau anomalii ale undei T și riscul crescut de moarte cardiovasculară și MSC în particular. Intervalul QTc prelungit (cu durată peste 420 ms) este de asemenea predictor independent pentru tahiaritmii ventriculare, având un risc mai mare de deces cardiovascular decât un QTc mai scurt. Intervalul QTc sub 300 ms este adesea folosit pentru a defini *sindromul QT scurt*, care se asociază cu un risc crescut de tahiaritmii ventriculare, fiind la fel un predictor independent de MSC.

*Testul ECG de efort* este folosit uzual în evaluarea pacienților cu aritmii ventriculare. Cea mai frecventă utilizare este pentru detectarea ischemiei silențioase la pacienții suspecți pentru cardiopatie ischemică. La cei cu CI cunoscută sau silențioasă sau cardiomiopatii, prezența extrasistoliei ventriculare frecvente în timpul sau după efort se asociază cu risc mai mare de evenimente cardiovasculare semnificative, dar nu în mod special de MSC. Extrasistolia ventriculară, indusă în timpul efortului la indivizi aparent normali, nu este un criteriu pentru stabilirea terapiei, decât dacă se asociază cu ischemie documentată sau TV susținută. Cu excepția beta blocantelor, la momentul actual folosirea antiaritmicelelor pentru abolirea extrasistoliei ventriculare, induse în timpul efortului, nu s-a dovedit eficientă în reducerea MSC. Testul de efort în cazul tulburărilor de ritm adrenergic-dependente, incluzând TV monomorfă și polimorfă, poate fi util în evaluarea subiecților simptomatici și evaluarea răspunsului la terapie. ECG ambulatorie sau monitorizarea evenimentelor poate să eșueze în înregistrarea aritmiei, mai ales dacă pacientul este relativ sedentar. Mai mult, testul de efort poate oferi informații prognostice la acești pacienți, având în vedere că prezența aritmiei ventriculare, induse de efort, crește mortalitatea la 12 luni de 3 ori, comparativ cu pacienții cu aritmie numai în repaus.

Deși siguranța testului de efort monitorizat este bine stabilită, mai puține date sunt accesibile la pacienții cu risc pentru aritmii ventriculare severe. Într-un studiu, testul de efort la pacienții cu aritmii ventriculare ce pun în primejdie viața, a fost asociat cu o incidență de 2,3% a aritmiilor ce necesită cardioversie, administrarea de medicamente intravenos sau resuscitare. Un astfel de test de efort poate fi justificat întrucât e mai bine să descoperi aritmiile și riscul într-un mediu controlat. Testul de efort trebuie efectuat în condiții de securitate, având disponibile echipamentul de resuscitate și personalul antrenat.

*Electrocardiografia ambulatorie.* Folosirea tehnicilor de înregistrare ambulatorie continuă sau intermitentă poate fi foarte utilă în diagnosticarea unei aritmii suspectate, stabilirea frecvenței ei și raportarea simptomelor la prezența aritmiei. Episoade de ischemie miocardică silențioasă pot fi detectate. O înregistrare continuă Holter pe 24-48 de ore este adecvată când se știe sau se suspectează că aritmia apare cel puțin o dată pe zi. Pentru episoade sporadice ce produc palpitații, amețeli sau sincopă, dispozitive convenționale de monitorizare a evenimentelor sunt mai adecvate întrucât ele le pot înregistra pe

perioade mai lungi de timp. Noi dispozitive implantabile de înregistrare sunt capabile de monitorizare a ritmului și pot fi activate de către pacient sau automat, pentru criterii prestabilite. Deși aceste dispozitive necesită implantare chirurgicală, ele sunt extrem de utile pentru diagnosticarea tahiaritmiilor severe și bradiaritmiilor la pacienții cu simptome amenințătoare pentru viață, cum ar fi sincopa.

*Tehnici și măsurători electrocardiografice.* În prezent se recunoaște necesitatea de a dezvolta noi metode pentru identificarea pacienților cu risc înalt de aritmii ventriculare și MSC. Sunt propuse numeroase modalități pentru aprecierea acestui risc, dar numai două sunt în prezent acceptate: medierea semnalului complexului QRS (SAECG) și alternanța undei T la nivel de microvolți (TWA). Variabilitatea ritmului cardiac (HRV) și sensibilitatea baroreflexă (BRS) sunt de asemenea promițătoare. SAECG îmbunătățește raportul semnal-zgomot al ECG de suprafață, permițând identificarea semnalelor de amplitudine mică (nivel de microvolți) de la sfârșitul QRS care sunt numite „potențiale tardive“. Potențialele tardive semnaleză prezența unor zone de miocard cu conducere lentă. Se consideră că această anomalie este substratul electrofiziologic pentru tahiaritmii ventriculare prin reintrare. Prezența unei SAECG anormale crește riscul de evenimente aritmice de 6-8 ori post-IM. Deși, aplicarea pe scară largă a metodelor de repermeabilizare coronariană prin fibrinoliză sau angioplastie și a revascularizării chirurgicale au modificat substratul aritmogen, a redus notabil puterea predictivă a acestei metode. Deaceia, doar potențialele tardive nu mai sunt atât de semnificative în identificarea pacienților post-IM cu risc de aritmii ventriculare. Oricum, ținând cont de valoarea predictivă negativă mare (de 89-99%), metoda rămâne importantă în excluderea unei tahicardii cu complexe QRS largi drept cauză a unei sincope inexplicabile.

*Alternanța undei T la nivel de microvolți (TWA)* este o fluctuație a amplitudinii sau morfologiei undei T ce alternează bătaie cu bătaie, determinată în timpul efortului sau stimulării atriale. S-a dovedit a fi utilă pentru identificarea pacienților cu risc înalt post-IM și în prezența cardiopatiei ischemice sau non-ischemice. Această asociere pare independentă de FE și la fel de puternică la pacienții cu cardiopatie ischemică sau non-ischemică. TWA pare să aibă o putere predictivă negativă foarte mare. Metoda poate fi folosită de asemenea pentru identificarea riscului de mortalitate aritmice la pacienții cu disfuncție de VS post-IM.

*Variabilitatea ritmului cardiac (HRV)*, este o variație bătaie cu bătaie a lungimii ciclului cardiac ce rezultă din influența sistemului nervos autonom la nivelul nodului sinusal, la pacienții în ritm sinusal. Investigația prezice independent riscul de MSC și mortalitate generală la pacienții post-IM cu și fără disfuncție de VS. Există mai multe modalități de analiză a frecvenței cardiace, unele dintre ele, cum ar fi turbulența frecvenței cardiace, pot fi mai productive decât celelalte.

*Scăderea sensibilității baroreflexe* este o apreciere cantitativă a capacității sistemului nervos autonom de a reacționa la stimularea acută, care implică, în primul rând, reflexe vagale. Comparat cu o apreciere continuă a informației simpato-vagale bazale, oferite de HRV, s-a dovedit de asemenea utilă în

evaluarea riscului de MSC, atât izolat cât și în combinație cu HRV sau TWA. Studii adiționale prospective sunt necesare pentru a clarifica rolul acestor parametri ECG în aprecierea riscului în diferite circumstanțe clinice.

*Ecocardiografia* este tehnica imagistică cel mai frecvent folosită întrucât este ieftină, comparativ cu alte tehnici cum ar fi RMN și CT cardiac, este rapid accesibilă, și oferă un diagnostic corect al suferințelor miocardice, valvulare sau congenitale, asociate cu aritmii ventriculare și MSC. În plus, pot fi evaluate funcția sistolică a VS și cinetica regională, la majoritatea pacienților poate fi determinată FE. Prin urmare ecocardiografia este indicată tuturor pacienților cu aritmii ventriculare bănuite a avea boală structurală cardiacă. Examinării trebuie supuși și pacienții cu risc înalt pentru aritmii ventriculare severe sau MSC, cum ar fi cei cu cardiomiopatii dilatative, hipertrofice sau de VD, supraviețuitorii IMA sau rude ale pacienților cu boli moștenite asociate cu MSC. Combinarea ecocardiografiei cu testul de efort sau stresul farmacologic (denumită uzual „stres-Eco”) este utilă la pacienții suspecți de a avea aritmii ventriculare declanșate de ischemie, persoanelor care nu sunt capabile de a face efort sau au anomalii ECG de repaus ce limitează acuratețea electrocardiografică pentru detectarea ischemiei.

*Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară.* Progresele în RMN cardiacă au făcut posibilă folosirea acestei tehnici imagistice pentru a evalua, atât structura, cât și funcția cordului în mișcare. Rezoluția excelentă a imaginii obținute prin tehnicile actuale permite cuantificarea exactă a volumelor camerelor, masei VS și funcției ventriculare. Are o importanță particulară la pacienții suspecți de cardiomiopatie aritmogenă de VD (CAVD), la care RMN oferă o evaluare excelentă a dimensiunilor VD, funcției și cineticii regionale și permite detectarea infiltrării grase în miocardul VD. Angiografia VD poate fi de asemenea utilă. RMN cardiacă este utilizată tot mai des și este validată pentru detectarea ischemiei (modificări de cinetică la perfuzia de stres cu adenosină și dobutamină), detectarea și cuantificarea infarctizării/fibrozei, ca substrat pentru TV. Costul și accesibilitatea RMN cardiace devin mai competitive. RMN cardiacă poate oferi o evaluare cardiacă comprehensivă într-un singur studiu. Este important de subliniat că, așa cum se întâmplă la toate modalitățile imagistice, interpretarea corectă îi influențează utilitatea.

*Tomografia computerizată cardiacă.* La fel ca RMN, domeniul CT a avansat mult cu dezvoltarea de scanere rapide cu mai bună rezoluție, ceea ce permite vizualizarea tomografică a inimii și arterelor coronare. Aceste sisteme permit cuantificarea precisă a volumelor VS, FE și masei VS, cu rezultate comparabile cu RMN, dar în plus oferă imagini segmentare ale arterelor coronare din care poate fi cuantificat gradul calcificării. Majoritatea bolilor cardiace asociate cu aritmii ventriculare severe sau MSC sunt evaluate bine prin ecocardiografie. CT cardiacă poate fi folosită la pacienți selecționați, la care evaluarea structurilor cardiace nu este accesibilă prin ecocardiografie și RMN nu este accesibilă. În prezent nu există niciun beneficiu suplimentar, provenit din vizualizarea arterelor coronare prin CT cardiacă la pacienții cu aritmii ventriculare.

*Tehnicile cu radionuclizi.* Tomografia prin emisie de pozitroni (SPECT) cu perfuzie miocardică la efort sau, folosind agenți farmacologici, este aplicabilă la un grup selecționat de pacienți care sunt suspecți de a avea aritmii ventriculare, declanșate de ischemie și care sunt incapabili de efort sau au anomalii pe ECG de repaus, ceea ce limitează acuratețea acestora pentru detectarea ischemiei. SPECT de perfuzie miocardică poate fi de asemenea folosită pentru a aprecia viabilitatea miocardului la pacienții cu disfuncție de VS datorită unui IM în antecedente. Cuantificarea precisă a FE este posibilă prin angiografie cu radionuclizi (scanare cu multiple planuri/porți de achiziție) și, astfel, această tehnică poate fi utilă pacienților, la care această măsurătoare nu este accesibilă prin ecocardiografie.

*Coronarografia.* La pacienții cu aritmii amenințătoare cu sincope sau la supraviețuitorii MSC, coronarografia are un important rol diagnostic în stabilirea sau excluderea prezenței unor stenoze coronariene semnificative. Este obișnuit ca acești pacienți să fie supuși investigației ca componentă a evaluării lor diagnostice, mai ales dacă au o probabilitate intermediară sau mai mare de CI. Recomandări detaliate privind imagistica și testarea de efort pot fi găsite în ghidurile respective.

*Studiul electrofiziologic* cu înregistrări intracardiace și stimulare electrică, bazal și cu medicamente a fost folosit pentru evaluarea aritmiei și stratificarea riscului pentru MSC. SEF permite documentarea inductibilității TV, ghidarea ablației, evaluarea efectelor medicamentelor, aprecierea riscului de TV recurentă sau MSC, evaluarea pierderii conștiinței la pacienții selecționați cu aritmii suspectate drept cauză și aprecierea indicațiilor de terapie prin ICD. Scopul SEF variază în raport cu tipul și severitatea bolii cardiace, prezența sau absența TV spontane, terapia concomitentă cu medicamente, protocolul de stimulare, locul de stimulare.

Testarea EF este folosită pentru a documenta sau exclude cauza aritmică a sincopei în special la pacienții cu CI sau disfuncție de VS însă de obicei nu este primul pas în evaluare ci mai degrabă o investigație complementară pentru pacientul cu sincopă de geneză neidentificată.

**Tratamentul aritmiilor ventriculare.** Alegerea unui tratament adecvat pentru managementul aritmiilor ventriculare (extrasistole ventriculare, TV nesuținută, TV susținută monomorfă și TV susținută polimorfă și flutter ventricular/fibrilație ventriculară) necesită înțelegerea etiologiei și mecanismului aritmiei, evaluarea condițiilor medicale asociate, care pot contribui/exacerba aritmia, riscurilor datorate aritmiei și raportului beneficiu/risc privind selecția tratamentului. Tratamentul aritmiei manifeste poate implica oprirea agenților proaritmici, tratament antiaritmie specific, implantare de dispozitive, ablația și intervenția chirurgicală.

*Reducerea riscului prin tratament medical standard.* În trialurile clinice randomizate, cu excepția beta-blocantelor, toate celelalte medicamente antiaritmice disponibile actualmente nu s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul primar al aritmiilor ventriculare amenințătoare de viață sau pentru prevenția morții subite cardiace. În general, tratamentul antiaritmie poate fi eficient ca terapie adjuvantă în managementul pacienților predispuși la aritmie în circumstanțe speciale. Da-



torită posibilelor efecte secundare adverse ale antiaritmicelelor disponibile, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție. Multe medicamente cardiovasculare și non-cardiovasculare prelungesc repolarizarea ventriculară și au capacitatea de a precipita apariția tahiaritmiilor ventriculare amenințătoare de viață. Unii pacienți sunt mai susceptibili decât alții la efectele de alungire a intervalului QT chiar și la dozele obișnuite, posibil datorită predispoziției genetice sau sexului feminin. Mai frecvent, efectul proaritmice al unui medicament este legat de creșterea concentrației sanguine, ca rezultat al dozelor excesive, bolii renale sau interacțiunilor medicamentoase. Odată ce s-a considerat că aritmia ventriculară a fost datorată prelungirii QT de către unul sau mai multe medicamente prescrise, tratamentul în cauză trebuie oprit și urmat de monitorizarea atentă a repolarizării ventriculare și a ritmului cardiac.

### Medicamente antiaritmice în tahiaritmiile ventriculare

**Beta-blocantele.** Aceste medicamente sunt eficiente în suprimarea bătăilor ventriculare ectopice și a aritmiilor precum și în reducerea morții subite cardiace la pacienții cu unele boli cardiace cu sau fără insuficiență cardiacă. Beta-blocantele (**d.e. rizoprol, bisoprolol**) sunt agenți antiaritmici siguri și eficienți, putând fi considerate piatra de temelie a tratamentului antiaritmice. Mecanismul eficacității antiaritmice a acestei clase de medicamente implică blocarea competitivă la nivelul receptorilor adrenergici a mecanismelor trigger simpatic-dependente, încetinirea frecvenței sinusale și posibil inhibiția eliberării excesive de calciu prin receptorul de ryanodină.

**Amiodarona și sotalolul.** Amiodarona (**rotaritmil**) are un spectru de acțiuni, care includ blocarea curenților repolarizanți de potasiu care pot inhiba sau opri aritmiile ventriculare prin creșterea lungimii de undă a reintrării. Beneficiul global pe termen lung al amiodaronei este controversat, majoritatea studiilor nearătând un avantaj clar față de placebo. Câteva studii și o meta-analiză a câtorva studii mari au arătat reducerea morții subite cardiace cu amiodaronă la pacienții cu disfuncție VS, datorată unui infarct miocardic sau unei cardiomiopatii dilatative non-ischemice (43, 43), dar trialul SCD-HeFT nu a arătat un beneficiu al tratamentului cu amiodaronă privind supraviețuirea, comparativ cu placebo. Administrarea cronică de amiodaronă este asociată cu interacțiuni medicamentoase complexe și o serie de efecte adverse, implicând plămânul, ficatul, tiroida și pielea. În general, cu cât este mai mare probabilitatea apariției unui efect advers, cu atât este mai necesară oprirea administrării medicamentului. Sotalolul, ca și amiodarona, este eficient în oprirea aritmiilor ventriculare, dar are efecte proaritmice mai mari și nu a fost dovedită o creștere clară a supraviețuirii; agravarea aritmiilor ventriculare apare la 2-4% dintre pacienții tratați.

Antiaritmicele disponibile, altele decât beta-blocantele, nu trebuie utilizate ca terapie de primă linie în tratamentul aritmiilor ventriculare și prevenția morții subite cardiace. Eficacitatea antiaritmicelelor non-beta-blocante este echivocă, și fiecare antiaritmice are potențial semnificativ pentru efecte adverse, inclusiv proaritmia.

Astfel, beta-blocantele (**rizoprol, bisoprolol**) sunt prima linie de tratament, dar dacă această terapie nu este eficientă în

doze maxime, atunci pot fi încercate amiodarona (**rotaritmil**) sau sotalolul, cu monitorizarea efectelor adverse pe durata tratamentului.

**Remedii non-antiaritmice.** Administrarea de potasiu și magneziu, fie intravenos în situații acute, fie oral pentru creșterea cronică a nivelului lor sangvin, poate influența favorabil substratul electrofiziologic implicat în aritmiile ventriculare. Aceste medicamente sunt utile, în special, în prezența hipopotasemiei și hipomagneziemiei și trebuie luate în considerare ca tratament adjuvant în absența nivelurilor electrolitice mici. Remodelarea ventriculară apare după un infarct miocardic sau este asociată unei cardiomiopatii non-ischemice; aceste modificări structurale cu alterarea secundară a canalelor ionice, poate exacerba potențialul pentru aritmii ventriculare. Câteva medicamente, precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei și blocarea aldosteronului cu spironolactonă sau eplerenonă, îmbunătățesc substratul miocardic prin reversia remodelării și se asociază cu reducerea morții cardiace subite și non-subite. Este important de reținut că tulburările electrolitice sunt comune la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special la cei care folosesc doze mari de diuretice de ansă.

**Antitrombinice/antiplachetare.** Într-o analiză retrospectivă a mai mult de 6700 de pacienți participanți în studiu SOLVD, trialuri de prevenție și tratament, tratamentul antitrombinic a fost asociat cu reducerea morții subite cardiace. Tratamentul antiplachetar care include aspirina, clopidogrel (**Lopigrol**) și tratamentul anticoagulant au contribuit la această reducere a morții subite cardiace, posibil, ca rezultat al reducerii frecvenței ocluziilor coronariene trombotice în grupul de pacienți cu risc mare.

**Acizii grași n-3 și statinele.** Tot mai multe date experimentale și clinice sugerează că acizii grași n-3 sunt antiaritmici și pot preveni moartea subită cardiacă la oameni. Oricum, rezultatele sunt contradictorii. Într-un trial randomizat, incluzând pacienți cu un episod recent de aritmie ventriculară susținută și defibrilator-cardioverter implantat, suplimentarea dietei cu ulei de pește nu a redus riscul de tahicardie ventriculară/fibrilație ventriculară și, probabil, a avut efect proaritmice la unii pacienți. Un al doilea studiu similar a arătat o tendință de prelungire a timpului până la primul episod de TV/FV sau decesul de orice cauză și reducerea semnificativă a riscului, când au fost incluse toate evenimentele probabile TV/FV.

Unele studii arată că statinele reduc apariția aritmiilor amenințătoare de viață la pacienții cardiaci cu risc crescut de instabilitate electrică. Ambele terapii sugerează că mecanismul efectelor antiaritmice poate fi legat de stabilizarea electrofiziologică a membranei miocitare bilipidice, implicată în menținerea gradientelor electrolitici.

### Bibliografie

1. Grosu A. Aritmiile cardiace: diagnosticare și tratament. Chișinău, 1999.
2. Grosu A. Sincoapa: diagnosticare și tratament. Chișinău, 2009.
3. Guideline acute and chronic heart failure. *Euro. Heart J.* 2012.
4. Zipes. Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *JACC.* 2006;48(5):e247-e346.
5. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline



- update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1531-40.
6. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1990;66:214-9.
7. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/

- AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Con Cardiol.* 2003;42:954-70.
8. Klocke FJ, Baird MG, Lore U BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1318-33.
9. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Syncope (Guidelines on Diagnosis and Management of) update 2009. Executive Summary. *Eur Heart J.* 2009;30:2631-2671.

## CLINICAL CASES

## Hipoplazia pulmonară la copii

\*S. Șciuca<sup>1</sup>, R. Selevestru<sup>1</sup>, M. Efros<sup>2</sup>, I. Pletosu<sup>2</sup>, V. Pînzari<sup>2</sup>, D. Blăniță<sup>1</sup>, O. Belii<sup>1</sup>, A. Caraman<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University<sup>2</sup>Research Institute for Maternal and Child Health Care. 93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: ssciuca@rambler.ru. Manuscript received July 09, 2012; revised August 17, 2012

## Pulmonary hypoplasia in children

Pulmonary hypoplasia is a congenital malformation of the bronchial tree and lung parenchyma. Caused by the frailty of the embryogenesis mechanisms, it manifests through incomplete development of lung tissue. The severity of the injury depends on when the malformations appear at the prenatal age and the presence of additional anatomical abnormalities. One third of patients with Pulmonary Hypoplasia have additional abnormalities in other organs and systems (examples: heart defects, renal and urinary malformations, locomotor system malformations, etc.) We present a clinical case of diagnosed Hypoplasia in the right lung of a newborn who also has agenesis of the left kidney and paresis of the right facial nerve as well. We discuss the etiologic factors responsible for development of these congenital malformations. Following specialized literature, we do not exclude the impact of the renal and urinary malformations, nervous system disorders, and the impact of the multifactorial teratogens in development of HP in children.

**Key words:** lung hypoplasia, pulmonary artery hypoplasia, fetal renal agenesis, children.

## Лёгочная гипоплазия у детей

Лёгочная гипоплазия является врожденным пороком развития бронхиального дерева и лёгочной паренхимы, обусловленной хрупкостью эмбриогенеза, которая проявляется неполноценным развитием лёгочной ткани. Тяжесть аномалий зависит от момента её возникновения в пренатальном периоде и наличие дополнительных анатомических аномалий. У 1/3 пациентов с лёгочной гипоплазией диагностируются сопутствующие аномалии других органов и систем (пороки сердца, пороки мочевыделительной системы, опорно-двигательной системы и др.). Мы представляем клинический случай с гипоплазией правого лёгкого, диагностированного у новорождённого, у которого наблюдается и гипоплазия правой лёгочной артерии, агенезия левой почки, парез правого лицевого нерва. Обсуждается значимость этиологического фактора развития этих врождённых пороков. По данным литературы не исключается роль врождённых пороков мочевыделительной системы или патологий нервной системы и тератогенного полифакториального воздействия развития гипоплазии лёгкого у детей.

**Ключевые слова:** лёгочная гипоплазия, гипоплазия лёгочной артерии, аплазия почки, дети.

## Actualitate

Hipoplazia pulmonară reprezintă o malformație congenitală a arborelui bronșic și a parenchimului pulmonar, care presupune defecte ale dezvoltării prenatale. Maladia este depistată la naștere sau mai târziu, în cursul vieții, și este caracterizată prin modificări ireversibile, dinamice sau morfologice ale pulmonului. Ipoteza etiopatogenetică a malformațiilor bronhopulmonare demonstrează impactul factorilor teratogeni pe parcursul săptămânii a 3-6 de gestație, când apare diverticulul traheii sub o formă de proeminare ventrală pe intestinul anterior și în săptămâna a 6-16, când are loc ramificarea rapidă a bronhiilor subsegmentare și distale. Totodată

este actuală concepția de dereglare postnatală a diferențierii și dezvoltării unităților structural-anatomice bronho-pulmonare care, ulterior, va servi drept substrat morfologic favorabil de dezvoltare a afecțiunilor inflamatorii bronho-pulmonare cronice. Patologia poate implica un segment, lob, pulmon sau ambii plămâni. Datele din literatura de specialitate relatează că frecvența malformațiilor bronho-pulmonare este de 3-5% din totalul malformațiilor existente la nou-născut. La 1/3 dintre pacienții cu malformații bronho-pulmonare sunt diagnosticate anomalii concomitente ale altor organe și sisteme (vicii cardiace, malformații reno-urinare, afecțiuni ale aparatului locomotor ș.a.). Hipoplazia pulmonară este clasificată ca pri-

mară și secundară; forma simplă și cea chistică. În majoritatea cazurilor, hipoplazia pulmonară este secundară unor cauze cu impact negativ pentru dezvoltarea intrauterină a pulmonilor [1]. Frecvența hipoplaziei pulmonare la copii este de 9-11 cazuri la 10 000 de nou-născuți vii, și 14 cazuri la 10 000 de nașteri [2]. La necropsiile efectuate feților, nou-născuților și sugariilor (de la 18 săptăm. de gestație până la 2 ani) în 26% cazuri s-a constatat prezența hipoplaziei pulmonare, care a fost considerată drept cauză de deces în 22% cazuri [3].

Hipoplazia pulmonară primară este foarte rară, deseori, este ocazional depistată morfopatologic la copiii cu structura plămânilor normală, dar hipoplazici și fără a putea fi identificată o cauză responsabilă de dezvoltare a acestei malformații. Au fost descrise cazuri în literatura de specialitate, diferite după gravitate, începând cu hipoplazia pulmonară bilaterală, hipoplazia pulmonară simplă și izolată și este raportată cu incidența de un caz la 100 000 de nașteri vii. Această malformație congenitală se caracterizează prin reducerea țesutului pulmonar, structuri bronho-pulmonare imature, afectarea diferențierii alveolare și sintezei de surfactant, având modul de moștenire autosomal recesivă [4].

În cele mai multe cazuri, hipoplazia pulmonară este secundară, drept consecință a acțiunii unor factori de risc în perioada intrauterină și poate servi drept cauza deceselor la copiii născuți morți în 14,5%, conform rezultatelor morfopatologice [5]. Patogenia hipoplaziei pulmonare nu este pe deplin cunoscută, dar o cavitate toracică normală, mișcările fetale de respirație, lichidul pulmonar fetal cu presiune pozitivă și volumul normal de lichid amniotic, leziuni ale SNC, agenezia nervului frenic sunt toate importante pentru creșterea normală pulmonară *in utero*. Majoritatea cazurilor de hipoplazie pulmonară apar datorită unor anomalii cromozomiale și structurale majore, și în jumătate din toate cazurile de HP sunt atribuite leziunilor intratoracice înlocuitoare de

spațiu, care comprimă sau înlocuiesc parenchimul pulmonar normal, cum ar fi herniile diafragmale [6].

Plămâni hipoplazici, ca urmare a oligohidramniosului, care ar putea rezulta din lipsa de funcționare a țesutului renal (agenezie renală bilaterală sau displazie chistică), sunt structural și biochimic imaturi pentru vârsta de gestație. Imaturitatea structurilor bronho-pulmonare, insuficiența funcțională a membranei alveolo-capilare, dezvoltarea insuficientă a elasticității țesutului și concentrației scăzute a fosfolipidelor. În schimb, plămâni hipoplazici din toate celelalte cauze decât oligohidramnios, de obicei, au o structură care este adecvată pentru vârsta gestațională. Hipoplazia pulmonară secundară ageneziei renale ca consecință a oligohidramniosului, poate fi legată în mod specific de eșecul de a reține lichidul pulmonar fetal [6].

Există studii care au relatat, că secțiunea bilaterală a nervului frenic *in utero* induce dezvoltarea hipoplaziei pulmonare [7]. Hipoplazia pulmonară poate fi, de asemenea, o caracteristică de trisomie 21, cu un număr redus de alveole și o suprafață alveolară mică [8].

Dificultățile de diagnostic ale hipoplaziei pulmonare constau în lipsa unei simptomatologii specifice acestei malformații. Diagnosticul prenatal poate fi confirmat prin USG cu determinarea indicilor de dezvoltare fizică intrauterină. Un studiu efectuat în baza USG la 147 de gravide au determinat 49 de sarcini normale și 98 de sarcini, la care indicii de dezvoltare fizică intrauterină aveau devieri de la normă au confirmat și diferite anomalii de dezvoltare la feți. Au fost evaluate sarcinile cu oligohidramnios pe parcursul a 20-25-a săptămâni de gestație au demonstrat risc special pentru nașterea ulterioară a feților cu hipoplazie pulmonară în 11-25% cazuri [9].

Clinic copiii cu hipoplazie pulmonară unilaterală pot prezenta evoluție atipică în dependență de gradul de implicare a plămânilor și maladiilor concomitente. În marea majoritate

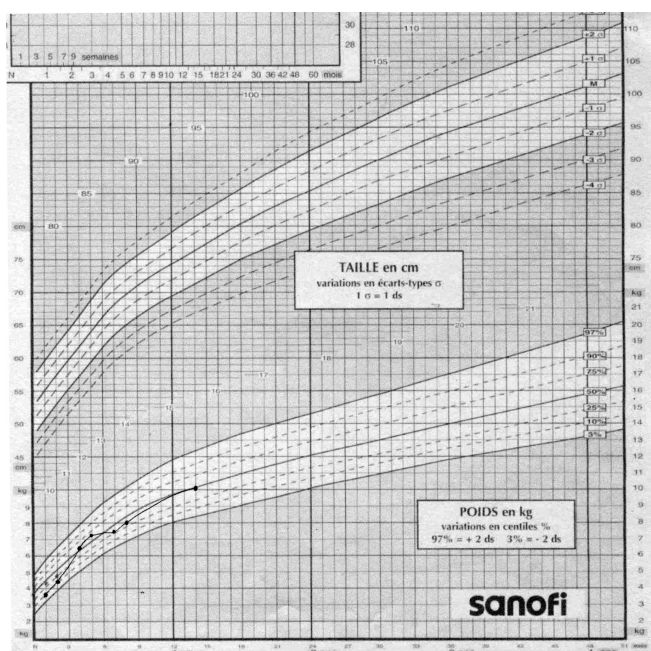


Fig. 1. Dezvoltarea fizică a copilului.

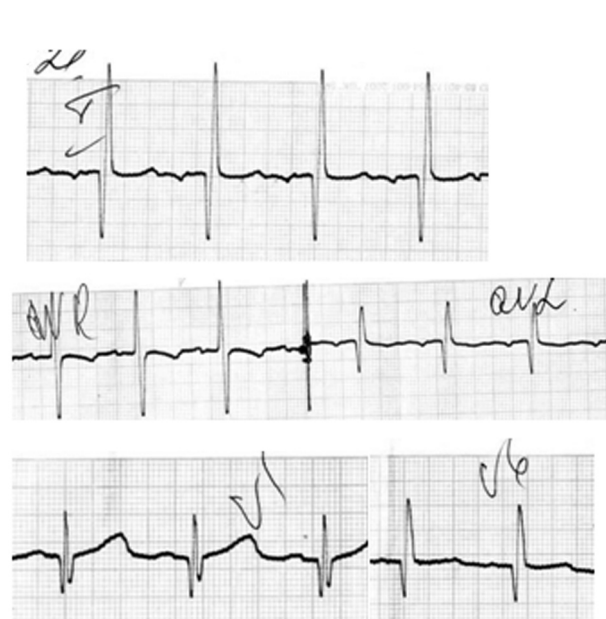


Fig. 2. ECG Dextrapozitia cordului.

a cazurilor tabloul clinic debutează după asocierea procesului infecțios-inflamator al sistemului respirator cu alterarea stării generale, oboșală, cu tulburări de creștere, inapetență, temperatură subfebrilă, tuse umedă cu expectorații muco-purulente, dispnee, semne de insuficiență respiratorie. La copiii cu hipoplazie pulmonară pot apărea dificultăți de respirație și alimentație, tulburări ale funcției cordului [10]. Hipoplazia pulmonară poate fi diagnosticată ocazional, la internarea pacienților pentru intervenții chirurgicale, în cazul când, lipsește un istoric agravat pentru simptomatologie respiratorie și cardiacă [11].

**Caz clinic.** Sugarul C.D., sex masculin, vârsta de 8 luni, se internează pe 22.12.2011 în secția de reanimare somatică și transfer ulterior în secția de pneumologie ICȘOSMC pentru o infecție acută a căilor respiratorii inferioare. Debutul maladiei acut după o suprarăcire, cu temperatură febrilă, semne catarale respiratorii, care au progresat în timp cu apariția semnelor critice de luptă respiratorie.

Istoricul personal: este primul copil, de la prima sarcină cu evoluție normală. Nașterea la 40 de săptămâni, greutatea la naștere 3060 gr, lungimea 52 cm, perimetrul cranian 35 cm. Scorul Apgar de 8 la naștere și 9 după 5 min. Este externat din maternitate cu diagnosticul de Aghenezia pulmonului drept, dextracardie. Pareza nervului facial pe dreapta. Alimentat natural o lună, apoi cu formule lactate. Este la evidența medicului de familie cu diagnosticul de anomalii de dezvoltare multiple, la vârsta de o lună suportă prima dată o infecție respiratorie acută. Ulterior face dese IRA tratate în staționarul raional. Dezvoltarea somatică corespunzătoare, reprezentată în somatogramă (fig. 1). Copilul a fost vaccinat cu vaccinurile Hep B<sub>1</sub>, BCG<sub>1</sub>, ROR<sub>1</sub>. Antecedente heredocolaterale: părinții sunt aparent sănătoși, tata are vârsta de 25 de ani, mama - 21 de ani. Neagă existența consanguinității. Copilul este dintr-o familie integră, cu condiții de trai satisfăcătoare. Deprinderi dăunătoare nu se atestă. Pe parcursul sarcinii mama a activat timp de 7,5 luni la o întreținere individuală în calitate de

croitoreasă. La aceeași întreținere activează și tata. După spusele părinților, au fost în contact zilnic cu mirosuri puternice de la materialul textil. În aceeași clădire este amplasată o tipografie funcțională.

Copilul se internează cu respirație zgomotoasă, dispnee mixtă marcată, cianoză periorală accentuată în accesele de tuse cu apnee de 15 sec, tuse umedă, respirație nazală dificilă, inapetență. Examenul obiectiv relevă starea generală gravă a copilului cu semne de insuficiență respiratorie, participarea musculaturii auxiliare în respirație, asimetria ușoară a cutiei toracice cu dimensiuni reduse pe partea dreaptă. Tegumente pale, curate, cianoză periorală marcată. Tahipnee (FR 65 b/min), tiraj intercostal pronunțat, mișcări respiratorii paradoxale. Auscultativ pe aria hemitoracelui drept, superior respirație abolită, inferior absența murmurului vezicular, pe aria hemitoracelui stâng respirație aspră, raluri umede multiple de diferit calibru pe toată aria pulmonară stângă. Auscultația cordului constată șocul apexian în spațiul V drept lateral de linia medioclaviculară, AV 110 b/min.

Prin testele de laborator a fost efectuată analiza generală a sângelui (29.12.2011): Hb 130 g/l, eritrocite  $4,2 \times 10^{12}/l$ , IC 1,09, leucocite  $7,4 \times 10^9/l$ , nesegmentate 6%, segmentate 34%, eozinofile 2%, limfocite 45%, monocite 3%, VSH 10 mm/h. Teste biochimice ale sângelui (22.12.11): proteina generală 72 g/l, ureea 3,1 mmol/l, bilirubina totală 8,4 mkmol/l, AST 37,8 UI/l, ALT 41,7 UI/l, Glucoza 3,97 mmol/l, K 4,75 mmol/l, Na 145 mmol/l. Indicele protrombinic 87%, proba cu timol 3,33. Testul serologic pentru prezența HIV - negativ. Teste imunologice (27.12.2011): IgE totale 11,1 IU/ml, CIC 47 UDO (norma 40-45), IgA serică 1,1 mg/ml, IgM serică 0,8 mg/ml, IgG serică 5,1 mg/ml. Teste serologice pentru prezența infecțiilor (27.12.2011): Ac anti CMV Ig M negativ; Ac anti herpes virus serotip 1 și 2 Ig M, IgG negativ; Anticorpi anti *Mycoplasma pneumoniae* IgA, IgG negativ; Ac anti *Mycoplasma hominis* IgA negativ, IgG 1,176 (norma 0,3).

ECG cu multiple artefacte, copil neliniștit (27.12.11) - ritm

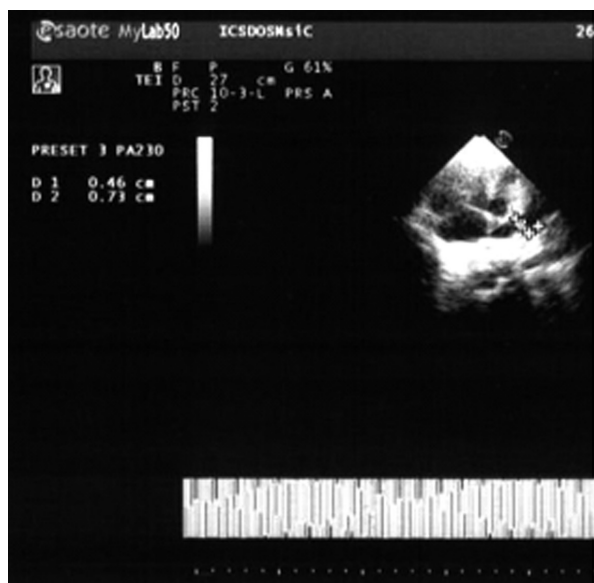


Fig. 3. EcoCG Doppler. Îngustarea arterei pulmonare drepte.

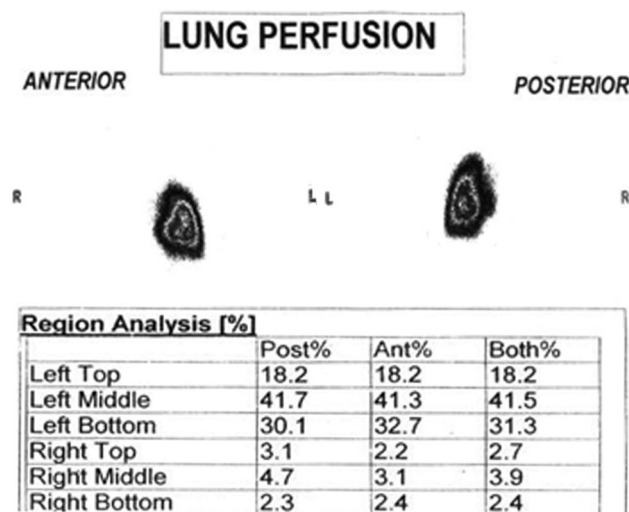


Fig. 4. Scintigrafia pulmonară cu radionuclizi (<sup>99</sup>Tc), la care nu se vizualizează pulmonul drept.



sinusal. FCC 120 b/min, AE verticală, hipertrofia ventriculului stâng și drept. Dereglări de repolarizare. Dextropoziția cordului. ECG (26.06.2012) în dinamică cu amplasarea obișnuită pe stânga a electrozilor – se constată unda P negativă în derivația 1 standard și unda T pozitivă. Unda P mai mult negativă în AVR. În AVL unda Q este adâncă, ce se constată și în derivațiile toracice  $V_1$ - $V_2$ . Dextropoziția cordului (fig. 2).

EcoCG (05.12.2011). Se detectează o regurgitare ușoară prin valva tricuspida și valva pulmonară. Cavitatea VD ușor dilatată. Insuficiența VT gr. I, VP gr I, hipertensiune pul-

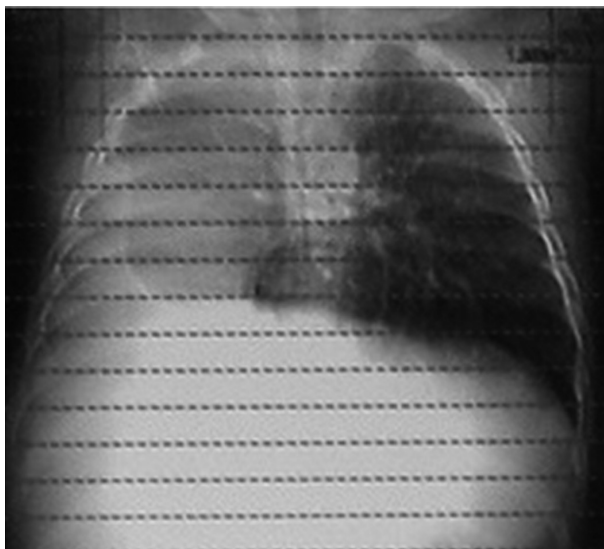


Fig. 5. CT pulmonar spiralat multisețional. Hiperinflarea pulmonului stâng cu herniere contralaterală. Deplasarea mediastinului spre dreapta.

m/s, valva aortică 1,4 m/s. Venele pulmonare greu detectabile.

Bacteriologia sputei: *Str. viridans*  $10^5$ , sensibil la cefalosxim, ceftriaxon; *Kl. pneumoniae*  $10^5$ , sensibil la azitromicină, imipenem.

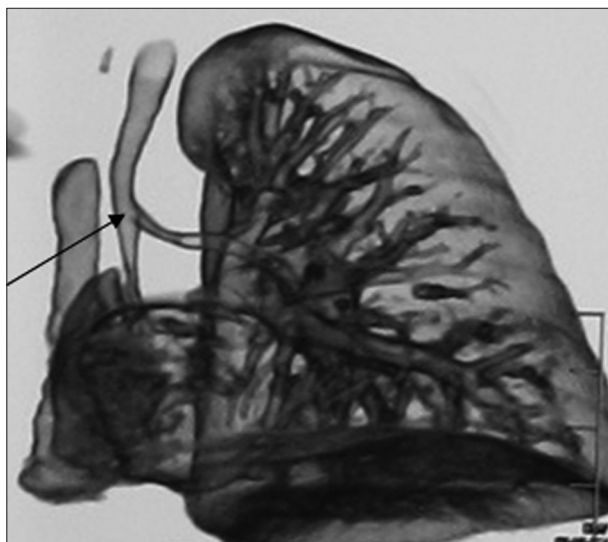


Fig. 7. CT pulmonar cu reconstrucții MPR și virtuale. Bifurcația traheii în bronhia stângă și dreaptă. Bronhia principală dreaptă, amplasată în hemitoracele stâng.

monară ușoară (PSAP 36 mmHg). Funcția de pompă a VS normală. PSAP = 36 mmHg. Dextropoziția cordului.

EcoCG Doppler în dinamică (26.06.12). Cavitățile cordului nu-s dilatate (A/S - 18 mm, VD - 11 mm, SIV - 4,4 mm, Ao asc. - 18 mm). Aparatul valvular intact. Contractilitatea VS norma. Ramura dreaptă a arterei pulmonare îngustată vizibil egală cu 4,6 mm, comparativ cu artera pulmonară stângă egală cu 7,3 mm (fig. 3). La Doppler vitezele sunt identice în ambele artere pulmonare (stânga și dreapta egal cu 1,5 m/s). Viteza fluxului prin valva mitrală 0,6 m/s, valva tricuspida 0,6

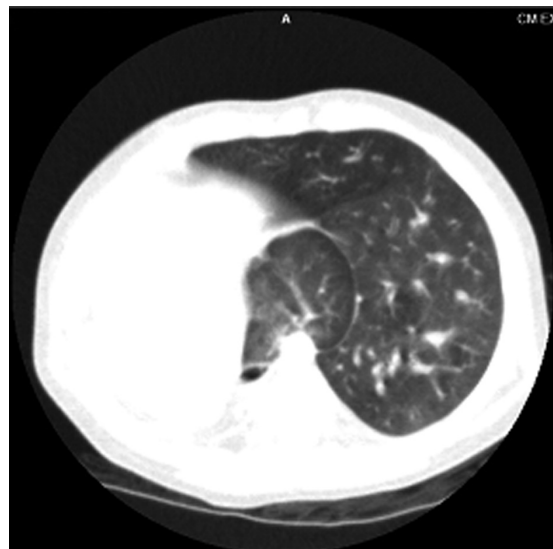


Fig. 6. CT scan prezintă aspectul hipoplaziat al pulmonului drept cu pleură viscerală separată (săgeată). Pulmonul stâng secțiune prin lobul superior și inferior.

USG organelor interne (23.12.2011): ficatul, LD 73 mm, LS 33 mm, VP 5 mm, contur regulat, ecogenitate crescută. Vezica biliară 44 x 14 mm inflexiune în gât. Pancreas 11 x 10 x 11 mm, contur șters, parenchimul omogen, ecogenitate relativ

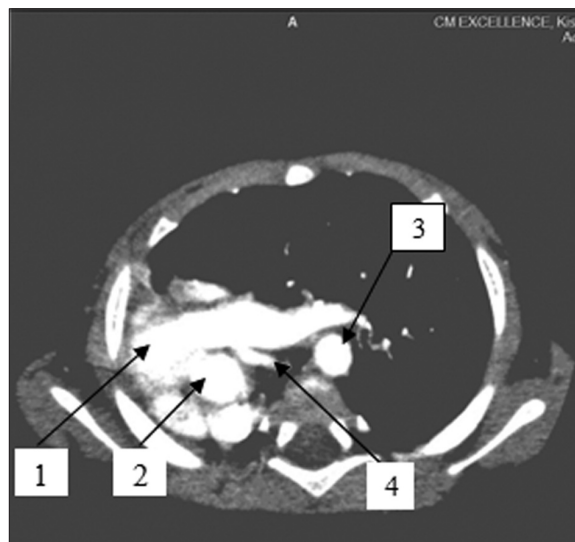


Fig. 8. CT cu angiopulmonografie. Dextropoziția secundară a cordului. 1. Tr. pulmonar, 2. Ao. ascendentă, 3. Ao. descendentă, 4. Art. pulmonară dreaptă hipoplazică.



crescută. Splina - 52 mm, parenchimul omogen. Rinichiul drept 80 x 35 mm (norma 59-62 x 39-40 mm), rinichiul stâng la locul tipic nu se vizualizează.

Radiografia cutiei toracice (23.12.2011): se determină asimetrie moderată toracică pe dreapta cu deplasarea totală a organelor mediastinale spre dreapta, sugerând absența totală a pulmonului drept, hiperlučența și hiperinflarea pulmonului stâng cu herniere spre dreapta. Agenezia pulmonului drept. Dextrocardie secundară.

Scintigrafia pulmonară (perfuzie) (9.12.2011): plămânul drept nu se vizualizează, în locul său de proiecție este doar captare fonică. Plămânul stâng este mărit în dimensiuni, se vizualizează deformare moderată, dereglarea perfuziei nu se percepe (fig. 4).

CT pulmonar spiralat multisețional cu reconstrucții MPR, virtuale și 3D (28.12.2011) constată micșorarea în volum a hemitoracelui drept cu ascensionarea hemidiafragmei părții respective. Organele mediastinale deplasate total pe dreapta toracelui. Plămânul stâng hiperinflațat cu structură hipertransparentă, dilatat vicar cu herniere contralaterală. Desenul vascular al pulmonilor este accentuat. Hilul stâng dilatat avansat. Ganglioni limfatici mediastinali și traheobronșici nu s-au depistat (fig. 5, 6).

La reconstrucția virtuală vizualizăm bronhia principală prezentă a pulmonului drept, amplasată în hemitoracele stâng cu îngustări pe parcurs (fig. 7). În regim de angiografie (28.12.11) cu substanță de contrast: Omnipaque 350, 14 ml, intravenos. Contrastarea rapidă în bolus indică vasele magistrale marcat dilatate. Artera pulmonară stângă 11 mm. Hipoplazia arterei pulmonare drepte 4 mm (fig. 8). Procedeele efectuate pe imaginile obținute prin reconstrucții MPR, VRT și 3D furnizează elemente convingătoare privind diagnosticul de hipoplazie pulmonară a pulmonului drept. Hipertrofie compensatorie cu semne CT de emfizem pulmonar pe stânga. Hernie mediastinală pulmonară. Dextropoziția cordului secundară cu deplasarea mediastinului spre dreapta.

### Discuții

Conform studiilor din România hipoplazia pulmonară este întâlnită la 2/1000 de nou-născuți vii, și la 6,7% cazuri din feții morți *in utero*, la 10% dintre nou-născuții examinați postmortem. Prevalența malformațiilor congenitale în unele regiuni ale României, cumulativ, în intervalul 2003-2007 a fost de 0,6% din totalul nou-născuților vii. Cele mai multe malformații au interesat aparatul digestiv (35%), urmate de cele urogenitale (26,3%), iar malformațiile bronho-pulmonare s-au înregistrat cu o prevalență scăzută (1,3%), dintre care hipoplazia pulmonară confirmată în 41,2% cazuri [12].

La pacientul C. D. sunt confirmate multiple anomalii de dezvoltare, inclusiv hipoplazia pulmonară și aghenezia rinichiului stâng, care influențează prognosticul vital. Evaluarea cauzelor posibile în dezvoltarea hipoplaziilor pulmonare, constatăm prezența factorilor teratogeni, cu care a contactat mama și tata la locul de muncă. Conform statisticii medicale 50% cazuri de hipoplazii pulmonare sunt asociate cu hernii diafragmale. Investigările imagiste efectuate la pacientul C. D.

exclud prezența herniei diafragmale de volum *in utero*, care ar fi putut condiționa mișcările fetale de respirație anormale. Din cauze posibil cunoscute nu putem omite impactul lichidului pulmonar fetal și volumul normal de lichid amniotic necesare pentru creșterea normală pulmonară, care poate fi suspectat responsabil de dezvoltarea acestei disabilități la copil.

În literatura de specialitate se discută despre impactul posibil al lichidului amniotic asupra creșterii normale a pulmonului în perioada intrauterină. Lichidul amniotic este produs de către membranele amniotice și de rinichii fetalii. Anomaliile renale (rinichi polichistic, hidronefroză, agenezie renală) pot induce dezvoltarea oligohidramnios, care este confirmată prin asocierea cu hipoplazia pulmonară la copii [6]. Această ipoteză are dreptul la existență, fiind confirmată de pronosticul nefavorabil incompatibil cu viața copiilor cu hipoplazie pulmonară bilaterală care, conform literaturii de specialitate, este în corelație directă cu frecvența constatării agheneziei renale bilaterale [10].

Ecografia prenatală oferă posibilitatea de a suspecta sau a confirma diagnosticul de hipoplazie pulmonară. În cazul prezentat, examenele ecografice prenatale la mamă, relevă o sarcină satisfăcătoare. Astfel, momentul de apariție a anomaliei nu a putut fi estimat. Totodată, multe studii au constatat o sensibilitate și o specificitate bună în cazul implementării ecografiei de mare performanță în obstetrică la populația neselectată [13]. Se cere perfecționarea unor protocoale mixte de estimare ecografică 3D, Doppler și RMN pentru a stabili dacă hipoplazia pulmonară poate fi letală sau nu, și intervenția chirurgicală posibilă intrauterin.

În cazul în care, la copilul cu hipoplazie pulmonară este confirmată o patologie congenitală renală, se cer a fi examinate creatinina serică, ureea în sânge, și nivelul electroliților, pentru a evalua funcția renală. Din investigațiile efectuate pacientului, rezultă că rinichiul drept „existent” are o funcție compensatorie suficientă. Următoarea tactică de diagnostic prevede efectuarea urografiei intravenoase cu scopul excluderii unei poziții anormale a rinichiului stâng, considerat absent. Această investigație nu a fost efectuată pacientului din cauza refuzului părinților.

Supraviețuirea nou-născuților cu hipoplazie pulmonară și hipertensiune pulmonară este redusă. Alterarea pulmonară este mai severă la nivelul plămânului ipsilateral, dar este aproape întotdeauna prezentă și la plămânul contralateral. Atribuind aceste date din literatura de specialitate la situația clinică descrisă, putem prognoza o posibilă evoluție nefavorabilă pentru vitalitate.

La ECG este important să se facă distincția dintre dextrocardia și dextropoziția cordului. În dextrocardie la ECG cu amplasarea obișnuită pe stânga a electrozilor se vizualizează o undă P și T negativă în derivația I standard, complexul QRS după modelul QS, un model inversat între AVR și AVL. În derivațiile  $V_1$ - $V_6$  se observă o imagine în oglindă, unda R înaltă în derivația  $V_1$  sau un raport  $RS \geq 1$ . La pacientul C. D. se atestă dextropoziția cordului secundară hipoplaziei pulmonare, argumentată prin imagini controversate pentru a confirma dextrocardia (unda T pozitivă în 1 derivație stan-

dard, unda P mai mult negativă în AVR ș.a.), lipsa inversiei organelor interne și prezența malformației pulmonare cu deplasarea mediastinului spre stânga.

EcoCG Doppler este un protocol explorativ informativ pentru a stabili diagnosticul de malformații vasculare. La examinarea Eco CG Doppler se vizualizează bifurcația arterei pulmonare și arterele pulmonare stângă dreaptă hipoplazică. Tehnici invazive, cum ar fi cateterismul cardiac, pot fi amânate în cazul în care nu există dovezi la EcoCG de hipertensiune pulmonară. La copilul C.D. EcoCG la momentul internării constată hipertensiune pulmonară ușoară cu presiune în artera pulmonară PSAP = 36 mmHg. Deci, modificările inflamatorii infecțioase au indus o decompensare cardiovasculară, care necesită a fi monitorizată în timp, pentru a evalua situația morfofuncțională a sistemului afectat. Efectuarea EcoCG Doppler în dinamică constată prezența malformației vasculare prin hipoplazia arterei pulmonare drepte, dar cu absența semnelor de decompensare. Camerele cordului nu sunt dilatate și nu se constată hipertensiune pulmonară. Malformația cardiacă prin număr de vene pulmonare reduse sau circuit vascular aberant nu poate fi confirmată la acest copil. În cazul asocierii hipoplaziei arterei pulmonare, la radiografia cutiei toracice se determină domenii asimetrice pulmonare, hiperinflație în pulmonul contralateral celui hipoplazic. Însă, stabilirea unui diagnostic cert a fost posibil după efectuarea CT pulmonar spiralat multisețional cu angiografie.

Angiografia oferă date semnificative în aprecierea gradului de dereglări ale fluxului sanguin, ale regiunilor afectate. Angiografia este indicată pentru a confirma diagnosticul anomaliilor vasculare și pentru a confirma reducerea patului vascular pulmonar. Artera pulmonară spre pulmonul hipoplazic este, de obicei, mică sau, uneori, absentă [14].

Diagnosticul confirmat la momentul spitalizării pacientului C. D. în secția de pneumologie (22.11.11) este: Anomalie de dezvoltare multiplă. Hipoplazia pulmonului drept. Hipoplazia arterei pulmonare drepte. Aghenezia renală stângă. Dextropoziția secundară a cordului. Bronșiolită acută, etiologie neidentificată. IR gr III. Hipertensiune pulmonară ușoară. Pareza nervului facial pe dreapta.

Supraviețuitorii cu hipoplazie pulmonară, de multe ori, prezintă boli pulmonare cronice. Prognosticul în cazul copiilor cu hipoplazie pulmonară este dependent de volumul plămânului funcțional remanent. Gradul de hipoplazie pulmonară se corelează cu momentul apariției, cu durata și cu severitatea afecțiunii de bază.

Acest copil este supravegheat de specialistul pneumolog pediater. Copilul are indicații pentru vaccinarea conform calendarului național (HVB<sub>2-3</sub>, DTP<sub>1-3</sub>, VPo<sub>1-3</sub>, Hib<sub>1-3</sub>), deoarece este din grupul de risc. Se recomandă testarea genetică în cazul, în care există mai multe anomalii de dezvoltare. În mod programat se indică efectuarea urografiei intravenoase pentru excluderea unei poziții anormale a rinichiului stâng considerat

absent. Copilul necesită o supraveghere medicală continuă la medicul de familie, pediatru, pneumolog cu efectuarea testelor funcționale și instrumentale în scopul diagnosticării precoce a disabilităților, elaborarea programelor pentru ameliorarea calității vieții. Apariția infecțiilor respiratorii repetate pot sugera dezvoltarea afecțiunilor cronice pulmonare, cardiovasculare, renale. Consultația la cardiolog și chirurgul cardiothoracic în cazul, în care pacientul are o leziune cardiacă coexistentă. De asemenea, este indicată consultația unui nefrolog și neurolog.

### Concluzii

Hipoplazia pulmonară este un eveniment malformativ congenital grav, care produce un impact nefast asupra dezvoltării organismului copilului, evoluează cu sindrom respirator sever, iar în cazul clinic este asociată cu anomalii ale tractului uro-genital, cardiovascular, sistemul nervos.

Influențele teratogene din perioada embrionară sunt responsabile de declanșarea proceselor generatoare de instalarea unui substrat malformativ polisistemic cu aghenezie renală, care ar fi putut deteriora maturarea pulmonului embrionar cu dezvoltarea hipoplaziei pulmonare.

### Bibliografie

- Gudumac E, Babuci V. Criterii clinico-morfologice de diagnostic în hipoplazia pulmonară izolată la copii. *Buletin de perinatologie*. 2009;1(41):7-17.
- Praveen Kumar. Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management, McGraw-Hill Prof Med/Tech. Chicago, 2007;390.
- Husain AN, Hessel RG. Neonatal pulmonary hypoplasia: An autopsy study of 25 cases. *Pediatr Pathol*. 1993;13:475-84.
- Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):466-75.
- Wigglesworth JS, Desai R. Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival? *Lancet*. 1982;i:264-7.
- Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child*. 1981;56:606-15.
- Fewell JE, Lee CC, Kitterman JA. Effects of phrenic nerve section on the respiratory system on fetal lambs. *J Appl Physiol*. 1981;51:293-297.
- Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med*. 1982;307:1170-3.
- Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, et al. Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(3):606-12.
- Thomas RJ, Lathif HC, Sen S, et al. Varied presentations of unilateral lung hypoplasia and agenesis: a report of four cases. *Pediatr Surg Int*. 1998;14:94-95.
- Vitiello Renato. Association of Pulmonary Artery Agenesis and Hypoplasia of the Lung. *Pediatric pulmonology*. 2006;41:897-99.
- Zavate Livioara. Studiul prevalenței și al tipurilor de malformații congenitale la copiii din două regiuni de dezvoltare ale României: nv și sv. *AMT*. 2012;2(1):20-22.
- Tanigaki Shinji, Kei Miyakoshi. Pulmonary Hypoplasia: Prediction with Use of Ratio of MR Imaging-measured Fetal Lung Volume to US-estimated Fetal Body Weight. *J Am Osteopath Assoc*. 2004;104(12):537-542.
- Berrolca T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. *Radiographics*. 2004;24(1):e17.



14 июня 1922 года в станице Суворовская Ставропольского края, в семье преподавателей математики и рисования родилась дочь Тамара. Когда Тамаре исполнилось 7 лет, семья переехала в Пятигорск, где она поступила в школу, которую окончила в 1939 году с золотой медалью. В этом же году она поступила на физико-математический факультет Ростовского института (Ростов-на-Дону). Окончив два курса института, в связи с началом Великой Отечественной Войны, она была переведена в Пятигорский химико-фармацевтический институт. Окончив его с отличием, в 1945 году была распределена на работу в качестве старшего лаборанта в Кисловодский медицинский институт (эвакуированный во время войны Ленинградский мединститут).

В октябре 1945 года, на основании распоряжения Совнаркома, Кисловодский медицинский институт был переведен в Молдавию для создания Кишинёвского медицинского института. Вместе с мединститутом, в Кишинёв переезжает семья Тамары Сильвестровны, которая работает в должности ассистента кафедры фармакологии (зав. кафедрой – Ляликов Сергей Иванович) с 1945 по 1951 год. За этот период она разработала препарат пенициллина длительного действия, который позволял вводить его больным 1 раз в сутки (а не каждые 3 часа, как было до этого). С 1951 года она переходит работать на кафедру биохимии (зав. кафедрой – д.м.н. Михлин Михаил Семёнович), где работала ассистентом до 1954 года.

В 1952 году Тамара Сильвестровна успешно защищает кандидатскую диссертацию по теме: «К вопросу о депонировании лекарственных веществ (применение ланолина в масляных депо-препаратах)».

В 1954 году Тамара Сильвестровна проходит по конкурсу на должность доцента кафедры биохимии, где работает в этой должности до 1992 года. За 48 лет работы в мединституте она читала лекции и вела практические занятия по органической химии, физической и коллоидной химии, биологической химии. В течение 30 лет она была заведующей учебной частью кафедры биохимии.

С 1952 по 1990 год научно-исследовательская деятельность Тамары Сильвестровны была направлена на исследование белкового обмена у матери и плода при физиологической беременности и облучении рентгеновскими лучами различной дозировки в разные сроки беременности; исследование метаболизма печени при воздействии антибиотиков в условиях экспериментального токсического гепатита; исследование метаболизма печени при длительном экспериментальном введении комбинаций пестицидов в дозах эквивалентно-поступающих в организм человека с

пищевыми продуктами. Её супруг, зав. кафедрой, доктор наук, Ляликов Сергей Иванович, много путешествовал по Молдавии, изучая лекарственные растения. К сожалению, он подготовил докторскую диссертацию к защите, но скоропостижно скончался. По материалам его диссертационной работы Тамара Сильвестровна подготовила к изданию его многолетний труд – книгу «Лекарственная фауна Молдавии».

Тамара Сильвестровна успешно занималась общественной работой на кафедре биохимии и в институте. Она была ответственным секретарём редколлегии по опубликованию научных трудов сотрудников нашего университета, членом местного комитета института, секретарём научного Общества биохимии и фармакологии республики. За многолетние заслуги она была награждена медалями: «Отличник здравоохранения СССР» и «Meritul Civic».

Активная, доброжелательная, внимательная к студентам, приветливая, аккуратная и подтянутая – она всегда была примером для подражания не только для студентов, но и для молодых преподавателей. Предъявляя высокие требования к студентам, в течение учебного года, она всегда была доброжелательной на экзаменах. Для Тамары Сильвестровны характерны такие качества, как порядочность, справедливость, сопереживание, скромность, жизнерадостность, патриотизм, интеллигентность. Свой юбилей она встретила в кругу родных и друзей. Она и сейчас активна, участвует в жизни своих детей, внуков и правнуков, интересуется их жизнью и радуется их успехам. В беседе она растрогалась и поделилась с коллегами: «Благодарю Судьбу за любимую работу, которая позволила мне приносить людям пользу, встретить много хороших и интересных людей, участвовать в одном общем благородном деле, становлении Кишинёвского государственного медицинского университета, жить насыщенной интересной жизнью. Молдова стала для меня второй Родиной, а кафедра биохимии – вторым моим родным домом».

Несмотря на трудности, жизненные испытания и невзгоды, в свои 90 лет, Тамара Сильвестровна остаётся такой же оптимистичной, романтической и жизнерадостной личностью. И как сказал поэт:

*Прекрасен Мир! И, с каждым днём  
К нему относишься мудрее...  
Мне кажется: мы не стареем,  
А просто правильной живём...  
Шлифуют годы красоту –  
Не ту, привычно-суетную,  
А, настоящую, живую,  
Души высокую мечту...  
Как хочется продлить отсчёт  
Прекрасных лет! Пусть жизнь волнует,  
Пусть сердце плачет и ликует,  
И, также трепетно живёт!*

От имени всех сотрудников университета, её друзей и всех, кто её помнит и знает, мы желаем ей здоровья, благополучия, счастливых событий, теплоты и заботы родных и близких ей людей.

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



#### GHID PENTRU AUTORI

\* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

\* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. **Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. **Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții, concluzii și bibliografie până la 10 referințe. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

**Atriclele de sinteză** nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. **Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. **Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

\* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

\* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Bd. Ștefan cel Mare, 192  
MD-2004, Chișinău,  
Republica Moldova  
Telefon: (+37322) 222715  
Fax: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

\* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

\* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. **Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. **Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения, выводов и библиографии не более 10 источников. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

**Обзорные статьи** не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. **Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

\* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

\* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку, на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,  
MD-2004 Кишинёв,  
Республика Молдова  
Телефон: (+37322) 222715  
Факс: (+37322) 295384  
www.usmf.md  
e-mail: curiermed@usmf.md

#### GUIDE FOR AUTHORS

\* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

\* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. **The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. **The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. **The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 10 references.

**Review articles** must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. **Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. **References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

\* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

\* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Professor, 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